

Conduite à tenir devant une hyperstimulation ovarienne

Docteur M.C. Laurent
DOGMR CHU Rennes

Complication la plus fréquente des traitements de stimulation de l'ovulation, l'hyperstimulation ovarienne (HSO) peut mettre en jeu le pronostic vital dans les formes graves. Pathologie iatrogène, elle nécessite la plus grande attention des cliniciens de l'assistance médicale à la procréation (AMP) dans sa prise en charge et plus encore dans sa prévention.

Physiopathologie

Elle reste mal connue, deux points importants sont à souligner :

Le rôle de l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) : l'hyperstimulation survient quasi exclusivement en présence d'HCG que celle ci soit

- exogène : injection d'HCG urinaire ou recombinante utilisée pour le déclenchement de l'ovulation ; la demi-vie de l'HCG est plus longue que celle de la LH et va donc interagir de façon prolongée avec le récepteur ;
- ou endogène : sécrétion d'HCG par la grossesse débutante ; dans ce cas, la survenue de l'hyperstimulation est plus tardive, 10 à 12 jours après le déclenchement et le risque est majoré en cas de grossesse gémellaire ou multiple.

L'augmentation de la perméabilité capillaire semble être l'élément principal de la physiopathologie du syndrome. Elle est liée à la libération excessive de substances vasoactives (prostaglandines, cytokines dont le VEGF *facteur de croissance vasculo-endothélial*). L'augmentation de la perméabilité vasculaire, associée à une activation du système rénine-angiotensine conduit à une fuite des liquides vasculaires vers le 3^o secteur, avec hypovolémie. Dans les formes sévères, on observe une hypoalbuminémie, une hémococoncentration, une oligurie et finalement une insuffisance rénale fonctionnelle.

A coté des perturbations hémodynamiques, les accidents thromboemboliques représentent une des complications graves du syndrome ; leur mécanisme n'est pas clairement élucidé (hyperviscosité sanguine, modifications de la coagulation induites par l'hyperestrogénie) mais ils sont particulièrement à redouter chez les patientes porteuses d'une thrombophilie acquise ou congénitale.

Diagnostic

L'hyperstimulation ovarienne (SHO) est facilement évoquée devant une patiente, en cours de traitement par gonadotrophines, qui consulte en urgence pour des douleurs pelviennes d'apparition progressive avec sensation de tension abdominale.

Le plus souvent, c'est un traitement pour fécondation in vitro dont on précise les données du monitoring avant le déclenchement (estradiolémie, monitoring échographique), la date du déclenchement (hyperstimulation précoce ou tardive) et le cas échéant le nombre d'embryons transférés.

L'évaluation initiale est clinique et échographique et permet de classer l'HSO en 3 stades :

SHO léger : pesanteur pelvienne, augmentation de la taille des ovaires dont le diamètre reste inférieur à 6 cm.

SHO modéré : douleur abdominale plus intense, souvent accompagné de signes d'irritation péritonéale (nausées, vomissements, diarrhée) ; prise de poids modérée ; diamètre des ovaires compris entre 6 et 12 cm ;

SHO sévère : signes abdominaux plus marqués ; augmentation du volume abdominal avec ascite ; dyspnée fréquente ; prise de poids ; diamètre ovarien > 12 cm. L'oligurie, des signes respiratoires (épanchement pleural voire péricardique) peuvent aggraver le tableau.

Un bilan biologique est prescrit : NFS (hémococoncentration, hyperleucocytose), ionogramme sanguin avec créatininémie, bilan de coagulation, transaminases et β HCG (si transfert embryonnaire de plus de 12 jours).

Prise en charge

Elle dépend de la sévérité du tableau d'HSO en sachant que plus que la taille des ovaires, c'est l'intensité du tableau clinique (volumineuse ascite voire anasarque, détresse respiratoire, oligurie) et les perturbations biologiques (hémococoncentration avec hématokrite > 45%, hyperleucocytose, perturbations du ionogramme, insuffisance rénale fonctionnelle, élévation des transaminases) qui font la gravité du tableau.

1. surveillance ambulatoire dans les SHO légers

- repos
- surveillance quotidienne à domicile du poids, du périmètre abdominal.
- revoir 2 à 3 fois /semaine pour juger de l'évolution clinique et échographique
- traitement anticoagulant préventif en cas de thrombophilie

En l'absence de grossesse, l'évolution est spontanément favorable : résolution du tableau clinique avec la survenue des règles, le retour à la normale du volume ovarien est plus lent.

2. Hospitalisation en cas de SHO modéré ou sévère

Dans tous les cas

- repos
- antalgiques
- surveillance quotidienne du poids, du périmètre abdominal, de la diurèse
- échographie (volume ovarien, ascite) 2 fois/ semaine
- surveillance biologique (ionogramme, urée, créatinine, NFP avec hématokrite, transaminases) quotidienne
- prévention des accidents thromboemboliques

En l'absence de signes de gravité

- il n'y a pas de mesures thérapeutiques spécifiques si ce n'est assurer des apports hydriques suffisants pour lutter contre l'hypovolémie.
- La ponction des kystes ovariens est déconseillée car elle comporte un risque hémorragique.

- Un test de grossesse positif conduit à renforcer la surveillance en raison du risque d'aggravation.

En cas de forme grave

L'aggravation rapide de l'ascite (voire l'anasarque), l'oligurie, une insuffisance rénale, des anomalies hépatiques, une défaillance respiratoire, une hyperleucocytose ($>15000\text{GB}$) et surtout l'hémoconcentration (Hématocrite $> 45\%$) constituent des signes de gravité et nécessitent une prise en charge plus active :

- réhydratation IV avec des macromolécules ou de l'albumine humaine à 20% afin d'augmenter la pression oncotique ;
- si l'oligurie persiste, administration de diurétiques (furosémide) sous couvert de perfusion d'albumine afin de ne pas aggraver l'hypovolémie ;
- Ponction d'ascite seulement si elle est responsable de difficultés respiratoires ;
- Prévention systématique des accidents thromboemboliques.

Le transfert en unité de soins intensifs est justifié dans les formes les plus graves (Ht $>55\%$, insuffisance rénale avec clearance de la créatinine $< 50\text{ ml/mn}$, défaillance respiratoire).

Complications

1. Les accidents thromboemboliques peuvent mettre en jeu le pronostic vital et doivent être prévenues, à fortiori chez les femmes à risque (thrombophilies). Les thromboses veineuses touchent parfois des territoires inhabituels (sous-clavières, membres supérieurs).
2. Les kystes ovariens peuvent se compliquer d'hémorragies ou de torsion de diagnostic difficile dans ce contexte de pelvis douloureux.
3. L'ascite par son volume peut entraîner des désordres hémodynamiques et respiratoires graves et justifier une ponction évacuatrice.

Prévention

1. Dépistage des femmes à risque : les femmes jeunes, celles atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques et celles qui ont des ovaires « multifolliculaires » (plus de 10 petits follicules sur l'ovaire en début de cycle) représentent un groupe à risque et la prévention commence par une prescription prudente de gonadotrophines : faibles doses initiales, augmentation très progressive si nécessaire.
2. Hors FIV : l'hyperstimulation ovarienne s'accompagne souvent d'un risque de grossesse multiple et doit conduire à l'annulation du cycle : arrêt des gonadotrophines, ne pas déclencher l'ovulation. Si le risque de grossesse multiple est faible, on peut déclencher l'ovulation par un agoniste du GnRH qui provoque un pic de LH physiologique et diminue le risque d'HSO. Dans tous les cas il faut proscrire les injections répétées d'HCG en 2^o partie de cycle.
3. en FIV : la stimulation ovarienne est volontairement multifolliculaire mais cette hyperstimulation doit rester « contrôlée ». La prescription de doses de gonadotrophines adaptées à chaque patiente (âge, taux de FSH, aspect échographique des ovaires) et un monitoring soigneux sont les premières mesures de prévention.

En présence d'une réponse trop importante, différentes mesures ont été proposées pour éviter le SHO :

- l'arrêt des gonadotrophines et l'annulation du cycle sont les mesures les plus efficaces.

- La suspension pendant quelques jours de l'administration des gonadotrophines suivies d'un déclenchement et d'une ponction peut être proposée mais les chances de grossesse sont diminuées si la chute de l'estradiolémie est trop importante.
- Si le risque d'HSO reste modéré on propose de déclencher l'ovulation avec des doses plus faibles d'HCG (5000 UI au lieu de 10000 UI) ou par un agoniste du GnRH (Décapeptyl® 0,1mg par exemple) ce qui n'est possible que si la stimulation ne comportait pas d'analogues agonistes.
- Le soutien de la phase lutéale se fera par administration intravaginale de progestérone et non par des injections d'HCG
- Si des signes d'hyperstimulation apparaissent dès les 2 premiers jours suivant la ponction, il est prudent de congeler tous les embryons et de les transférer ultérieurement pour ne pas aggraver le syndrome par une grossesse débutante.

Une attitude prudente doit pouvoir éviter la plupart des HSO, l'essentiel repose sur le dépistage des femmes à risque, un monitoring soigneux des cycles de stimulation et savoir annuler un cycle potentiellement dangereux pour la patiente.