

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

M. Germond, M.-C. Gaillard et A. Senn

Département de Gynécologie et d'Obstétrique, CHUV, Ch-1011 Lausanne, Switzerland

Résumé

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut être défini comme étant une pathologie iatrogène secondaire à l'administration de principes actifs administrés en vue d'obtenir une maturation folliculaire et une ovulation. L'étiologie, la physiopathologie, les moyens diagnostiques ainsi que les mesures thérapeutiques à disposition sont discutés. Un modèle théorique, basé sur l'analyse de données cliniques, nous permet d'évaluer les critères qui nous autoriseront à déterminer prospectivement le risque potentiel de voir se développer cette pathologie.

Summary

The ovarian hyperstimulation syndrome (SHO) can be defined as an iatrogenic pathology induced by active substances administered for controlling follicular maturation and ovulation. The etiology, the physiopathology, the diagnostic and therapeutic methods available are discussed. A theoretical model, based on clinical data, allows identification of a set of criteria which should help determining prospectively the chances of development of such a pathology.

L'induction de l'ovulation est largement utilisée en pratique gynécologique courante. L'utilisation de tous les principes actifs développés pour favoriser le recrutement folliculaire, la maturation des follicules ainsi que l'induction de l'ovulation, a été associée à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Le développement des techniques ayant recours à la biologie de la reproduction nécessite la création de cycles hyperstimulés ou «supraphysiologiques». En effet, au cours d'un cycle de Fertilisation in Vitro (FIV) un nombre optimal d'ovocytes doit être obtenu. Ce fait conditionnera le nombre d'embryons à

Tableau 1. Classification du SHO

OMS (1973)	I		II		III	
	I	II	III	IV	V	VI
Rabau et coll.						
Production stéroïdienne excessive	+	+	+	+	+	+
Gros ovaires		+	+	+	+	+
Inconfort abdominal		+	+	+	+	+
Kystes ovariens palpables		?	+	+	+	+
Distension abdominale			+	+	+	+
Nausées			+	+	+	+
Vomissements			+	+	+	+
Diarrhées				?	+	+
Ascite					+	+
Hydrothorax						+
Hémoconcentration sévère						+
Accidents thrombo-emboliques						?

disposition pour un transfert, donc le taux de grossesses: les embryons surnuméraires seront congelés.

Mais plus élevées sont les chances d'obtenir une grossesse, plus haut sera le risque d'induction d'un SHO.

Définition

Le SHO est une pathologie iatrogène qui est classée en trois degrés par Lunenfeld et coll. [8], puis par l'OMS: caractérisée par les effets d'une production massive de stéroïdes et de métabolites, vraisemblablement libérés par le corps jaune hyperactif, cette pathologie est multi-systémique.

Une atteinte des capillaires ovariens permet une extravasation de liquide attiré par les protéines qui ont fui: ainsi se crée une ascite et le cortège pathologique qui en découle. Les classifications de Lunenfeld and Coll. ainsi que celles de l'OMS sont illustrées dans le Tableau 1 [1]. Le grade I est infraclinique; il est caractérisé par une augmentation de la taille ovarienne ainsi que par un taux d'Estradiol et de Progestérone élevé en phase lutéale.

Le grade II associe la présence d'ovaires nettement agrandis à une gêne abdominale, des nausées et des vomissements. La rapide péjoration de l'état général de la patiente caractérise le grade III: apparaissent douleurs abdominales, ascite, prise pondérale, hydrothorax, dyspnée, oligoanurie, syndrome de petit débit, accidents hémorragiques intra-ovariens, thromboses veineuses profondes, ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrom), décès.

Quand apparaîtra un SHO?

Un SHO apparaîtra dans des situations différentes, ayant comme trait commun la présence de LH et/ou de HCG:

- Echappement au contrôle d'une stimulation induite en vue d'obtenir la maturation d'un seul follicule, dans le cadre d'une dysovulation ou d'une anovulation.
 - Hyperstimulation provoquée et recherchée (FIVETE, GIFT ...).
 - Conditions para-physiologiques caractérisées par une production exacerbée de HCG: môle [6], choriocarcinome, grossesse multiple non induite [11].
- L'apparition d'un SHO a été associée à l'utilisation des principes actifs suivants:

Citrate de Clomiphène

Le SHO est dans la majorité des cas bénin: les cas graves sont rares, mais ont été décrits: ils surviendront surtout en cas d'administration du principe actif pendant une longue durée [4]: quand le traitement dépasse 7 jours. Un SHO discret apparaîtra dans 5,4% en cas de traitement unique, et dans 7,8% des cas après induction répétée.

Dans le cadre de la FIVETE, l'aspiration du contenu des follicules qui emporte de nombreuses cellules de la granulosa, permettrait d'éviter l'apparition d'un SHO. Des cas isolés d'hyperstimulation grave ont cependant été décrits dans ces circonstances [13]. L'association du Citrate de Clomiphène et des HMG augmente le risque d'apparition du SHO.

HMG

Scheuker [12] signale un risque de SHO proportionnel à la dose administrée de HMG: ces faits sont confirmés par un modèle animal. Le rapport FSH/LH des préparations aurait une importance dans l'incidence du SHO et certains auteurs préconisent l'utilisation de préparations contenant peu de LH: ce fait n'est pas prouvé.

Il est démontré que l'abstention d'administration de HCG éviterait l'apparition d'un SHO. L'induction de l'ovulation par GnRH a été proposée dans ces cas: ce geste serait moins générateur de SHO que l'administration de HCG: aucune preuve n'a été apportée à cette assertion. L'incidence du SHO est représentée dans le Tableau 2:

Tabelau 2: Incidence du SHO: modifié d'après Lunenfeld. Induction de l'ovulation: VII ESCO: Monte-Carlo, 26 septembre 1984

Auteurs	<i>n</i> patientes	SHO modéré	SHO sévère
A. D. P. (1981)	4008	3.7%	0.9%
Caspi et coll. (1976)	343	6.0	1.2
Ellis et coll. (1979)	322	5.0	0.6
Spadoni et coll. (1974)	225	4.4	1.8
Thompson et coll. (1970)	2798	?	1.3
Lunenfeld et coll. (1982)	3646	3.1	0.25

Analogues de la LHRH

LHRH pulsé. Ce mode d'utilisation respecte la physiologie: Lunenfeld signale dans une synthèse des études réalisées entre 1980 et 1984, 1,1% d'hyperstimulation: ce fait se produirait chez des patientes qui montrent des variations spontanées de la fréquence des pulses de GnRH endogène et qui suivent un traitement par pompe: par exemple, une patiente anorexique qui prend du poids mais qui reste aménorrhéique doit être considérée comme étant à risque [14].

Utilisation continue des analogues de la LHRH. Down regulation: associée à une stimulation par HMG.

Ce type de «freinage-stimulation» est proposé dans le cadre de la stimulation en vue de FIVETE: les avantages évoqués sont:

- l'absence de sécrétion de LH endogène,
- la maturation plus homogène des ovocytes ainsi que la programmation aisée des cycles.

Le risque de SHO dans ce contexte est lié à l'administration de HMG et/ou de FSH: le meilleur recrutement folliculaire nécessite la plus grande prudence dans le maniement de ces principes actifs. Lindner décrit [7] une augmentation importante de l'incidence du SHO malgré une récolte d'ovocytes soignée (Tableau 3).

Le développement d'un SHO dépendra aussi de la pathologie de base qui a nécessité l'induction du traitement. Les patientes hypogonadotropes développeront moins facilement un SHO que les patientes normogonadotropes ou hyperandrogéniques [2]. Les patientes souffrant de PCO présentent un risque particulièrement élevé, lié à la présence de nombreux follicules à des stades de fonction et de développement différents [15].

Mécanisme

La Fig. 1 illustre le schéma physio-pathologique du SHO. Les principes exacts de la genèse de cette pathologie ne sont pas connus: plusieurs métabolites ont été impliqués dans ce mécanisme: histamine, prolactine, prostaglandine, rénine.

1. L'histamine serait impliquée dans la genèse du SHO. Pride and coll. montrent [9] chez le lapin que l'administration de chlorphénamine prévient

Tableau 3. Incidence du SHO en cas d'utilisation des analogues de la LHRH (modifié selon Lindner et coll.)

	Modéré	Sévère
HMG	10	0.1
Buserelin®-HMG	23	0.8
Décapeptyl®-HMG	40	5.5
Décapeptyl retard® HMG (Maternité CHUV)	5.2	1.7

l'augmentation de la taille des ovaires et la production des PGF ovariennes, mais n'affecte pas la stéroïdogénèse. Un seul cas mentionnant l'action bénéfique de ce principe actif est signalé chez la femme [5].

2. Prostaglandine: L'indométacine a été utilisée chez le lapin et préviendrait le développement de SHO: son action chez la femme n'est pas prouvée.
3. Système rénine-angiotensine: L'angiotensine II induit une vasoconstriction artériolaire, une augmentation de la résistance post-capillaire et une augmentation de la perméabilité capillaire [3]. L'angiotensine II est aussi impliquée dans la genèse de la néovascularisation [10, 16] capillaire; il est tentant d'inclure ce principe actif dans la genèse ou au moins l'entretien de l'ascite.

Comment prévenir la venue d'un SHO

Adapter la dose des médicaments:

- Citrate de Clomiphène: la posologie usuelle doit être respectée (50 à 150 mg) et la durée de l'administration ne devrait pas dépasser 6 jours.

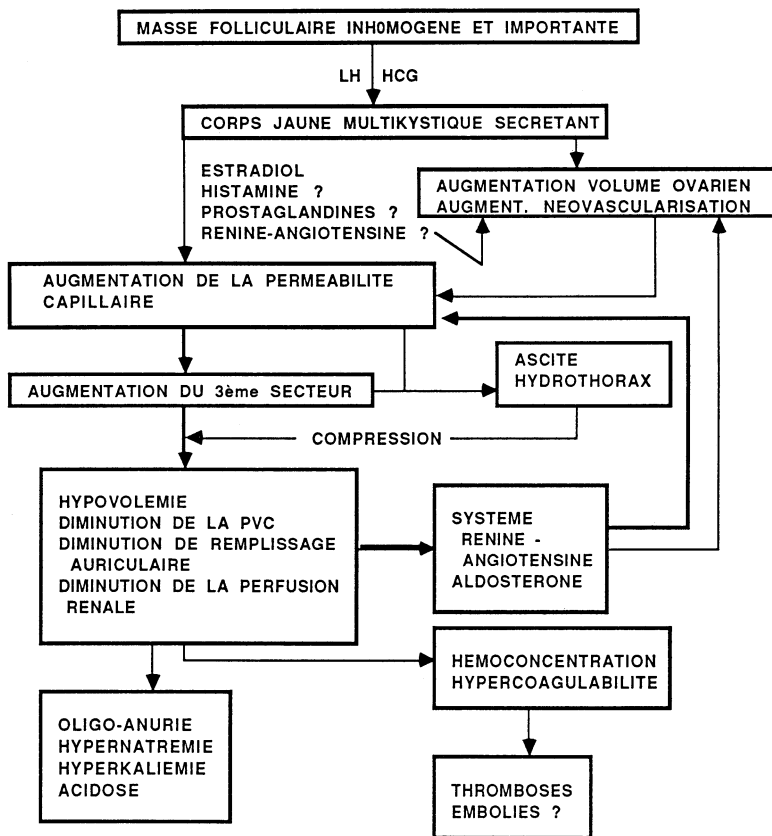


Fig. 1. Modèle physiopathologique du SHO

– HMG, FSH purifiée: la dose doit être adaptée à la réponse ovarienne; elle est l'objet de variations importantes, inter- et intraindividuelles.

Seul un tracking exact de la maturation folliculaire, basé sur l'étude des dosages répétés de l'Estradiol et sur l'échographie, sera utile. Dans les cas où un nombre de follicules égal ou supérieur à 8 atteint un diamètre de 20 mm, soit un taux d'Estradiol $>$ ou $=$ 8 nmol/l, trois options sont possibles.

1. Abandon du cycle sans administration de HCG et rapports sexuels protégés jusqu'aux prochaines règles.
2. Administration de HCG, aspiration du contenu de tous les follicules sauf de deux d'entre eux; les ovocytes obtenus seront fécondés in vitro, les embryons ainsi obtenus seront congelés et transférés au cours de cycle ultérieur après décongélation.
3. Administration de HCG et récolte d'ovocytes en vue de FIVETE au cours du même cycle (congélation des ovocytes surnuméraires).

En 1988, la stimulation entreprise comme traitement d'une dysovulation chez 7 patientes a échappé à notre contrôle rigoureux: nous avons dans ces cas administré 5000 U de HCG et récolté des ovocytes: le décours de ces cycles est résumé dans le Tableau 4:

Deux grossesses cliniques sont obtenues: il est évident qu'il n'est pas possible de savoir si ces grossesses sont la conséquence d'un transfert d'embryons ou de la stimulation. Un SHO n'a pu être évité malgré l'aspiration soigneuse du contenu des follicules, chez l'une des patientes qui souffre d'un PCO: cette patiente est actuellement enceinte. Le test de fécondance ayant été positif, elle a été ensuite traitée avec succès par pompe à LHRH.

L'OMS préconise en 1976 de ne pas déclencher l'ovulation quand le taux plasmatique est supérieur à 1500 pg/ml = 5,5 nmol/l. Malgré toutes les précautions prises, certaines patientes développeront un syndrome avec un taux d'Estradiol relativement bas, alors que d'autres resteront strictement asymptomatiques avec un taux d'Estradiol extrêmement élevé.

L'idéal serait d'affiner les moyens qui nous permettent de réaliser un pronostic quand nous nous trouvons confrontés à une situation que nous pensons être à risque.

Tableau 4. Cas de réduction folliculaire (1988)

CAS	Stimul.	n ovocytes	% Fécondés	Décours	SHO
1	HMG/HCG	7	100	—	Non
2	HMG/HCG	11	36	Grossesse	Non
3	HMG/HCG	11	0	—	Non
4	HMG/HCG	7	0	—	Non
5	HMG/HCG	5	100	Gross. Bioch.	Non
6	HMG/HCG	7	57	—	Oui
7	HMG/HCG	4	100	Grossesse	Non

Cas particulier des FIVETE

La population que forment les patients FIVETE présente un double intérêt dans ce contexte.

- Ces patientes sont hyperstimulées dans le but de produire de nombreux ovocytes.
- Un soutien de la phase lutéale par administration de progestérone ou de HCG est proposé par de nombreux auteurs.

Certaines études parleraient en faveur d'un taux de grossesses amélioré par ce type de traitement:

- Diminution de la fréquence des phases lutéales courtes
- Suppression de l'effondrement rapide des taux d'Estradiol et de Progestérone après la récolte d'ovocytes.

Depuis deux ans, nous utilisons les analogues de la LHRH de façon systématique dans les stimulations en vue de FIVETE.

Deux protocoles sont appliqués:

Le protocole «court» consiste à administrer une ampoule de Décapeptyl® 0,1 mg le matin dès le 2ème jour du cycle; la stimulation par HMG est réalisée le soir: elle est adaptée au taux d'Estradiol qui est dosé quotidiennement.

Le protocole «long» consiste à administrer une ampoule de DTRP-6 «retard»: la stimulation par HMG ne débutera qu'après objectivation d'un taux d'Estradiol inférieur à 0,05 nmol/l.

La phase lutéale est soutenue systématiquement par des HCG (PROFASI® 1000 UI chaque 48 heures). Nous avons étudié l'incidence du SHO dans cette population.

Etude du SHO dans une population de patientes FIVETE

Cette étude se compose d'une première phase rétrospective, puis d'une seconde phase prospective celle-là (Tableau 5): les buts de cette étude sont les suivants:

1. Recherche de facteurs éventuels qui nous auraient permis de prédire la survenue d'un SHO (première phase)
2. Influence de l'adaptation des doses de HCG sur l'incidence de ce syndrome (deuxième phase).

Tableau 5. Définition des groupes

Phase	Groupe	Clinique	n	n	n
Phase I	A	SHO	8	114	193
	B	Absence SHO	106		
Phase II	C	SHO	3	79	
	D	Absence SHO	76		

Les critères étudiés sont les suivants:

– à l'aide d'un questionnaire adressé à toutes les patientes: 28 questions concernant la symptomatologie, le moment d'apparition des symptômes, leur intensité, leur durée ... sont posées: chaque réponse a été vérifiée par téléphone. 97 critères biologiques, biochimiques et cliniques, concernant chaque cycle de traitement sont saisis et analysés. Seuls certains paramètres, définis ci-dessous, seront étudiés ici. Une corrélation est cherchée entre ces différents paramètres, dans le but de détecter un ou des facteurs prédictifs de l'apparition d'un SHO. Les tests statistiques utilisés sont le test de Student et le Chi carré.

Résultats

Ces résultats nous donnent une première indication: Si une hyperstimulation de grade I est observée dans tous les cas, un SHO de grades II et III survient avec la même fréquence dans tous les cas soutenus, de façon indépendante du mode de soutien de la phase lutéale par des HCG (Tableau 6).

Sur un plan clinique, les seuls critères qui permettent de soupçonner l'apparition d'un SHO sont le taux d'Estradiol à OPU-1 (1 jour avant la récolte d'ovocytes) et le nombre d'ovocytes récoltés: ces deux paramètres sont le reflet de la masse folliculaire qui est susceptible de sécréter des substances actives en cours de phase lutéale: ces données rejoignent celles que l'on trouve dans la littérature et ne changent en rien notre attitude.

1. La stimulation administrée n'aurait pu être allégée dans ces cas, vu qu'une hyperstimulation était recherchée.
2. L'adaptation de la dose de HCG en fonction de l'apparition de symptômes révélateurs de l'apparition d'un SHO ne change rien à son incidence (Tableau7).

Tableau 6. Incidence

	Phase I	Phase II	Stat
Fréquence du SHO G I	100%	100%	NS
Fréquence du SHO G II	5.2%	3.8%	NS
Fréquence du SHO G III	1.7%	0	NS

Tableau 7. Critères biologiques et biochimiques

	A	B	C	D
Nombre d'ampoules	NS	NS	NS	NS
Estradiol à OPU-1	b	b	b	b
Nombre d'ovocytes	a	a	b	b
% d'ovocytes fécondés	NS	NS	a	a
Echecs de nidation	NS	NS	NS	NS
Grossesses	NS	NS	NS	NS

^a $P < 0.005$; ^b $P < 0.001$

Ces résultats nous ont poussés à étudier la population de l'ensemble des patientes qui ont présenté un SHO grades II et III (11 cas sur 193, soit 5,6% de notre population). Le taux d'Estradiol semble être un des rares paramètres prédictifs d'un SHO: nous avons étudié de plus près cette population (Fig. 2):

Forts du fait que la majorité des SHO apparaissent quand un taux élevé d'Estradiol est atteint, nous avons étudié la répartition des fréquences cumulées des cas de SHO, toujours en fonction du taux d'Estradiol: cette analyse est illustrée dans la Fig. 3:

Cette courbe complexe est composée de deux hyperboles et de la zone B', caractérisée par une inflexion: elle permet de définir une «variante de population» qui n'est pas retrouvée dans la même représentation graphique de la population des patientes qui n'ont pas développé de SHO (Fig. 4):

Cette répartition est hyperbolique mais non homogène: Elle est divisible en trois populations (D', E', F'); quels sont les critères qui caractérisent ces 6 sous-

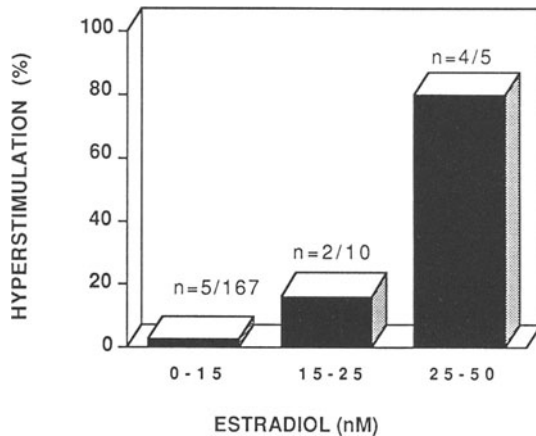


Fig. 2. Distribution des SHO en fonction du taux d'Estradiol

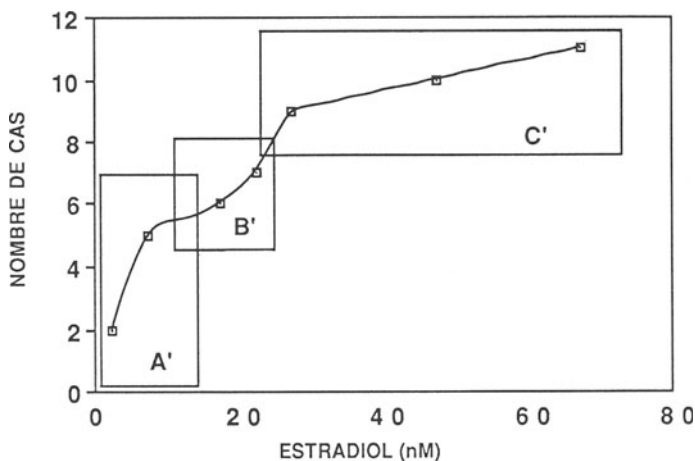


Fig. 3. Répartition des fréquences cumulées des cas de SHO en fonction de E₂

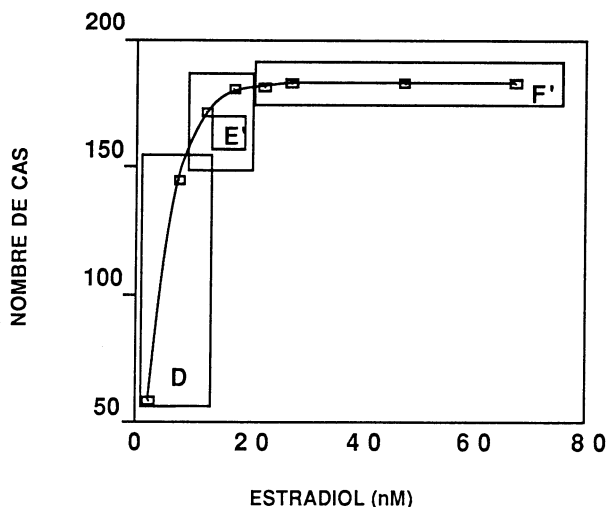


Fig. 4. Répartition cumulée des cas non objectivés en fonction du taux d'Estradiol

populations? Sont-ils identiques à ceux qui feront réagir deux populations qui présentent un taux de E_2 identique, tantôt par les manifestations d'un SHO et tantôt par une symptomatologie fruste?

Différents paramètres susceptibles d'influencer ce fait ont été étudiés: Age, Indication au traitement de FIVETE, se retrouvent avec une fréquence identique dans les deux groupes.

La fréquence de la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques est augmentée dans le groupe des patientes qui développeront un SHO. Comme nous l'avons déjà vu, une sensibilité exacerbée aux gonadotrophines serait expliquée par la présence de multiples follicules de petite taille, susceptibles de subir une maturation tardive, sous l'action des HCG, au cours de la phase lutéale. Un signe indirect de la présence de follicules dysmatures peut être le rapport élevé du nombre de follicules ponctionnés sur le nombre d'ovocytes récoltés puis surtout fertilisés: Ce fait est observé dans le groupe des patientes dont le taux de E_2 est supérieur à 15 nmol/l: le taux de fécondation des ovocytes chute de façon importante (Tableau 8).

Tableau 8. Répartition du rapport Nombre de follicules ponctionnés/nombre d'ovocytes récoltés (F/O) et du taux de fertilisation en fonction du taux d'Estradiol

		Estradiol: nmol/l		
		0-15	15-25	> 25
Absence de SHO				
n = 114	F/O	1.34	1.34	1.81
	Taux fertilisation	63%	70% ^a	72% ^b
SHO présent				
n = 11	F/O	1.1	1.89	0.9
	Taux fertilisation	53%	43% ^a	30% ^b

^a $P > 0.01$; ^b $P > 0.01$

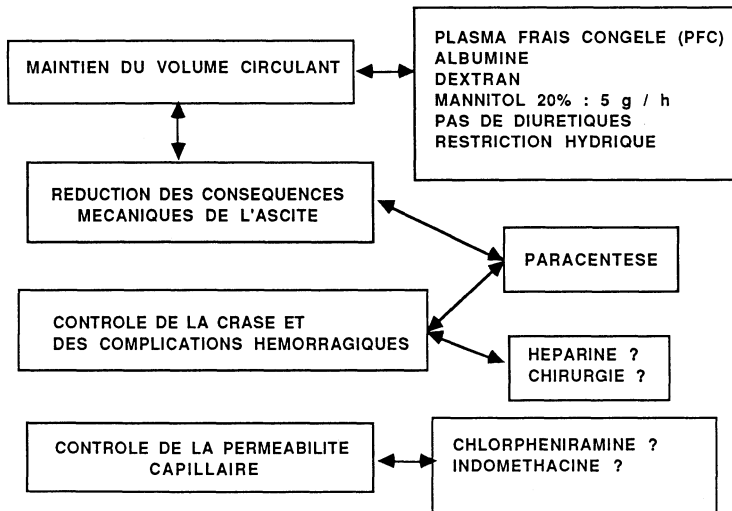


Fig. 5. Mesures thérapeutiques à disposition en cas de SHO

Le taux de fécondation est significativement abaissé dans les cas où un SHO se développera: ce fait peut être lié à la dysmaturité des ovocytes récoltés et à l'inhomogénéité des follicules ponctionnés. Ces faits ne permettent pas d'expliquer l'apparition d'un SHO dans le cas où l'Estradiol est inférieur à 15 nmol/l et dans lequel le rapport nombre de follicules ponctionnés/nombre d'ovocytes récoltés est proche de 1.

La majorité des cas qui ont développé un SHO ont répondu fortement à de petites doses de HMG: la réduction folliculaire ne suffira pas à éviter le développement d'un SHO. Le petit nombre de cas étudiés doit faire évaluer ces résultats avec prudence. Ces hypothèses sont cependant dans la ligne des présomptions décrites ailleurs.

Ces faits doivent faire redouter d'autant plus l'apparition d'un SHO. Dans les cas où, malgré toutes les précautions prises, un SHO de grade III survient, les lignes thérapeutiques suivantes peuvent être posées:

- Hospitalisation précoce
- Surveillance stricte du poids, de la fonction rénale, de la pression veineuse centrale, de la taille des ovaires, de la progression de l'ascite, des troubles électrolytiques, de la crise.
- Les mesures thérapeutiques envisageables sont illustrées dans la Fig. 5.

Conclusions

Le SHO peut être une complication redoutable de toute stimulation ovarienne. Il pourra être évité dans de nombreux cas par:

- Une stimulation prudente et individualisée,
- Un contrôle strict de la maturation folliculaire (E_2 , US),

- L'abstention d'administration de HCG en cas d'échappement de la stimulation,
- La réalisation d'une réduction folliculaire, en cas de nécessité.

Il doit être suspecté quand:

- La pathologie indiquant la stimulation est un PCO,
- L'image échographique montre des follicules de taille inhomogène,
- Le taux d'Estradiol croît très rapidement (doublement quotidien),
- Un petit nombre d'ampoules provoque cette réponse.

Quand, malgré ces précautions, un SHO survient:

- En aucun cas il ne doit être banalisé: il doit être diagnostiqué rapidement,
- Le traitement rapide et, dans la mesure du possible, conservateur doit être entrepris,
- En cas de développement de grossesse multiple, une réduction embryonnaire peut être envisagée.

Bibliographie

1. Blankstein J, Bloom S, Lunenfeld B (1986) Pathogénie et traitement des hyperstimulations ovariennes sévères. In: Buvat J, Bringer J (eds) Induction et stimulation de l'ovulation. Doin, Paris, p 163
2. Bettendorf G, Lindner Ch (1987) The ovarian hyperstimulation syndrome. *Horm Metab Res* 19:519-522
3. Robertson AL, Khairallah PhA (1972) Effects of angiotensin II and some analogues on vascular permeability in the rabbit. *Circ Res* 31:923-931
4. Kiatner RW (1965) Induction of ovulation with clomiphene citrate (Clomid). *Obstet Gynecol* 20:873-900
5. Kirshon B, Doody MC, Cotton DB, Gibbons W (1988) Management of ovarian hyperstimulation syndrome with chlorpheniramine maleate, mannitol, and invasive hemodynamic monitoring. *Obstet Gynecol* 71:485-487
6. Klein J (1963) Delayed appearance and rupture of lutein cysts with hydatiform mole. *Obstet Gynecol* 21:31-32
7. Lindner Ch, Braendle W, Lichtenberg V, Bettendorf G (1988) Analysis of 500 GnRH-agonists/HMG cycles for in vivo fertilization, IVF and GIFT. In: Proceedings of the 4th ESHRE meeting, Barcelona, p 2
8. Lunenfeld B, Insler V, Rabau E (1969) Induction de l'ovulation par les gonadotrophines. In: Moricard R, Ferin J (eds) L'Ovulation. Masson, Paris, p 291
9. Pride SM, Basil Ho Yuen Moon YS (1984) Clinical, endocrinologic, and intraovarian prostaglandin F response to H-1 receptor blockade in the ovarian hyperstimulation syndrome: studies in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 148:670-675
10. Robertson AL, Khairallah PhA (1972) Effects of angiotensin II and some analogues on vascular permeability in the rabbit. *Circ Res* 31:923-931
11. Schenker JG, Polishuk WZ (1967) Ascites in a case of twin pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 74:451-453
12. Schenker JG, Weinstein D (1978) Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 30:255-268
13. Van der Merwe, Michell WL, Kruger TF (1988) Severe ovarian hyperstimulation after follicular aspiration. *S Afr Med J* 73:426-427
14. Vervest HAM, Coelingh-Bennink HJT (1985) Hyperstimulation with GnRH. In: Proceedings of the 3rd Ferring Symposium, Noordwijk, Septembre, 11-13, pp 201-206
15. Wang Chun Fu, Gemzell C (1980) The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 33:479-486
16. Fernandez LA, Twlicker J, Mead A (1985) Neovascularization produced by angiotensin II. *J Lab Clin Med* 105:141-145