

FACULTE DE MEDECINE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DR TIDJANI DAMERDJI TLEMCEM

SERVICE DE maternité et de gynécologie

Thème de fin d'étude

Le syndrome de l'hyperstimulation ovarienne

2008_2011

Présenté par:

- ✓ Benyoub Iméne
- ✓ Benchalal Abdelmoumin
- ✓ Kadri Mohammed
- ✓ Kerzazi Ali
- ✓ Allali Rafik

المؤسسة الاستشفائية التخصصية تلمسان
مصلحة طب النساء والولادة
الأستاذة بن حبيب رياض
رئيسة المصلحة

Sous la direction du:

Professeur: Benhabibe

Dr: Selaadji

Année universitaire : 2011_2012

Boit 16351 618. 1 - 126101

REMERCIEMENTS:

Avant tout, on remerci DIEU tout puissant pour nous aider à réaliser ce travail .merci à nos familles et a nos parents qui nous ont tout le temps encouragé.

Au niveau de service de maternité et de gynecologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, on tiens à remercier Pr.Benhabib et Dr selaadji pour avoir bien vouloir encadrer ce mémoire.

On tiens donc à vous exprimer nos reconnaissances car vous n'avez pas hésité à vous rendre disponible tout au long de notre stage pratique dans le service.

On tenait à vous remercier pour l'accueil que vous nous avez réservé lors de notre stage de 03mois au sein de votre service et toutes les informations et les conseils nécessaires a la réalisation de notre travail.

Nos remerciements aussi à tous les médecins au niveau de service

Merci a toute la famille de service .

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)

Résumé

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) est une complication iatrogène de la stimulation ovarienne contrôlée utilisée en procréation médicalement assistée. Il se manifeste par la formation de multiples corps jaunes intra-ovariens et la constitution d'un troisième secteur, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Sa physiopathologie encore mal connue met en jeu le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de nombreuses cytokines qui vont augmenter de façon anormale la perméabilité capillaire, sous l'influence de l'administration de gonadotrophines exogènes. Le tableau clinique est de gravité variable allant d'une simple augmentation de la taille des ovaires jusqu'au collapsus cardiovasculaire. Le taux de mortalité n'est pas nul (1/45 000 à 1/500 000) et est principalement lié à la survenue d'accidents thromboemboliques. Le seul traitement efficace est préventif, en adaptant les protocoles de stimulation ovarienne en fonction des facteurs de risque de survenue de SHSO. Le traitement curatif est purement symptomatique.

ETUDE THEORIQUE

Le plan :

- 1. Introduction
- 2. Protocoles de stimulation ovarienne contrôlée
- 3. Les inducteurs de l'ovulation
 - 3.1. les inducteurs à action centrale
 - 3.1.a .le citrate de clomfène
 - 3.1.b .le citrate de tamoxifène
 - 3.1.c. la LH-RH
 - 3.2. les inducteurs à action ovarienne directe
 - 3.2.a. la gonadotrophine chorionique
 - 3.2.b. les gonadotropines ménopausales
- 4. physiologie du cycle ovarien
 - 4.1Le cycle hypothalamique
 - 4.2Le cycle hypophysaire
 - 4.3Le cycle ovarien
 - 4.3.1Le cycle folliculaire
 - 4.3.1.1Le follicule primaire
 - 4.3.1.2Le follicule secondaire
 - 4.3.1.3Le follicule tertiaire
 - 4.3.1.4Le follicule de De Graaf
 - 4.3.1.5Le corps jaune
 - 4.3.2Le cycle exocrine
 - 4.3.3Le cycle endocrine
- 5. Définition, physiopathologie et aspects cliniques du syndrome d'hyperstimulation ovarienne
 - 5.1. Définition
 - 5.2. Formes cliniques
 - 5.3. Physiopathologie
 - 5.4. Facteurs de risques
 - 5.5. Anomalies biologiques
- 6. Complications
 - 6.1. Insuffisance rénale et troubles hydroélectrolytiques
 - 6.2. Infections
 - 6.3. Évènements thromboemboliques
 - 6.4. Atteintes pulmonaires
 - 6.5. Dysfonction circulatoire
 - 6.6. Autres complications
- 7. Traitements
 - 7.1. Traitement préventif
 - 7.2. Prise en charge et surveillance
 - 7.3. Traitements spécifiques
- 8. Évolution
- 9. Influence sur la grossesse
- 10. Conclusion

1. Introduction

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) est une complication iatrogène de la stimulation ovarienne se manifestant par la formation de multiples corps jaunes intra-ovariens et la constitution d'un troisième secteur, survenant au cours de la phase lutéale ou au début de la grossesse.

La première description du syndrome remonte à 1943 dans le cadre de l'utilisation de gonadotrophines exogènes pour induire l'ovulation ; il avait alors été appelé « syndrome d'hyperlutéinisation massive des ovaires ». Le premier décès dû à un SHSO a été directement lié à une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique. Depuis ces premières descriptions, les protocoles de stimulation ovarienne pour la procréation médicalement assistée ont beaucoup évolué. Néanmoins, le SHSO reste une complication potentielle de toutes les molécules susceptibles d'être administrées en assistance médicale à la procréation (AMP), principalement les gonadotrophines et à un moindre degré le citrate de clomiphène. Cependant, c'est essentiellement en stimulation ovarienne pour fécondation in vitro (FIV) qu'il se rencontre, en rapport avec les hautes doses de gonadotrophines utilisées. Sa prévalence est loin d'être faible : de 3 à 8 % des cycles de FIV sont compliqués d'un SHSO moyen à sévère ; la forme sévère est retrouvée dans 0,5 à 5 % des stimulations ovariennes. Dans la plus grande série de SHSO sévères, le nombre de cas de SHSO après une FIV passait de 0,06 % en 1987 à 0,24 % en 1999. Son incidence est donc en progression. Ce syndrome peut nécessiter une hospitalisation prolongée, parfois en réanimation en raison de complications menaçant le pronostic vital. Il est important de garder en mémoire qu'il s'agit d'une complication iatrogène potentiellement létale d'un traitement non-vital avec un taux de mortalité de 1/45 000 à 1/500 000 . Des stratégies de prévention du SHSO se sont récemment développées. En revanche, les modalités du traitement curatif de ce syndrome et de ses complications propres restent controversées et ne sont donc pas clairement définies. L'implication thérapeutique de l'anesthésiste-réanimateur est centrale, en association avec l'équipe gynéco-obstétricale.

2. Protocoles de stimulation ovarienne contrôlée

L'objectif de la stimulation ovarienne, qu'elle soit pratiquée en vue de rapports sexuels programmés, d'insémination intra-utérine (IIU) de spermatozoïdes ou de FIV, est d'obtenir la croissance de follicules antraux précoces, mesurant 5 à 9 mm de diamètre, jusqu'au stade de follicule préovulatoire ([Fig. 1](#) and [Fig. 2](#)). En effet, lorsque le follicule atteint 16 à 20 mm de diamètre, l'ovocyte qu'il contient possède théoriquement une maturation suffisante pour être fécondée par un spermatozoïde. La principale différence entre la stimulation en vue de FIV et celle pratiquée dans les deux autres indications, réside dans le nombre de follicules préovulatoires à obtenir en fin de stimulation. Ainsi, en FIV, l'objectif est de stimuler avec de fortes doses de gonadotrophines exogènes (FSH) la croissance de l'ensemble de la cohorte des

follicules antraux, afin d'être en mesure de recueillir un grand nombre d'ovocytes (quatre à douze en moyenne) matures qui seront embryonnés au laboratoire. En stimulation hors FIV, l'objectif est d'obtenir deux à trois follicules matures qui seront éventuellement fécondés au niveau de la trompe après déclenchement de l'ovulation. Quelle que soit la technique utilisée, la principale entrave reste l'ovulation prématurée (spontanée) alors que les follicules n'ont pas atteint le stade préovulatoire, mettant alors fin au cycle de traitement. Dans le but de limiter ce risque, des drogues ont été développées pour désensibiliser ponctuellement ou plus durablement l'hypophyse. Ainsi, parallèlement à la stimulation ovarienne sont utilisés soit des agonistes du GnRH qui, administrés après plusieurs jours, entraînent un blocage des sécrétions de gonadotrophines hypophysaires, soit des antagonistes du GnRH ayant la même finalité, mais après action immédiate. En stimulation ovarienne hors FIV, seuls les antagonistes sont classiquement utilisés, de manière quotidienne depuis le milieu de la stimulation jusqu'au déclenchement de l'ovulation. En stimulation en vue de FIV, les protocoles utilisant les agonistes du GnRH peuvent désensibiliser l'hypophyse avant stimulation (protocole long) ou en cours de stimulation par les gonadotrophines exogènes (protocole court). Les protocoles antagonistes sont fondés sur le même principe que la stimulation hors FIV, si ce n'est l'administration de doses de FSH plus importantes. Cette stimulation se fait sous surveillance échographique (taille et nombre de follicules) et biologique (taux d'œstradiol). Quelle que soit la technique utilisée, il convient dès l'obtention du nombre de follicules matures adéquats, de déclencher l'ovulation à l'aide d'une administration d'hCG. Cela permet de prédire au mieux la survenue de l'ovulation (environ 36 heures après administration d'hCG) et de planifier soit la ponction ovocytaire, soit les rapports sexuels programmés ou l'IU. Après transfert d'embryon(s) ou IUU, un traitement par hCG ou plus souvent par progestérone, plus ou moins associé à des estrogènes naturels, sera administré afin de soutenir la phase lutéale.

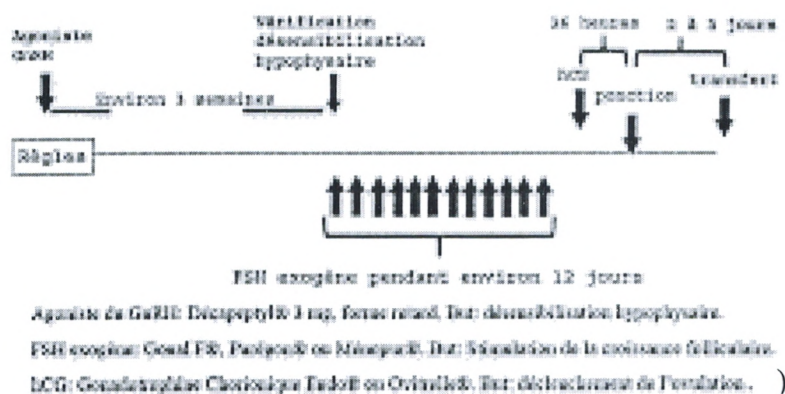


Fig. 1.

Protocole agoniste retard.

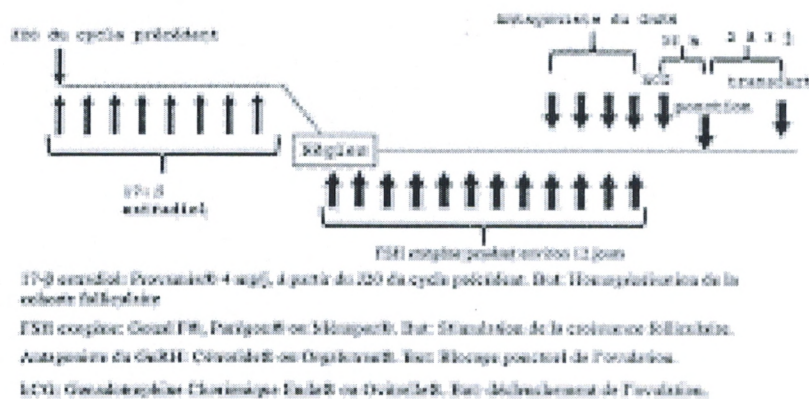


Fig. 2. Protocole antagoniste.

3. LES INDUCTEURS DE L'OVULATION

3.1. LES INDUCTEURS A ACTION CENTRALE :

a. Le citrate de clomifène :

C'est le composé pour lequel le corps médical possède le plus de renseignements et la plus grande expérience. Il s'agit d'un composé chimique dont la structure est voisine de celle des estrogènes de synthèse non stéroïdiens, présenté en comprimé à 50 mg.

b. Le citrate de tamoxifène :

Présenté en comprimés de 10 et de 20 mg, le Tamoxifène a pour caractéristique principale son effet antiestrogène. Il paraît en effet interférer avec les récepteurs estrogéniques tissulaires, les estrogènes endogènes ne peuvent plus stimuler la cellule-cible.

Cet effet périphérique est utilisé dans le sevrage estrogénique du cancer du sein, qui représente l'indication essentielle du produit. Mais le tamoxifène exerce la même action au niveau des sites hypothalamiques estrogénorécepteurs, ce qui explique ses propriétés stimulatrices de l'ovulation par un mécanisme voisin de celui du clomifène. Il peut être effectivement utilisé dans les anomalies de l'ovulation ou les insuffisances lutéales.

Il s'agit d'un stimulateur de l'ovulation moins puissant que le clomifène, mais qui ne comporte pas de risques d'hyperstimulation ovarienne: bien que non commercialisé dans cette indication il a été proposé de l'utiliser en première intention. En dehors de

son innocuité, il ne présente pas d'avantages particuliers par rapport aux inducteurs déjà à notre disposition.

c. La LH-RH

La synthèse de ce décapeptide hypothalamique permet son utilisation clinique dans un but diagnostique. Son pouvoir sur la sécrétion des gonadotrophines permet de l'utiliser aussi comme stimulateur de l'ovulation.

L'administration pulsée à l'aide d'une pompe programmable de Gonadoréline, à raison de 5 mcg toutes les 60 minutes, permet de rétablir de haut en bas la fonction gonadique. Si l'indication " FSH pure ". première de ce type de stimulation reste l'anovulation d'origine hypothalamique, elle est en réalité applicable avec des succès divers dans toutes les situations d'anovulation pourvu que l'hypophyse soit fonctionnelle.

Le fait que la fréquence et l'amplitude des pulsations de Gonadoréline délivrée ne soit pas modifiée tout au long du cycle thérapeutique, contrairement à ce qui se passe au cours du cycle physiologique, n'empêche pas le déroulement normal des phases folliculaire et lutéale, ainsi que le déclenchement spontané du pic préovulatoire de Gonadotrophines lorsque le follicule est mûr. Cette stimulation ovulatoire a de nombreux avantages: en dehors de son caractère physiologique "élégant", elle réalise un développement mono ou paucifolliculaire, sans risque d'hyperstimulation, ni de grossesse multiple, tout en permettant une surveillance échographique et hormonale très allégée. Les seuls inconvénients sont ceux que supposent le port et l'entretien d'une pompe programmable.

3.2. LES INDUCTEURS A ACTION OVARIENNE DIRECTE :

Il s'agit des gonadotrophines d'origine humaine. Ce sont des stimulateurs surpuissants et dont le problème ne réside plus dans l'efficacité, mais dans la menace constante de l'hyperstimulation.

a. La gonadotrophine chorionique :

Sécrétée en quantité importante par le placenta humain, au cours des trois premiers mois de la gestation, cette hormone est excrétée dans les urines sous forme biologiquement active; par extraction des urines de femme enceinte, et purification, on obtient des préparations de gonadotrophine chorionique (brièvement appelées HCG, de Human Chorionic Gonadotropin), utilisables par voie IM exclusivement: ampoules de 500, 1 500 et 5 000 UI.

b. Les gonadotrophines ménopausales :

Chez la femme ménopausée, la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines n'est plus freinée, du fait de la disparition de la majeure partie des stéroïdes circulants. Ces stimulines, alors sécrétées en grande quantité, sont excrétées, en partie, dans les urines,

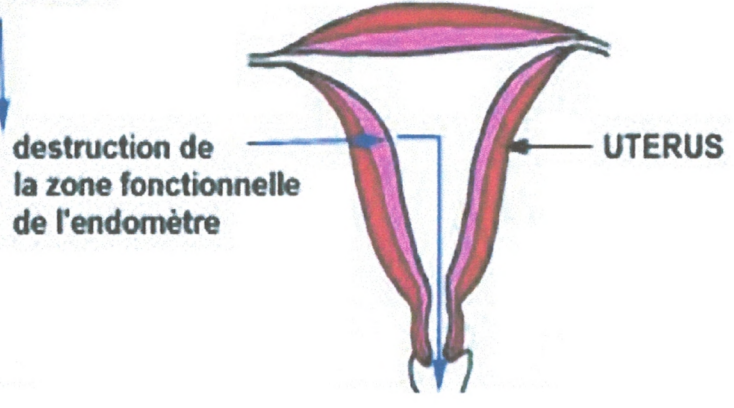
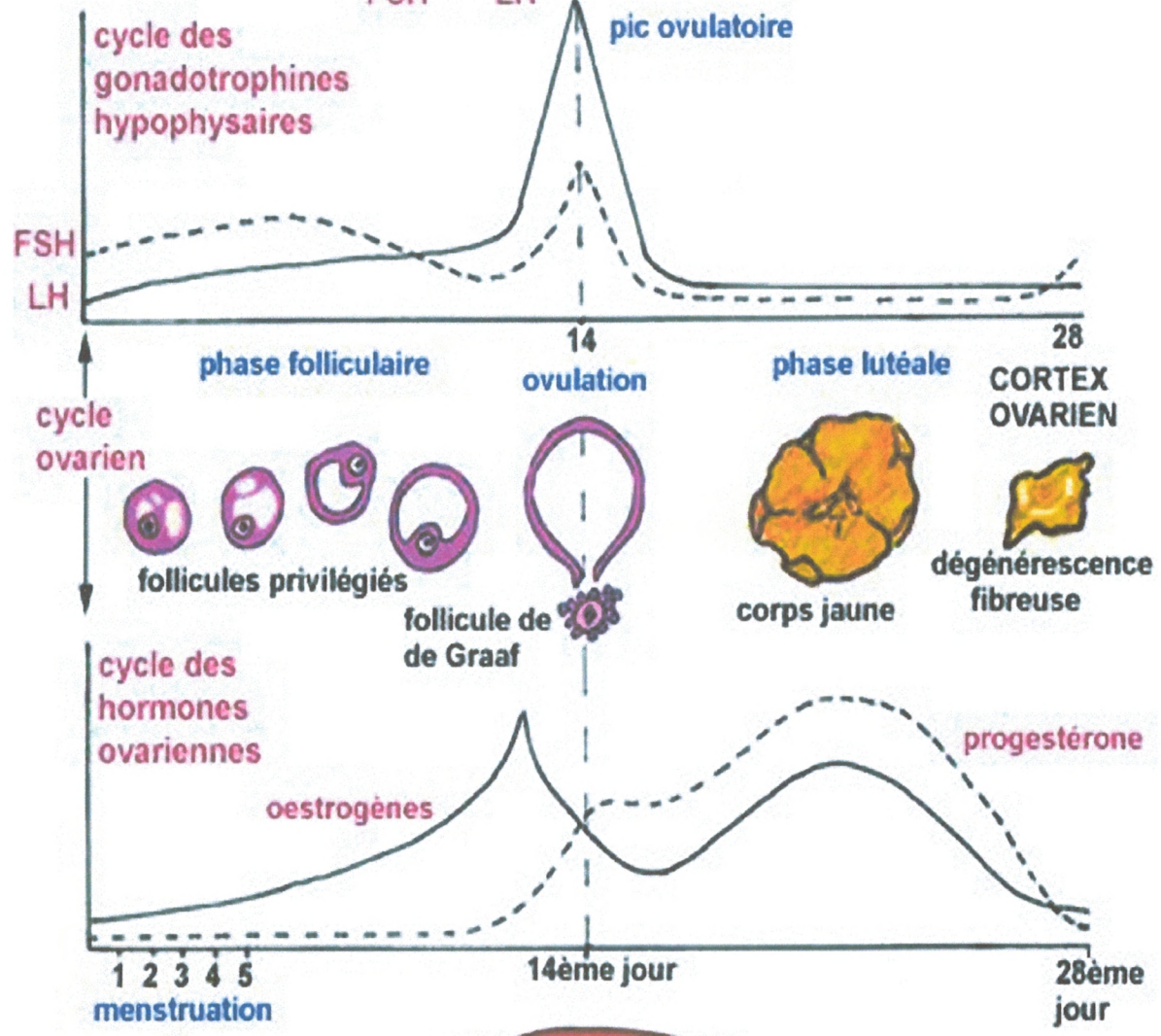
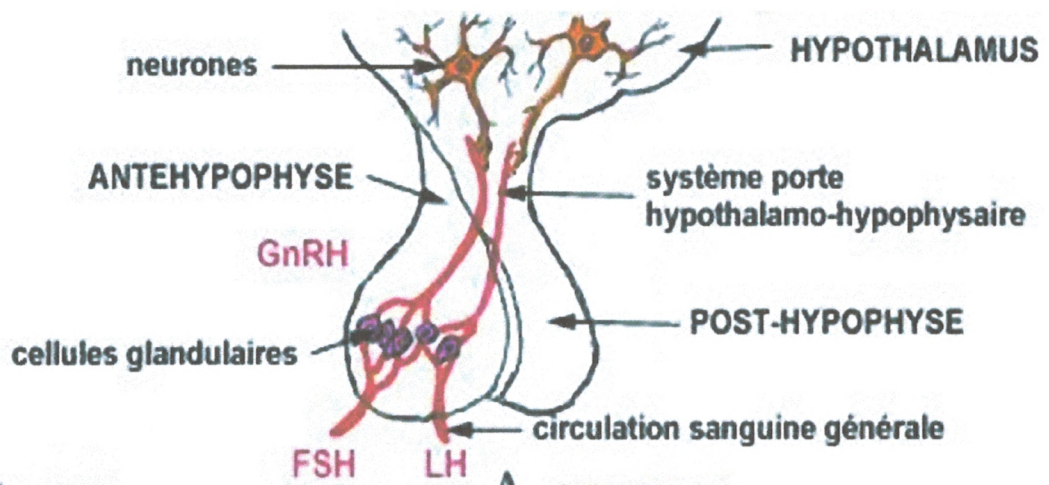
sous forme biologiquement active. L'extraction et la purification des urines de femmes ménopausées permettent d'obtenir des préparations à effet FSH et LH qui se présentent sous forme d'ampoules injectables par voie I.M. exclusivement. Deux types de préparation sont disponibles:
Une association de FSH et de LH urinaires, dosée à 75 UI de chaque hormone, ou "HMG" classiques;
Une préparation de FSH urinaire seule, dosée à 75 UI ou "FSH pure"

L'ensemble des préparations de Gonadotrophines commercialisées jusqu'à présent comportent plus de 95 % de protéines urinaires indésirables contre moins de 5 % de Gonadotrophines (FSH ou HMG). Une nouvelle technique de purification des urines des femmes ménopausées (immunochromatographie sur anticorps monoclonaux) permet d'inverser cette proportion et d'obtenir des Gonadotrophines hautement purifiées (HP) avec plus de 95 % de Gonadotrophines contre moins de 5 % de protéines urinaires. A l'heure actuelle, une seule préparation de FSH bénéficie de cette purification: l'absence quasi totale de protéines urinaires en fait un produit de très faible antigénicité, injectable par voie sous-cutanée et d'une activité spécifique 60 fois supérieure aux autres préparations de Gonadotrophines. Il s'agit là sans doute des derniers perfectionnements des Gonadotrophines ménopausales, FSH et LH recombinantes produites par génie génétique étant actuellement en phase d'expérimentation clinique.

4. La physiologie du cycle ovarien :

4.1. Le cycle hypothalamique :

Des neurones particuliers exercent une fonction endocrine puisqu'ils libèrent une hormone, la gonadolibérine ou GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), de façon pulsatile, dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire, contrairement aux neurones classiques qui libèrent des neurotransmetteurs au niveau des synapses; la GnRH provoque la sécrétion hypophysaire (par des cellules glandulaires de l'antéhypophyse) de deux hormones gonadotropes ou gonadotrophines, la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone); les variations du taux plasmatique de ces hormones au cours du cycle définissent le cycle hormonal hypophysaire.



4.2.Le cycle hypophysaire :

- La FSH, hormone folliculo-stimulante, est indispensable au développement des follicules gamétogènes et assure la maturation d'un follicule par cycle, le follicule de de Graaf; d'autre part elle détermine, avec la LH, l'installation de la fonction endocrine des follicules au stade préantral.
- La décharge plasmatique d'une forte dose de FSH et surtout de LH déclenche l'ovulation qui a lieu 36 heures après le début de la montée du pic ovulatoire.
- La LH, hormone lutéinisante, permet la formation du corps jaune lors de la 2^e phase du cycle et est responsable de la transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (lutéinisation) source de la progestérone.

4.3.Le cycle ovarien :

Le cycle ovarien comprend la reprise de l'ovogenèse (l'ovocyte I à 2n chromosomes est bloqué au stade de la prophase de la 1^{re} méiose depuis la vie fœtale), les sécrétions hormonales ovariennes indispensables à l'ovulation, aux modifications utérines pour la fécondation et la préparation de l'endomètre à la nidation.

Le fonctionnement endocrine et exocrine de l'ovaire a comme support anatomique le follicule ovarien qui varie lui aussi de façon cyclique.

Il existe donc trois cycles dans l'ovaire :

- le cycle folliculaire
- le cycle exocrine correspondant à la reprise de l'ovogenèse
- le cycle endocrine.

4.3.1.Les cycles folliculaires :

Les follicules sont contenus dans le stroma cortical. Il existe deux types de follicules :

- Les follicules évolutifs ou gamétogènes dont un seul par cycle atteindra la maturité (follicule de de Graaf) qui pondra un ovocyte 2 et les follicules involutifs qui dégèreront.
- Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique ; ce sont chronologiquement :

- le follicule primordial
- le follicule primaire
- le follicule secondaire
- le follicule tertiaire (préantral puis cavitaire)
- le follicule mûr ou follicule de de Graaf.

Chaque follicule contient un ovocyte de premier ordre ou ovocyte I (2n chromosomes) bloqué au stade de la prophase de la 1^{re} méiose (diplotène ou diacynèse).

4.3.1.1.Follicule primordial

Le follicule primordial est très petit (40 à 50 micromètres) ; il est formé d'une mince coque contenant l'ovocyte I ; le noyau ovocytaire volumineux a un aspect quiescent (les chromosomes sont dispersés dans une chromatine fine) et possède 1 ou 2 nucléoles ; la coque folliculaire est formée d'une seule couche de cellules épithéliales aplaties, les cellules folliculeuses, entourées par une membrane basale épaisse, la membrane de Slavjanski.

4.3.1.2.Follicule primaire

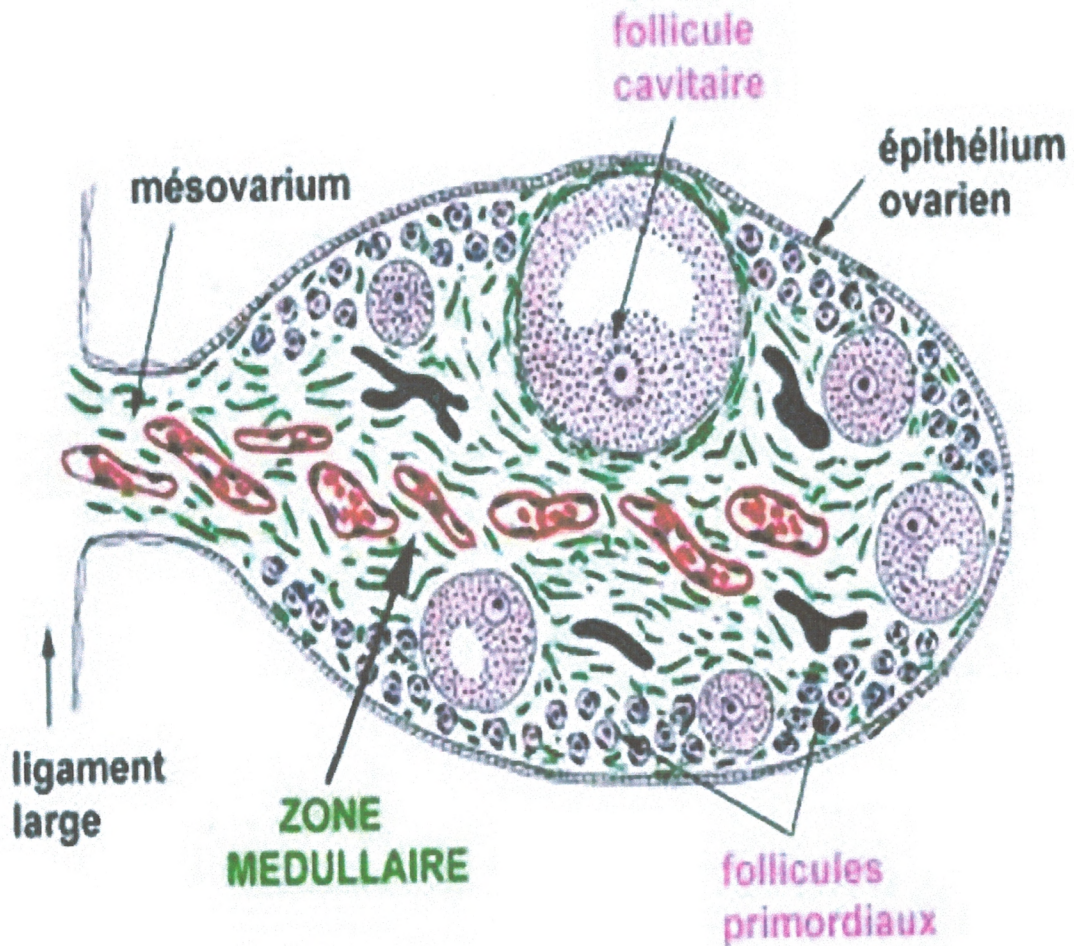
Le follicule primaire diffère du follicule primordial par l'aspect des cellules folliculeuses qui sont devenues cubiques.

4.3.1.3.Follicule secondaire ou pré-antral

Le follicule secondaire se caractérise par la formation d'une 2^e assise cellulaire, puis par une augmentation continue du nombre des cellules folliculeuses constituant la granulosa ; parallèlement, l'ovocyte I augmente de volume (de 40 micromètres dans le follicule primordial, il passe progressivement à une taille de 60 micromètres) et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la zone pellucide.

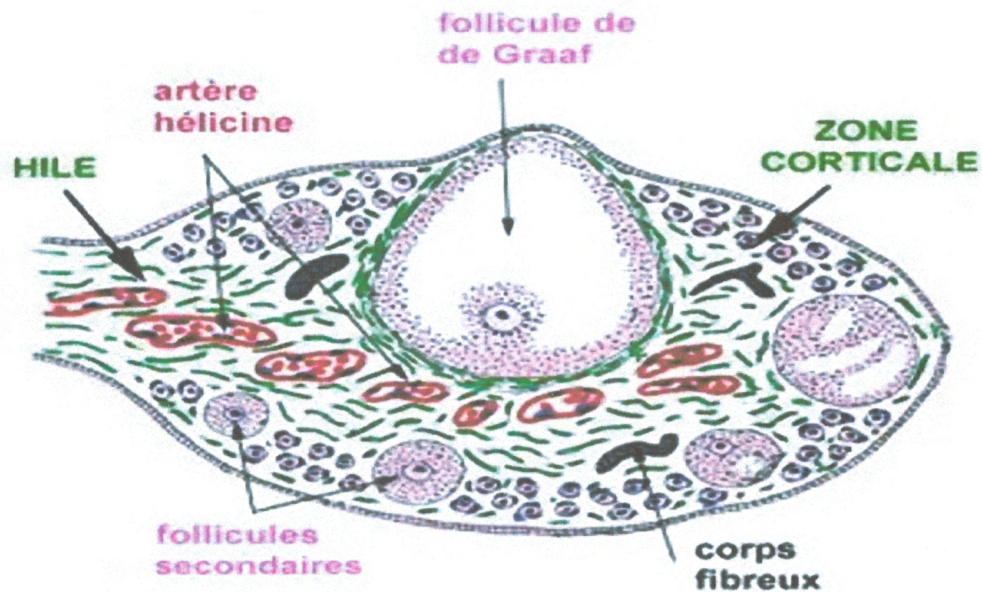
4.3.1.4.Follicule tertiaire ou antral

Le follicule tertiaire se caractérise par l'apparition de la cavité folliculaire ou antrum dans la granulosa. Les cellules de la granulosa entourant l'ovocyte constituent le cumulus oophorus ou disque proligère. L'ovocyte a grossi et son noyau a la taille d'un follicule primaire. Le tissu conjonctif présent autour du follicule s'est différencié en une thèque interne bien vascularisée avec de grandes cellules riches en lipides qui produiront des hormones et une thèque externe contenant de gros vaisseaux.



4.3.1.5. Follicule de De Graaf

Le follicule de De Graaf, ou follicule préovulatoire, ou follicule mûr, a atteint son volume maximal (2 cm) ainsi que l'ovocyte I (120 micromètres) ; il fait saillie à la surface de l'ovaire qu'il déforme et amincit au niveau d'une petite plage translucide, le stigma sous l'action d'une décharge plasmatique des gonadotrophines hypophysaires, la FSH et la LH.



4.3.1.6. Le corps jaune

La ponte ovulaire a lieu 36 heures après le pic ovulatoire, le follicule de Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse ; c'est le follicule déhiscent qui va se transformer en corps jaune.

Le corps jaune résulte de la transformation du follicule déhiscent ; la membrane de Slavjanski disparaît, laissant pénétrer les capillaires des thèques dans la granulosa, ce qui entraîne une transformation des cellules folliculeuses : elles augmentent considérablement de volume, s'enrichissent en lipides, et sécrètent un pigment légèrement jaune, la lutéine, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais ; c'est le phénomène de lutéinisation

L'absence d'implantation va signifier au corps jaune sa fin de vie, et il va rentrer dans un processus de dégénérescence qui va se faire pendant les 14 jours restants (après l'ovulation). Au 28ème jours, il va adopter une forme de cicatrice (s'il n'y a pas eu implantation) et prendre le nom de corpus albicans = corps blanc, ce qui signifie la perte de la fonction endocrine.

4.3.2. Ovaire exocrine

C'est la reprise de l'ovogenèse sous l'action de l'estradiol.

4.3.3.Ovaire endocrine

- Les cellules de la thèque interne sous l'action de la LH synthétisent des androgènes (stéroïdes à 19 atomes de carbone). Ces androgènes sont transformés en œstrogènes (stéroïdes à 18 atomes de carbone) par l'action d'une aromatasase synthétisée par les cellules folliculaires sous l'effet de la FSH.
- Les cellules folliculaires sécrètent aussi une hormone polypeptidique, l'inhibine, qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH particulièrement dans la deuxième moitié de la phase pré-ovulatoire, ce qui serait une des causes de l'involution des follicules.
- Le follicule dominant, plus riche en récepteurs à FSH, donc sensible à des taux plasmatiques faibles de cette hormone, est le seul à continuer sa maturation et deviendra le follicule de De Graaf
- Lorsque l'estradiol se maintient à un certain taux pendant 48 heures, il y a un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH déclenchant le pic de LH.
- Ce pic de LH ou décharge ovulante, est le responsable direct de l'ovulation.

5. Définition, physiopathologie et aspects cliniques du syndrome d'hyperstimulation ovarienne

5.1. Définition

Le SHSO survient quelques jours après la ponction des ovocytes pour FIV, dont la croissance a été stimulée médicalement. Il existe d'exceptionnels cas de SHSO spontanés, survenant en début de grossesses spontanées et dus a priori à un changement de la conformation du récepteur de la FSH qui augmente son affinité pour l'hCG ou pour la *thyroid-stimulating hormone* (TSH).

Le SHSO se caractérise par une augmentation anormale du volume ovarien en rapport avec la stimulation ovarienne qui conduit à la constitution de multiples corps jaunes. Cela aboutit à un excès de sécrétion d'hormones ovariennes et de substances vasoactives (cytokines, angiotensine, *vascular endothelial growth factor* [VEGF]) qui entraînent une augmentation de la perméabilité des capillaires avec formation d'un troisième secteur (ascite, épanchement pleural, épanchement péricardique, anasarque). Cette mobilisation liquidienne est en grande partie responsable de la mortalité associée au SHSO. En effet, l'accumulation massive de liquide extracellulaire associée à une

contraction du volume intravasculaire avec hémococoncentration peut entraîner une défaillance multiviscérale et/ou des complications thromboemboliques sévères.

5.2. Formes cliniques

La forme commune de SHSO apparaît classiquement quelques jours après la stimulation ovarienne et le déclenchement de l'ovulation (Tableau 1). On distingue trois grades cliniques de SHSO léger, moyen et sévère ; ce dernier engage le pronostic vital et va donc impliquer le réanimateur. Ces grades cliniques sont parfois difficiles à distinguer, les symptômes évoluant dans un continuum.

- Le SHSO léger « *mild* » se présente sous la forme d'une tension, gêne ou douleur abdominale associée à des vomissements, diarrhées, à une augmentation du volume ovarien, chaque ovaire faisant moins de 12 cm de diamètre en échographie. À ces signes cliniques, deux signes biologiques peuvent être ajoutés : œstrogènes urinaires supérieurs à 150 µg/24 h et prégnandiol urinaire supérieur à 10 mg/24 h.
- Le SHSO moyen « *moderate* » est caractérisé par des vomissements et diarrhées, des épanchements des séreuses ainsi que des altérations de la viscosité sanguine (hématocrite entre 40 et 55 %), dans un contexte d'augmentation de taille des ovaires de plus de 12 cm de diamètre en échographie.
- Enfin, le SHSO sévère menaçant le pronostic vital présente au moins un de ces symptômes : ascite sous tension avec ou sans épanchement pleural, survenue d'une complication thromboembolique, d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), insuffisance rénale, oligo-anurie, hémococoncentration définie par un taux d'hématocrite supérieur à 55 % ou une hyperleucocytose (supérieure à 25 000 par millimètre cube), une cytolyse hépatique, une hyponatrémie (inférieure à 135 mmol/L), une hyperkaliémie. Les ovaires de ces patientes sont augmentés de taille (supérieure à 12 cm), sont à risque d'hémorragie, de rupture, de torsion et peuvent entraîner des douleurs abdominales sévères.

Cette classification peut être modulée par la rapidité de survenue du SHSO après la ponction folliculaire. Le SHSO précoce survient habituellement dans les trois à sept jours qui suivent le déclenchement de l'ovulation par hCG après la stimulation multifolliculaire. Le risque de SHSO précoce augmente avec les concentrations d'œstradiol préovulatoires. La symptomatologie du SHSO précoce débute avec un inconfort abdominal évoluant vers des nausées, des diarrhées, puis apparition d'une dyspnée, diminution de la diurèse, et apparition d'une ascite clinique qui, si elle persiste après le septième jour, suggère un SHSO sévère. La forme tardive survient après sept jours et s'associe généralement à la grossesse avec la pérennisation de la sécrétion d'hCG par le trophoblaste qui auto-entretient le processus de SHSO. Cette deuxième forme apparaît comme étant plus grave cliniquement, et d'autant plus grave que le nombre de sacs gestationnels est élevé.

De ces tableaux cliniques de gravité variables vont découler des prises en charge thérapeutiques adaptées au degré d'urgence et à la mise en jeu du pronostic vital.

Tableau 1. Formes cliniques du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).

Formes cliniques du SHSO	Symptômes
Léger	Tension, gêne ou douleur abdominale Vomissements, diarrhées, augmentation du volume ovarien mais < 12 cm de diamètre en échographie
Moyen	Épanchements des séreuses, hématurie entre 40 et 55 % Taille des ovaires > 12 cm de diamètre en échographie
Sévère menaçant le pronostic vital	Ascite sous tension avec ou sans épanchement pleural, complication thromboembolique Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) Insuffisance rénale, oligo-anurie/hématocrite > 55 % ou globules blancs > 25 000/mm ³ Cytolyse hépatique Hyponatrémie, hyperkaliémie

5.3. Physiopathologie

Pour la plupart des auteurs, le mécanisme initial du syndrome est une augmentation de la perméabilité capillaire. La physiopathologie des symptômes peut s'expliquer par une dysfonction circulatoire secondaire à ce trouble de la perméabilité. Pour d'autres équipes, une vasodilatation artérielle marquée serait le mécanisme initiateur du SHSO. L'augmentation de la perméabilité capillaire et/ou une vasodilatation artérielle conduisent à une mobilisation de liquide du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. C'est ce mouvement liquidien qui est à l'origine de la symptomatologie du SHSO. Cette accumulation massive d'exsudats peut conduire à la constitution d'une ascite importante, d'un épanchement pleural et/ou péricardique, d'anomalies hydroélectrolytiques, d'une insuffisance rénale aiguë oligurique, d'une hémococoncentration et d'une hypovolémie possiblement mal tolérée hémodynamiquement.

Si la physiopathologie du SHSO est complexe et si beaucoup d'aspects restent à préciser, il est clair que son incidence est liée au schéma de stimulation ovarienne utilisé. En effet, c'est l'importance de la dose de gonadotrophines administrée chez une patiente ayant ou non des facteurs de risque de réponse excessive qui est directement à l'origine de ce syndrome. Cela explique sa prévalence particulièrement élevée en stimulation ovarienne pour FIV. Concernant le type de préparation hormonale utilisée pour la stimulation, une méta-analyse récente démontre l'absence de différence dans la survenue de SHSO entre FSH recombinante et FSH dérivée des urines de femmes ménopausées (hMG). Les protocoles de stimulation utilisant des antagonistes du GnRH sont associés à une moindre incidence de SHSO par rapport à ceux utilisant des agonistes du GnRH ; cette notion demeure néanmoins controversée.

dans la mesure où les antagonistes sont volontiers administrés chez des femmes ayant un moindre risque d'hyperréponse à la stimulation . Par ailleurs, le citrate de clomiphène, utilisé en induction de l'ovulation chez les femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques avec troubles de l'ovulation est rarement responsable de forme sévère de SHSO, bien qu'une forme modérée soit rencontrée chez 8 % des patientes recevant cette molécule.

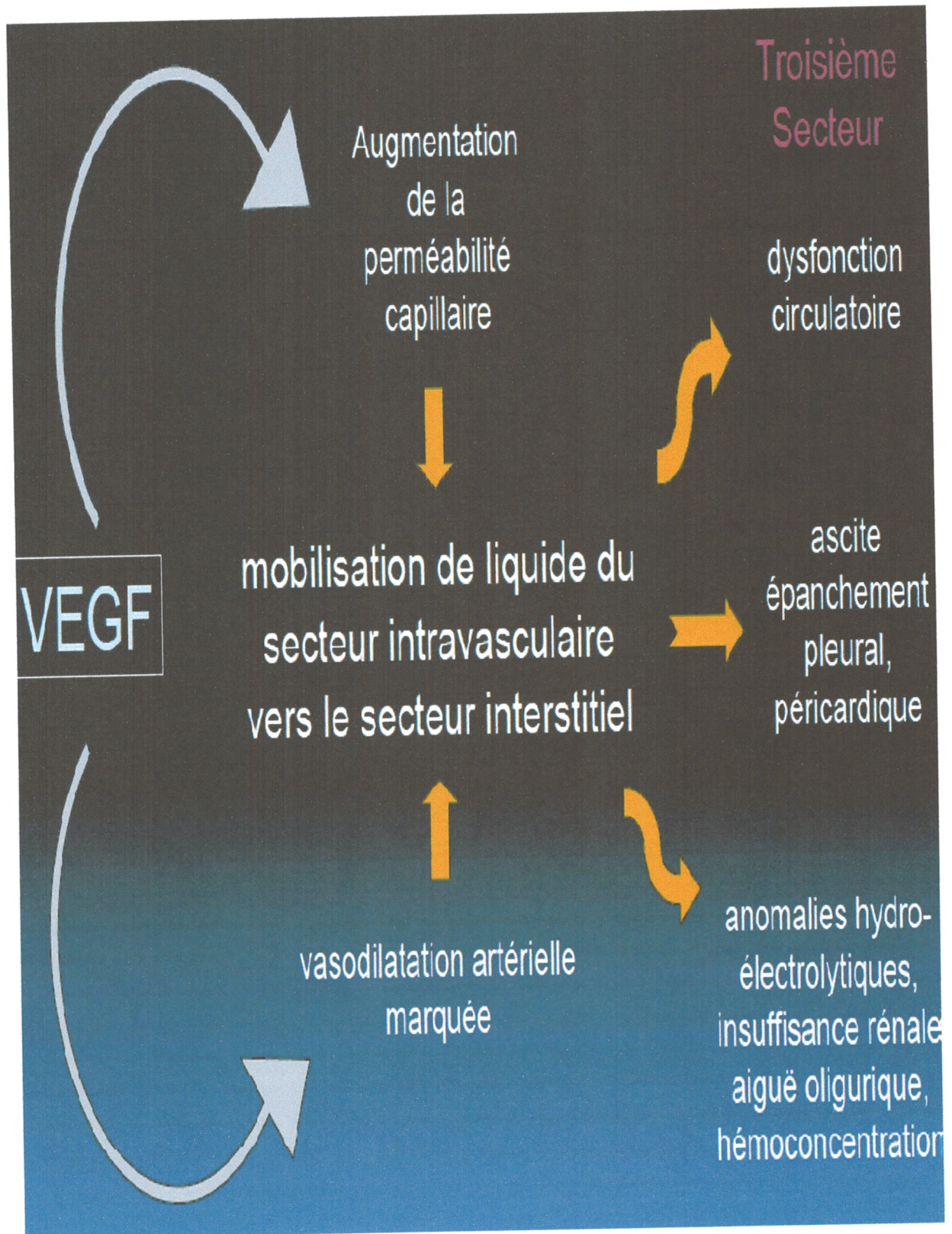
L'hCG, exogène ou endogène, a un rôle central dans le déclenchement de ce syndrome . En effet, l'utilisation d'hCG augmente significativement le risque de SHSO sévère, plus particulièrement en cas d'utilisation de doses élevées ou répétées d'hCG pour induire une superovulation ou lors du support de la phase de lutéale. Le risque de SHSO décroît d'ailleurs si l'hCG est remplacée par la progestérone pendant la phase de support lutéal. L'hCG semble induire le relargage d'un médiateur (probablement le VEGF, Section 3.4) agissant sur le système vasculaire et jouant un rôle crucial dans le développement du syndrome. Ainsi, lorsqu'une grossesse survient, elle prolonge la durée des symptômes par sa production d'hCG et peut même les aggraver.

De nombreux facteurs sont impliqués dans la progression du SHSO : VEGF, œstradiol, système rénine-angiotensine ovarien, interleukine 6 (IL-6), prostaglandines, insuline, facteur von Willebrand et cytokines, notamment. Le VEGF semble être la principale cytokine impliquée dans la pathogénie du syndrome, conduisant à l'augmentation de la perméabilité capillaire et à la constitution d'un troisième secteur. Le VEGF est une cytokine angiogénique, stimulant puissant de l'endothélium vasculaire par la voie du NO ; il joue notamment, un rôle dans la croissance folliculaire, le développement du corps jaune et l'angiogénèse ovarienne. L'ARNm du VEGF est exprimé *in vitro* dans les cellules de la granulosa lutéinisées ; cela corrobore l'origine ovarienne du VEGF. Cet ARNm est corrélé avec l'hCG de façon dose- et temps-dépendante. L'élévation du

taux sérique de VEGF est identifiée comme un marqueur de développement de SHSO ; de plus, les taux plasmatiques de VEGF sont corrélés à la sévérité clinique du SHSO. Enfin, la perméabilité des cellules endothéliales augmente après exposition au liquide folliculaire contenant du VEGF, dans une relation linéaire dose-dépendante. Une étude observationnelle de petite taille a montré que le sérum des patientes atteintes de SHSO contiendrait plus de fraction libre de VEGF, alors que les patientes non atteintes seraient en quelque sorte protégées par une aptitude à lier le VEGF. Ainsi, le médiateur ayant des effets sur le système vasculaire et dont le relargage est induit par l'hCG semble bien être le VEGF ; Les autres médiateurs impliqués précédemment cités pourraient également agir par l'intermédiaire du VEGF.

Un autre mécanisme évoqué dans la genèse de ce trouble de la perméabilité capillaire serait l'augmentation des taux de prorénine et rénine d'origine ovarienne. Cette hypothèse est soutenue par l'existence d'une corrélation entre l'activité rénine plasmatique et la sévérité du SHSO. De plus, les changements de perméabilité capillaire semblent être médiés par l'angiotensine. De fait, chez le lapin, l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) diminuerait l'incidence de SHSO de 40 %. Enfin, une dernière hypothèse pour expliquer l'augmentation de perméabilité

vasculaire impliquerait une réactivité vasculaire anormale, sur laquelle le rôle facilitateur des œstrogènes reste à explorer.



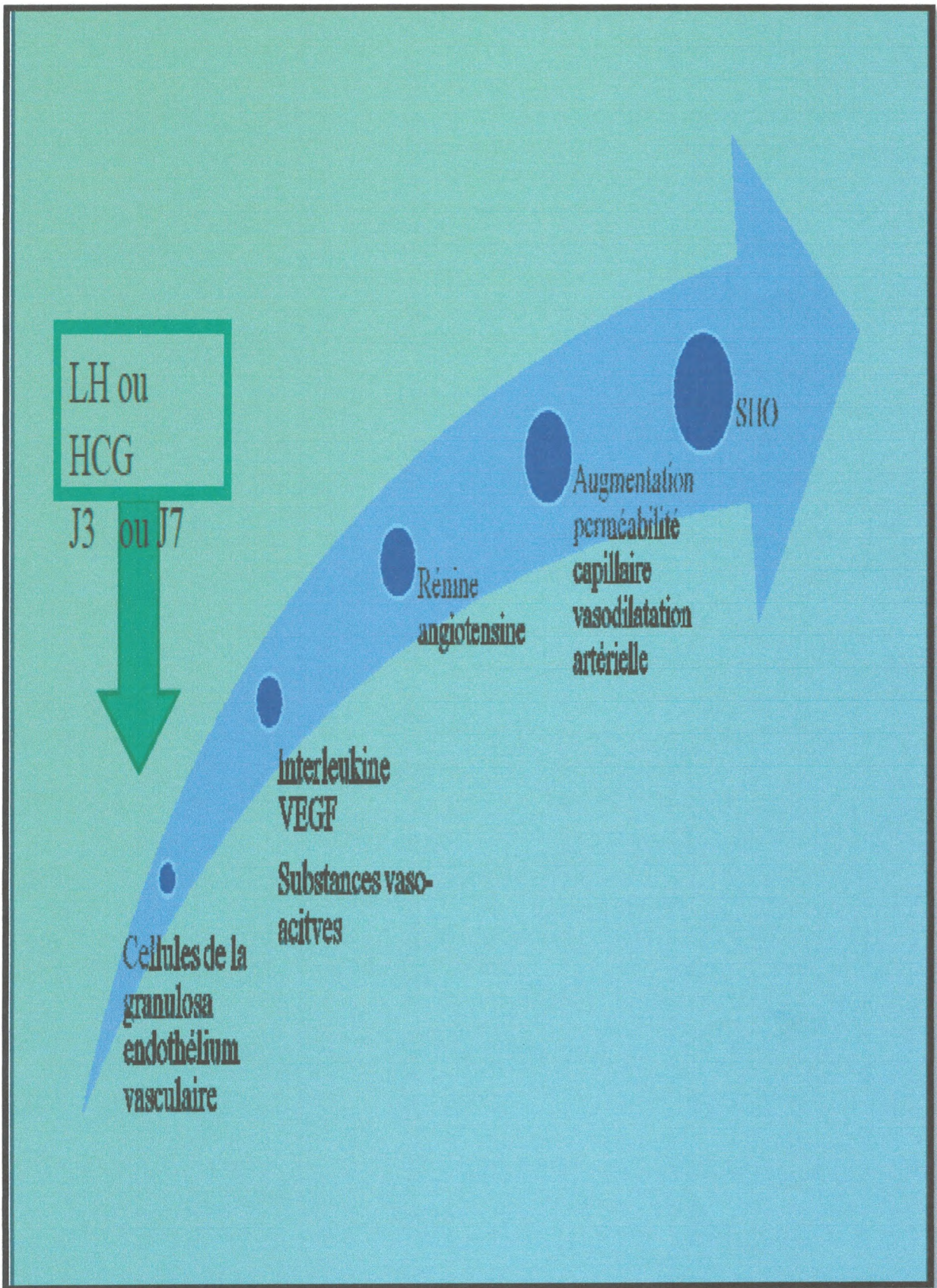


Fig.1 La physiopathologie du SHSO

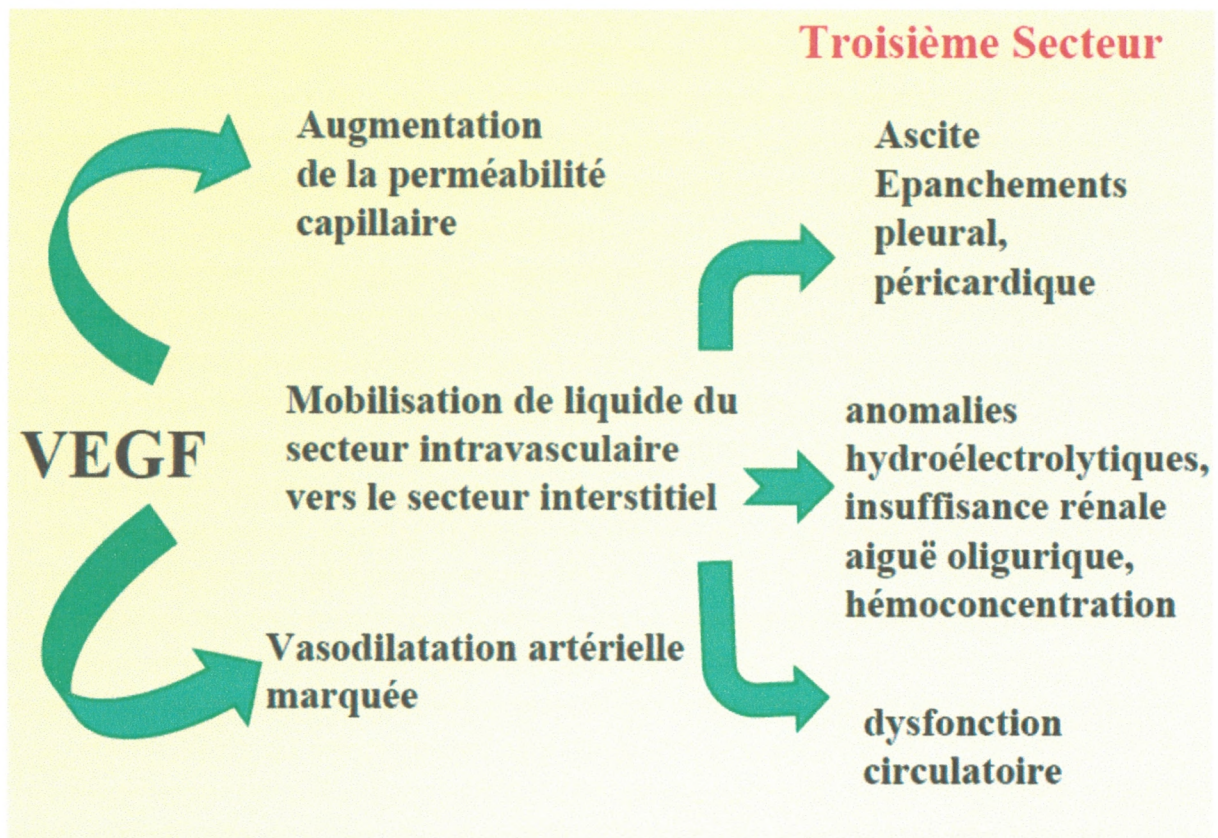


Fig. 2 la physiopathologie du SHSO

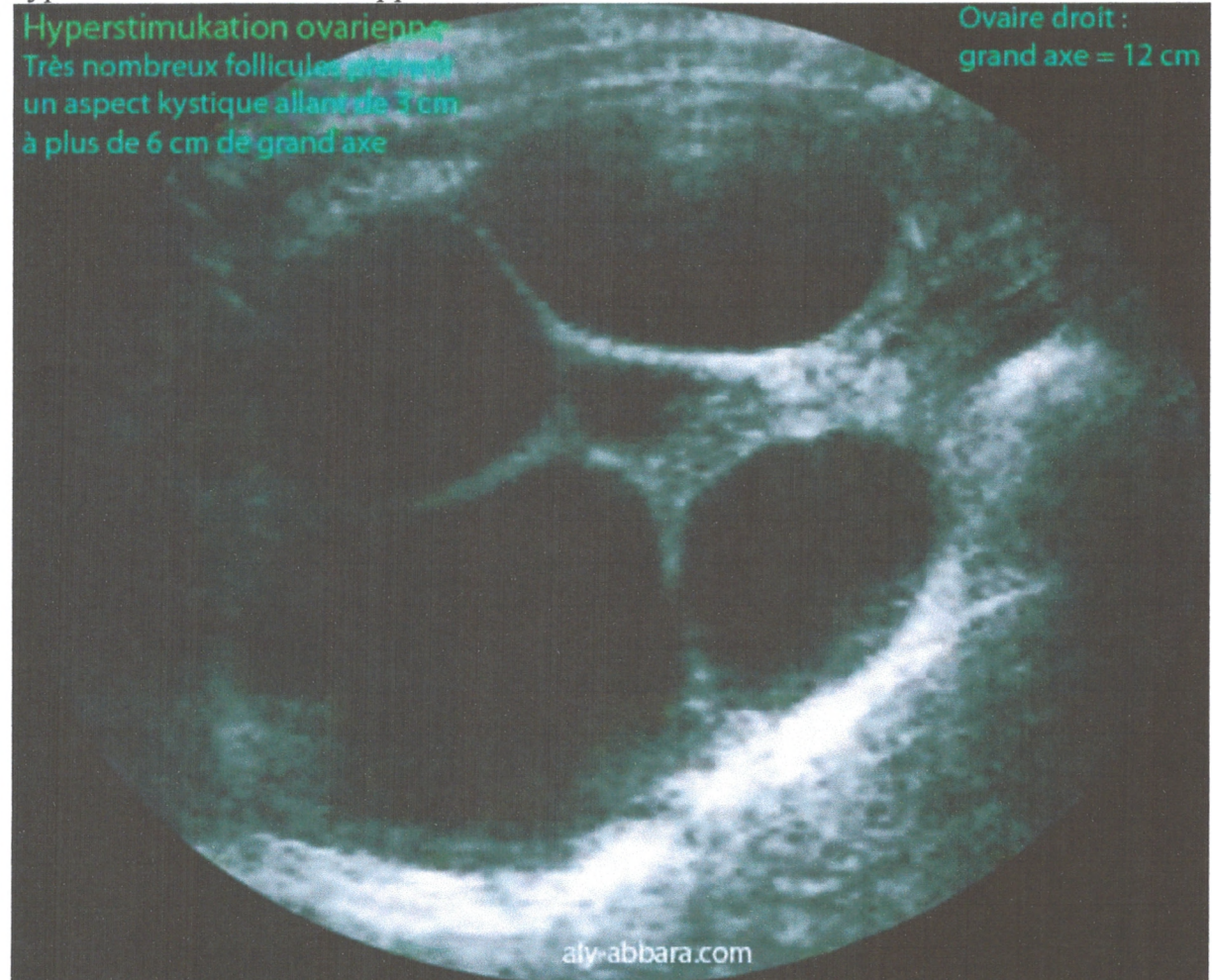
5.4. Facteurs de risques

De cette physiopathologie complexe et encore mal connue découlent de nombreux facteurs de risques de développement du SHSO, qui restent discutés. Un âge inférieur à 35 ans, un IMC (index de masse corporelle) bas, un syndrome des ovaires polykystiques, des antécédents d'allergie et d'atopie, un antécédent de SHSO sont décrits comme facteurs de risque potentiels de survenue de SHSO. Récemment, un dosage élevé d'hormone antimüllérienne au troisième jour du cycle menstruel a été montré comme prédictif du risque de réponse extrême à la stimulation ovarienne. Ils s'y ajoutent des facteurs directement liés à la stimulation ovarienne : un taux d'œstradiol élevé en fin de stimulation, un grand nombre de follicules en développement, de fortes doses ou doses répétées d'hCG, l'emploi des agonistes de la GnRH et enfin, la survenue d'une grossesse qui va entretenir et aggraver les symptômes. Par ailleurs, une augmentation du risque de SHSO a été notée chez les femmes ayant une ascension rapide du taux d'œstradiol sérique. Le risque de développer un SHSO sévère varie de 9 à 38 % selon la littérature par cycle de FIV, pour un pic d'œstradiol supérieur à 6000 pg/mL. De plus, le risque de survenue de SHSO augmente avec le nombre de follicules ovariens en développement et donc avec le nombre d'ovocytes prélevés (> 14). Cependant, il est rapporté dans la littérature que 33 % des SHSO sévères surviennent pour des cycles sans facteur de risque retrouvé.

5.5. examen paraclinique

5.5.1.echographie

L'échographie sus pubien permet de voir 2 volumineuse masse annexielle multifolliculaire avec une zone échogène centrale ; les kystes périphérique sont de taille variable avec un contenu variable en relation avec des phénomènes de remaniments hémorragique intra kystique d'importance variable. La zone centrale ne doit pas être prise à tort pour une portion tissulaire d'autant plus qu'elle présente une hypervascularisation en doppler couleur



5.5.2.IRM

Confirme la nature bilatérale des lésion ovarienne avec un signale global de type liquidien sur les séquences en pondération T1 et T2.

5.5. Anomalies biologiques

L'hémoconcentration et l'état inflammatoire global se traduisent par un hémocrite supérieur à 45 %, une hyperleucocytose et une thrombocytose. À noter qu'un hémocrite supérieur à 55 % fait passer la patiente dans le groupe avec menace vitale. L'hémocrite élevé doit être considéré comme un marqueur de gravité, car il existe une bonne corrélation avec le taux de substances vasoactives dépendantes du volume plasmatique. Une récente étude rétrospective a mis en évidence une corrélation entre le périmètre ombilical, la taille des ovaires mesurés en échographie et le taux de *C-reactive protein* (CRP) à l'admission, chez 19 femmes atteintes d'un SHSO moyen à sévère. Ce résultat intéressant devra être confirmé de façon prospective ; la CRP pourrait alors servir comme marqueur de suivi de la pathologie et/ou comme marqueur de gravité.

Le SHSO est souvent associé à une oligurie et à une insuffisance rénale aiguë avec diminution de l'excrétion urinaire du sodium et une hyponatrémie témoin de l'hypoosmolalité plasmatique. Cette hypoosmolalité pourrait être liée à une altération de l'osmorégulation. Une acidose métabolique et une hyperkaliémie peuvent être liées à la diminution d'excrétion de sodium urinaire. Les formes sévères de SHSO sont marquées par une augmentation de la créatinine plasmatique.

Une perturbation du bilan hépatique est retrouvée chez 30 % des SHSO sévères, mais elle se corrige sans séquelles avec l'amélioration du tableau. Il s'agit le plus fréquemment d'une cytolyse pouvant être parfois associée à une augmentation des gamma-glutamyl-transférase ou des phosphatases alcalines.

6. Complications

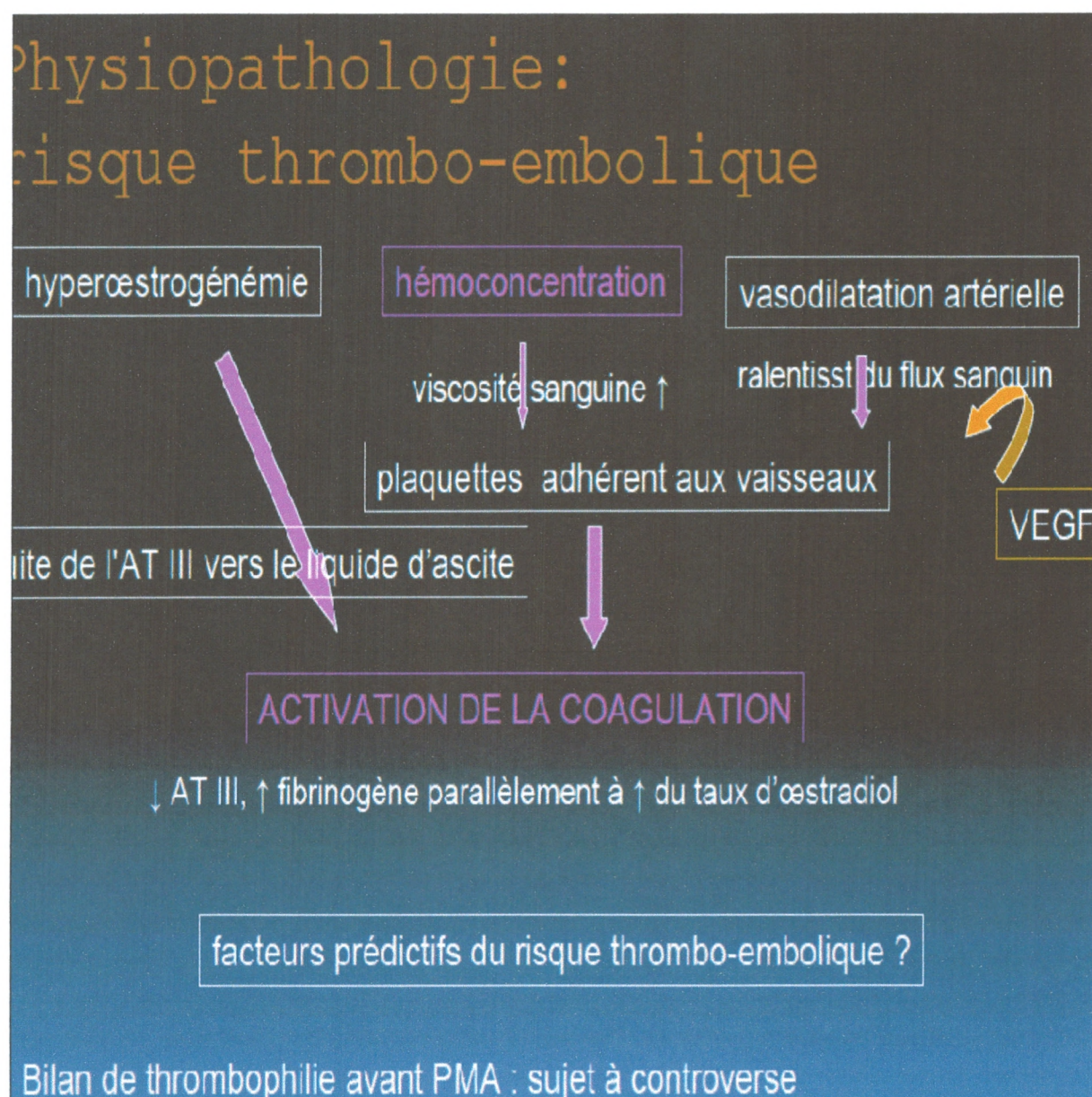
6.1. Insuffisance rénale et troubles hydroélectrolytiques

L'accumulation massive d'exsudats ou une compression vasculaire rénale par les ovaires multikystiques entraînent une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'hypoperfusion rénale. Cette insuffisance rénale initialement fonctionnelle peut évoluer, rarement, en insuffisance rénale organique. La diminution de la perfusion rénale par l'hypovolémie et/ou par un véritable syndrome du compartiment abdominal (SCA) entraîne une hyponatrémie de dilution par hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), une oligurie, et une acidose hyperkaliémique. L'hyponatrémie peut être sévère et grevée d'une morbi-mortalité propre, notamment neurologique. L'oligurie existe dans 30 % des cas et l'insuffisance rénale dans 1,4 % des formes sévères. Enfin, il existe des troubles de l'osmorégulation et de l'homéostasie qui débutent très précocement dans les SHSO sévères.

6.2. Infections

Un état d'immunodéficience relative est retrouvé dans les SHSO sévères dû à une diminution du taux des Ig (IgG et IgA) par fuite dans le troisième secteur, exposant les patientes à un risque accru d'infections nosocomiales. Ainsi, plus de 83 % des patientes avec SHSO sévère auront au moins un épisode fébrile de 24 heures et un tiers de ces hyperthermies sont de nature infectieuse (infection urinaire le plus souvent). Les germes le plus souvent incriminés sont : *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, et *Proteus vulgaris*. Les autres causes d'hyperthermie peuvent être attribuées à la production de cytokines.

6.3. Évènements thromboemboliques :



Les évènements thromboemboliques représentent la complication la plus redoutable des SHSO sévères, car elle peut parfois entraîner le décès de la patiente malgré un traitement approprié. L'incidence exacte des accidents thrombotiques dans le SHSO sévère n'est pas connue, mais l'incidence la plus élevée rapportée dans la littérature est de 10 %. Ces thromboses concernent également les SHSO minimes et moyens puisque 12 % des thromboses diagnostiquées pendant des cycles de FIV concernent ces deux formes de SHSO. Ainsi, même un SHSO minime ou moyen est susceptible de se compliquer gravement d'un accident thromboembolique. Il est important de noter que ces thromboses peuvent survenir tardivement, y compris après disparition clinique du SHSO. Les accidents thromboemboliques compliquant les SHSO peuvent être des thromboses des membres inférieurs mais peuvent être aussi de localisation inhabituelle avec des atteintes des membres supérieurs et/ou du réseau artériel cérébral ou coronaire. Il est retrouvé jusqu'à 12 % d'embolie pulmonaire et ce taux peut aller jusqu'à 30 % chez les patientes présentant déjà une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Une occlusion de l'artère centrale de la rétine a également été décrite. D'éventuelles manifestations neurologiques du SHSO sont à rattacher en premier lieu à une hyponatrémie sévère ; mais ils doivent aussi faire évoquer un accident thromboembolique cérébral. Dans une revue de la littérature, 61 % des caillots intracrâniens sont associés avec des SHSO sévères. Ils débutent en moyenne au dixième jour après la ponction d'ovocytes, bien plus tôt que pour les thromboses des membres inférieurs, supérieurs et des vaisseaux cervicaux (en moyenne 24,8 ; 30,2 et 39,8 jours respectivement). La thrombophlébite cérébrale est une complication rare, mais pouvant être dramatique avec un taux de mortalité de 5 à 30 % et un taux de récupération complète de 47 % seulement dans le cadre d'un SHSO. En conséquence, une imagerie cérébrale, de préférence une IRM si elle est disponible sans retard, doit être demandée devant la survenue d'une céphalée brutale, sans attendre les autres signes neurologiques.

La cause de ces accidents n'est pas clairement comprise, mais semble être liée à la triade taux d'œstrogènes élevés – diminution de la vitesse du flux plasmatique – hémocoagulation. Ces thromboses inhabituelles, 83 % dans la partie supérieure du corps et 34 % de thromboses artérielles, évoquent un mécanisme d'hypercoagulabilité. Il s'y associe le repos forcé induit par la douleur et la distension-compression abdominale. Les localisations thrombotiques aux membres inférieurs peuvent s'expliquer par une diminution du retour veineux par compression ascitique, par les ovaires augmentés de volume, par l'immobilisation, l'hyperœstrogénémie et la relaxation des muscles lisses due aux traitements de soutien de la phase lutéale. Il n'existe donc pas de facteur thrombogénique spécifique identifié, mais constamment une activation au moins infra clinique de la cascade de coagulation, notamment une diminution de l'antithrombine III (ATIII) ou de la protéine S, contemporaine de l'hyperœstrogénémie. Aune et al. ont constaté également une diminution de l'AT III, une augmentation du fibrinogène et du temps de lyse du caillot chez 12 patientes stimulées, parallèlement à l'augmentation du taux d'œstradiol. Ryo et al. ont montré que cette diminution pourrait également être due à une fuite de l'AT III vers le liquide d'ascite. Plusieurs études de petites cohortes semblent tendre vers la même hypothèse d'activation de l'hémostase infraclinique dans tous les SHSO sévères. Kodama et al.

ont comparé les concentrations plasmatiques des complexes thrombine-ATIII et plasmine-alpha2-anti-plasmine à partir du jour de l'administration de l'hCG chez 13 patientes ayant un SHSO et dans deux groupes témoins sans SHSO ayant deux taux d'œstradiol différents. Dans les SHSO, les taux de ces deux complexes marqueurs de l'activation de la coagulation augmentent quelques jours après l'administration d'hCG, sont significativement plus élevés, puis diminuent de façon marquée une semaine après le début du SHSO. Ils persistent plus de trois semaines en cas de grossesse. Cette notion est retrouvée par d'autres auteurs pour lesquels les marqueurs de thrombose persistent plus de quatre semaines après le début des symptômes du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, c'est-à-dire au-delà de la disparition des signes cliniques. Pour Delvigne et Rozenberg, ces marqueurs apparaissent comme des facteurs prédictifs du risque thromboembolique dans les SHSO.

Il existe d'autres mécanismes potentiellement impliqués dans ces phénomènes de thrombose. Le VEGF, qui est considéré comme la principale cytokine impliquée dans la pathogénie du syndrome, entraînerait une augmentation de l'activation plaquettaire qui pourrait contribuer à la genèse de ces accidents thromboemboliques. La cathepsine G, protéase relarguée par les polynucléaires neutrophiles activés, détruirait les cellules endothéliales et exposerait le collagène, augmentant ainsi l'aggrégabilité plaquettaire. Les autres globules blancs, par l'intermédiaire du facteur tissulaire auraient également une activité procoagulante. Il a également été mis en évidence que la production excessive de VEGF augmente la concentration sérique du facteur Von Willebrand qui concoure à l'activité procoagulante. De plus, le système rénine-angiotensine ovarien, dont l'augmentation d'activité est corrélée à la sévérité du SHSO, pourrait augmenter le risque thrombotique en perturbant l'équilibre du système fibrinolytique et en modifiant la perméabilité vasculaire.

Le caractère inhabituel des localisations thrombotiques a fait évoquer une potentielle association avec une prévalence accrue des marqueurs de thrombophilie, mais ce sujet reste controversé. Ainsi, le dépistage systématique de la thrombophilie n'est pas recommandé avant de débiter des stimulations ovariennes.

Au total, l'activation de la coagulation quel qu'en soit son mécanisme, est considérée comme la cause principale des événements thromboemboliques compliquant les SHSO. Mais c'est l'hémoconcentration induite par le SHSO plus que la stimulation hormonale en elle-même qui est le facteur déclenchant reconnu de cette cascade d'activation. L'augmentation de la viscosité sanguine liée à l'hémoconcentration et le ralentissement du flux sanguin lié à l'hémoconcentration et à la vasodilatation artérielle vont permettre aux plaquettes et aux polynucléaires neutrophiles d'adhérer aux parois des vaisseaux et d'activer la coagulation.

6.4. Atteintes pulmonaires

Les manifestations pulmonaires sont multiples au cours du SHSO sévère : pneumopathie lobaire, embolie pulmonaire, épanchement pleural, atélectasies, SDRA. Les difficultés respiratoires potentielles à type de dyspnée, sont à rattacher le plus souvent aux épanchements pleuraux qui peuvent créer des atélectasies en regard. Les

épanchements pleuraux surviennent avec une fréquence de 0,6 à 10 % dans la littérature et sont souvent unilatéraux à droite, par transfert d'ascite via le canal thoracique ou les hiatus diaphragmatiques. Ils peuvent cependant être bilatéraux et très abondants. Ils sont souvent considérés comme des exsudats séreux en raison de leur caractère riche en protéides, mais ce taux comparé à la protéidémie élevée par l'hémoconcentration (taux de protéides plèvre/sérum inférieur à 0,5) est en réalité évocateur de transsudat, ce que confirme la cytologie, le rapport des taux de LDH plèvre/sérum inférieur à 0,6 et leur évolution favorable sous traitement symptomatique. Il existe cependant plusieurs cas d'épanchements pleuraux survenant sans ascite. Une des explications retenue est un transfert massif des liquides péritonéaux dans la cavité pleurale par hyperpression intra-abdominale. Une autre explication met en jeu les facteurs vasoactifs. Dans le SHSO, les épanchements séreux sont dus à une fuite capillaire principalement provoquée par le VEGF, dont il existe de nombreux récepteurs sur les mésothélium pleuraux et péritonéaux. Il pourrait exister une action élective de ces facteurs vasoactifs sur la plèvre. Une diminution de la course diaphragmatique de part une ascite abondante, un SCA, une augmentation de la taille des ovaires, un iléus paralytique peuvent également être à l'origine de cette dyspnée.

Les pneumopathies compliquant le SHSO atteignent le plus souvent le lobe inférieur gauche sans qu'il n'y ait d'explication claire au mécanisme. Les germes en causes sont le plus souvent *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*. L'incidence est assez élevée, de 4 à 30 % ; elle est rattachée à une hypoventilation alvéolaire sur les atelectasies compliquant les épanchements pleuraux, associée pour certains auteurs à une hypogammaglobulinémie.

Le SDRA reste une complication rare du SHSO. Les prostaglandines et les cytokines jouent sans doute un rôle dans sa physiopathologie. Associées à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, elles vont contribuer à la destruction des vaisseaux et de l'endothélium alvéolaire. Plus de 90 % des patientes en SHSO sévère avec SDRA développent une fibrose pulmonaire ou présentent un arrêt circulatoire en l'absence de traitement du syndrome. Une récupération sans séquelle est envisageable chez 50 % des patientes bien traitées.

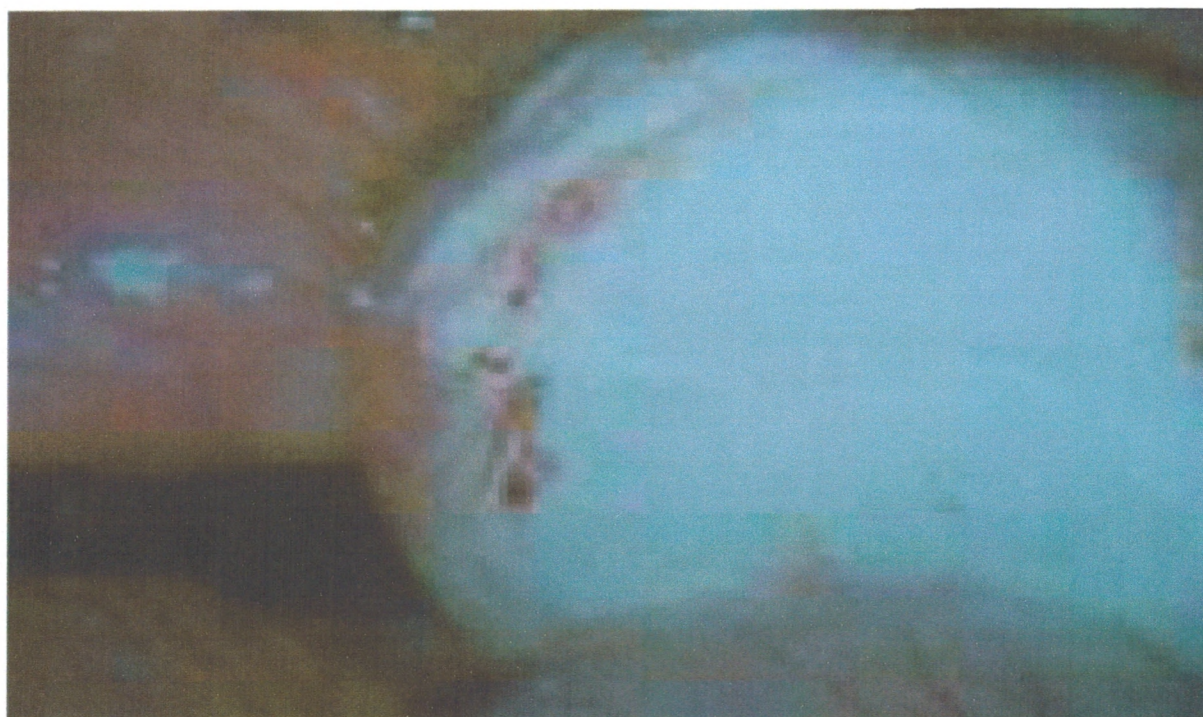
6.5. Dysfonction circulatoire

Chez les patientes atteintes de SHSO sévères, il est constaté une augmentation de l'hématocrite, une diminution de la pression artérielle moyenne, une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques. Ces modifications hémodynamiques s'accompagnent d'une augmentation des concentrations de rénine plasmatique, de norépinéphrine, d'ADH et du *peptide atrial natriuretic* (ANP), surtout en cas d'hémoconcentration. Ces éléments suggèrent qu'à l'augmentation de la perméabilité capillaire s'associe une vasodilatation artériolaire, qui expliquerait l'augmentation du débit cardiaque malgré la contraction du volume sanguin circulant. Une dysfonction circulatoire secondaire à cette augmentation majeure de la perméabilité capillaire avec constitution d'un troisième secteur et à la

vasodilatation artériolaire peut survenir et entraîner un collapsus en l'absence de traitement.

6.6. Autres complications

Les ovaires kystiques peuvent augmenter de volume avec un diamètre supérieur à 12 cm entraînant des risques de complications à type de torsion (jusqu'à 16 % des SHSO), rupture, hémorragie ou compression.



Environ 30 % des patientes ont une perturbation du bilan hépatique à type de cytolysé qui régresse avec le syndrome. Les causes de ces anomalies ne sont pas bien élucidées. Les rôles des taux supraphysiologiques d'œstrogènes, d'une dysfonction circulatoire, de microthromboses hépatiques provoquées par le relargage des médiateurs comme l'IL-6 ou la rénine, ont été évoqués.

L'ascite de grande abondance peut être la cause d'un véritable SCA. Ce SCA est un syndrome compliquant classiquement les traumatismes fermés de l'abdomen ou les chirurgies extensives de l'abdomen. Dans le SCA, on observe une diminution de diurèse, une distension abdominale, des manifestations respiratoires et circulatoires. L'oligurie est précoce, considérée comme un signe nécessaire au diagnostic ; elle est peu modifiée par les diurétiques, le remplissage vasculaire et survient dès que la pression intra-abdominale est supérieure à 10 mmHg. Sur le plan respiratoire, on note une tachypnée, une dyspnée importante et une diminution du volume courant, associée à une hypoxie et une hypercapnie. La radiographie thoracique objective une ascension

des coupes diaphragmatiques et une atelectasie des bases. Sur le plan circulatoire, le tableau clinique serait d'autant plus grave qu'il existerait au départ une hypovolémie. La mesure de la pression intra-abdominale est remplacée en pratique clinique par la mesure de la pression intravésicale sur une sonde urinaire à demeure, qui en est un excellent reflet et d'interprétation plus fiable. Tous ces signes cliniques peuvent être retrouvés dans le SHSO du fait de l'ascite de grande abondance et des ovaires augmentés de volume. Le SCA serait responsable de complications menaçant le pronostic vital.

Les complications neurologiques sont rares et doivent faire évoquer en premier lieu une hyponatrémie puis une complication thrombotique cérébrale. Il existe un cas décrit dans la littérature d'hypertension intracrânienne bénigne compliquant un SHSO sévère résolutif après ponctions lombaires évacuatrices et traitement diurétique.

Au total, les complications menaçant le pronostic vital sont principalement l'insuffisance rénale, le SDRA, la dysfonction circulatoire, l'hémorragie par rupture ovarienne et surtout les événements thromboemboliques.

7. Traitements

Le seul traitement efficace du SHSO reste le traitement préventif, car il n'existe pas de traitement véritablement curatif de ce syndrome. Savoir reconnaître de façon précoce les signes du SHSO et les traiter de façon symptomatique reste les gages d'une prise en charge optimale.

7.1. Traitement préventif

De multiples mesures préventives sont à considérer pour diminuer le risque de survenue du SHSO en cas de facteurs de risques identifiés préalablement ou pendant la phase de stimulation, parmi lesquelles :

- - démarrer la stimulation des patientes à risque d'hyperréponse (SOPK, excès folliculaire, antécédent de SHSO) en utilisant de faibles doses de gonadotrophines exogènes ;
- - diminuer les doses de gonadotrophines en cas de survenue d'une réponse excessive à la stimulation (basé sur la cinétique des taux d'œstradiol et de la croissance folliculaire) ;

-
- utiliser le « *causting* », reposant en fin de stimulation, lorsque les taux d'œstradiol sont trop élevés (> 4000 pg/mL en général), sur un arrêt d'un ou deux jours de la stimulation par FSH afin de réduire l'œstradiolémie et ainsi retarder le déclenchement de l'ovulation par hCG ;
-
- déclencher l'ovulation avec une dose d'hCG diminuée chez les patientes à risque de SHSO ;
-
- remplacer l'hCG par de la progestérone exogène pendant la phase lutéale ;
-
- décider en cas de forte suspicion de SHSO de surseoir à l'administration d'hCG et annuler le cycle ou éventuellement réaliser, après hCG, un recueil ovocytaire et une congélation embryonnaire afin d'éviter les SHSO graves en rapport avec une éventuelle grossesse ;
-
- administrer des agonistes dopaminergiques ;
-
- administrer de l'albumine à 25 % lors du transfert des ovocytes. Cette dernière attitude a été mise en cause récemment par une étude prospective randomisée en double insu. La dose administrée (10 g) était peut-être insuffisante pour obtenir une réduction du syndrome.

Le traitement préventif est le seul traitement vraiment spécifique du SHSO. En conséquence, il est important que les protocoles de stimulation de l'ovulation soient individualisés, monitorés de façon soigneuse et emploient la dose minimale d'hCG sur la durée la plus courte possible. Enfin, il faut savoir également retarder l'implantation des embryons devant des situations à haut risque de SHSO.

Certaines études suggèrent que le VEGF entraîne une augmentation de l'activation plaquettaire et un relargage de médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine, le *platelet derived growth factor* (PDGF) et l'acide lysophosphatidique. Ces substances potentialiseraient la genèse du SHSO. L'acide acétylsalicylique par son action antiagrégante plaquettaire a donc été étudiée en traitement prophylactique du SHSO. Cette molécule est déjà employée en FIV après le transfert embryonnaire pour augmenter le taux de d'implantation utérine. Dans une étude randomisée, l'aspirine a

été employée dès le début du cycle de stimulation à la dose de 100 mg par jour sur 1503 cycles de FIV et le taux de SHSO est passé de 8,4 à 0,25 % dans les groupes de patientes à risque de SHSO. D'autres molécules sont à l'étude, notamment le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse à la dose de 1 g le jour de la ponction de follicules et les trois jours suivants ; en effet, il semble diminuer la taille de l'ascite et le chiffre d'hématocrite chez les patientes à risque de SHSO. La cabergoline, agoniste dopaminergique, en inactivant le récepteur au VEGF pourrait être employé en prévention du SHSO. Dans une étude prospective randomisée en double insu, la cabergoline administrée le même jour que l'hCG et pendant huit jours, fait diminuer l'incidence du SHSO moyen de 44 à 20 % par rapport au groupe placebo. La doxycycline, dont l'action inhibitrice sur la perméabilité vasculaire induite par le VEGF a été étudiée chez la souris, a permis de prévenir la survenue d'ascite en contexte de SHSO induit.

Enfin, au cours de la dernière décennie, la maturation ovocytaire in vitro (MIV), a été développée comme alternative à la FIV classique. Elle consiste en un recueil d'ovocytes immatures ponctionnés à partir des follicules au stade antral précoce. Ces ovocytes maturés au laboratoire en 24 heures, peuvent être fécondés et donner des embryons transférables. L'absence d'administration de gonadotrophines exogènes en fait une technique particulièrement adaptée aux femmes à risque de SHSO.

7.2. Prise en charge et surveillance

Le traitement du syndrome est basé sur des mesures symptomatiques et adapté en fonction de la gravité du tableau clinique.

Les patientes avec un syndrome léger peuvent être suivies en ambulatoire sous surveillance bihebdomadaire du poids, du périmètre ombilical, du taux d'hCG et sous traitement antalgique simple per os associé au port de bas antithromboses.

Lorsque le syndrome s'aggrave et devient « moyen », des antalgiques plus puissants doivent être employés associés aux antiémétiques. Le traitement repose alors sur le repos sans être strict, le port de bas antithromboses, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) en prévention forte : par exemple énoxaparine 40 mg/j pendant six semaines. L'alimentation doit être riche en protéines, et associée à un apport de boissons au moins égal à 1 L en hiver et 2 L en été, en s'assurant que le bilan des entrées et sorties reste équilibré. Le traitement habituel par aspirine et par progestérone donné pour favoriser la nidation doit être poursuivi. La surveillance quotidienne du poids et de la diurèse fait partie des pratiques recommandées. La surveillance biologique régulière, tous les trois jours environ, de l'hématocrite, du taux de plaquettes, des électrolytes, de la créatinine, ainsi qu'une échographie pelvienne, sera intensifiée en cas d'aggravation des paramètres. La prudence incite à l'hospitalisation initiale de ces patientes. Bien que les formes moyennes évoluent favorablement en deux à trois semaines, un passage rapide à la forme sévère est possible surtout en cas de grossesse. S'il n'existe pas d'indication absolue au maintien de l'hospitalisation dans les cas de syndrome moyen, elle doit être envisagée devant l'apparition d'un ou de plusieurs des signes suivants évoquant une forme sévère : douleur abdominale

sévère, signes péritonéaux, nausées résistantes au traitement, vomissements incompatibles avec une hydratation normale, anurie ou oligurie sévère, ascite en tension, dyspnée ou tachypnée, hypotension et malaises, troubles hydroélectrolytiques, hémococoncentration dont témoigne un hématicrite supérieur à 45 % et perturbations du bilan hépatique.

Dans les formes sévères, la première étape de la prise en charge réside dans l'évaluation hémodynamique et respiratoire de la patiente dont dépendent le pronostic vital et l'indication éventuelle d'une hospitalisation en unité de soins intensifs. La recherche de complications thromboemboliques doit être soigneuse car elles peuvent également engager le pronostic vital. L'examen clinique pelvien doit être effectué avec prudence en raison du risque de rupture de kystes ovariens et d'hémorragie intra-abdominale. Les formes sévères de SHSO requièrent la mise en place d'abord veineux périphériques de bon calibre pour permettre le traitement de l'hypovolémie. L'accès veineux pourra se faire par un cathéter veineux central qui fournira de plus une mesure de la pression veineuse centrale afin de guider le remplissage vasculaire. Il faut cependant garder en mémoire que le SHSO est une conséquence de traitements médicaux non indispensables. En conséquence, les risques infectieux, de thromboses ou de complications propres aux voies veineuses centrales doivent être bien évalués par rapport aux bénéfices attendus. Il en va de même pour la pose d'une sonde urinaire, afin de monitorer de façon rapprochée la diurèse et de mesurer la pression intra-vésicale à la recherche d'un SCA : son bénéfice doit être réévalué au quotidien par rapport au risque infectieux. Le monitoring hémodynamique de ces patientes doit être le moins invasif possible et adapté à l'état clinique. Chez un patient en ventilation spontanée, l'échographie cardiaque peut être proposée pour guider le remplissage vasculaire et pour surveiller le débit cardiaque. Outre son caractère non invasif, elle présente l'avantage d'être reproductible mais présente l'inconvénient d'être un monitoring discontinu et opérateur-dépendant. Pour les patientes ventilées, il existe un large choix d'appareils de monitoring plus ou moins invasifs, (doppler œsophagien, deltaPP, Picco, Vigiléo...) qui présentent chacun des avantages spécifiques. Peu importe celui qui est retenu, l'essentiel étant de monitorer le remplissage vasculaire effectué. La surveillance clinique se base sur la mesure des constantes, du poids, du périmètre abdominal, de la diurèse, de la pression intravésicale. S'y associe la recherche de signes d'hypovolémie, de détresse respiratoire et de thromboses, y compris dans des localisations inhabituelles. La surveillance biologique doit être quotidienne avec NFS, plaquettes, ionogramme sanguin et urinaire, urée, créatinine sérique, transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bêta-hCG. La surveillance paraclinique consiste en la réalisation d'échographies abdominales pour mesurer la taille des ovaires et détecter la présence d'ascite ou de complications intra-abdominales (hémorragie, rupture de kyste, torsion de kystes ou d'ovaires). Devant la survenue d'une dyspnée, il faut réaliser une radiographie du thorax (sous tablier plombé) et des gaz du sang artériels. Le dosage des D-dimères plasmatiques n'a pas sa place dans l'algorithme diagnostique de thrombose, car les D-dimères sont augmentés dans tous les SHSO. Une forte suspicion d'embolie pulmonaire pose l'indication d'un angioscanner spiralé ou d'une scintigraphie de ventilation-perfusion (sous tablier plombé). Une échographie cardiaque éliminera un épanchement péricardique pouvant

participer au tableau clinique. L'échographie, plus sensible que la radiographie thoracique, sera également employée dans le diagnostic des épanchements pleuraux.

7.3. Traitements spécifiques

Le but du traitement médical est de lutter contre l'hypovolémie relative en mobilisant le troisième secteur, en luttant contre l'hémoconcentration et en restaurant le volume sanguin circulant et l'hémodynamique circulatoire. Cette hypovolémie va nécessiter un remplissage vasculaire, qui peut aggraver les épanchements des séreuses en raison de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Les fonctions rénales et respiratoires doivent donc être soigneusement monitorées. Les apports per os doivent être limités au maintien du confort de la patiente, sans véritable restriction hydrique très difficilement tolérée en pratique. Le but du remplissage est de maintenir un état hémodynamique satisfaisant, une diurèse supérieure à 20 mL/h et d'éviter l'hémoconcentration. Le soluté de référence reste un cristalloïde (sérum physiologique avec ou sans glucose). Les solutés contenant du potassium doivent être proscrits, en raison du risque potentiel d'insuffisance rénale. L'albumine ne fait plus partie des solutés de remplissage recommandés par les sociétés savantes en raison de son origine humaine, de son coût et de l'absence de preuve de sa supériorité sur les colloïdes de synthèse. Cependant, l'albumine a été utilisée dans des cas d'hémoconcentration sévère (hématocrite supérieur à 45 %), d'hypoalbuminémie sévère (inférieure à 30 g/L) ou d'ascite très abondante. Les recommandations de la Sfar ne permettent pas de poser une contre-indication formelle à l'emploi de l'albumine : « En cas de sepsis grave, ou d'autres phénomènes pathologiques, associés à des troubles de la perméabilité capillaire, il n'y a pas d'indication à l'utilisation d'albumine, sauf en situation de déséquilibre persistant entre les pertes et la synthèse d'albumine, aboutissant à des concentrations plasmatiques inférieures aux valeurs seuil définies. L'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut pas être considéré comme étant égal à zéro. En conséquence, le risque résiduel, aussi minime soit-il, doit être pris en compte dans le rapport bénéfice/risque ». Son emploi doit donc être discuté au cas par cas, dans les SHSO menaçant le pronostic vital, en favorisant les solutés à 20 % hyperoncotiques. L'effet d'une solution d'hydroxy-éthyl amidon (HEA) a été comparé à de l'albumine dans une petite série de patientes atteinte de SHSO sévère, en termes d'efficacité sur la diurèse, de réduction du nombre de paracentèse et de diminution de la durée d'hospitalisation. Les résultats apparaissent en faveur de l'HEA, mais des études randomisées de plus grande envergure seront nécessaires afin de confirmer ces résultats. D'autres études devront également comparer les efficacités respectives des colloïdes et des cristalloïdes dans les SHSO sévères.

Les diurétiques peuvent être employés devant la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une dyspnée, mais ils peuvent majorer une hypovolémie, une hémoconcentration et aggraver une insuffisance rénale fonctionnelle. Ils doivent donc être employés très prudemment, de façon titrée, en monitorant l'hématocrite qui doit être inférieure à 38 %, la protidémie et la natriurèse. Les diurétiques anti-aldostérone ont parfois été proposés, mais en raison de leur effet hyperkaliémiant ils sont contre-indiqués dans cette pathologie.

Les épanchements pleuraux peuvent entraîner une dyspnée. L'évacuation de l'ascite par ponction abdominale suffit généralement à faire régresser l'épanchement pleural. Cependant, une ponction pleurale unique ou un drainage continu peut être nécessaire en cas d'épanchement bilatéral ou sévère. L'aggravation de la dyspnée peut nécessiter une ventilation non invasive, voire en cas d'échec une intubation orotrachéale et une ventilation mécanique. En cas de survenue d'un SDRA, les réglages des paramètres de ventilation mécanique et les traitements spécifiques seront débutés suivant les règles de bonnes pratiques, sans oublier la recherche de causes infectieuses. Le remplissage vasculaire de ces patientes en SDRA et ayant un SHSO peut être problématique, le but étant de maintenir une pression de perfusion systémique et rénale suffisante.

Le traitement par port de bas de contention est insuffisant pour prévenir le risque majeur d'accident thromboembolique et un traitement anticoagulant prophylactique de type héparine de bas poids moléculaire préventif fort (4000–4500 UI par jour) doit leur être associé. En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min), les héparines calciques doivent leur être préférées. Pour les patientes obèses (IMC > 30) ou présentant des signes d'hémoconcentration sévère (hématocrite $> 45\%$) la dose d'héparine de bas poids moléculaire doit être majorée. Chez les patientes ayant un facteur de risque de thrombose, tels que l'obésité, une maladie inflammatoire chronique, un antécédent personnel ou familial de thrombose, une thrombophilie connue ou en cas d'antécédent personnel de SHSO, le traitement par anticoagulant doit être institué avant l'apparition des symptômes car la cascade de coagulation est activée dès le deuxième jour après l'administration de l'hCG. La durée de cette prophylaxie n'est pas clairement établie ; certains auteurs recommandent de la maintenir pendant tout le premier trimestre de la grossesse, en raison de survenue de thromboses tardives. L'évolution naturelle du syndrome et la persistance de l'activation de la cascade de la coagulation pendant quatre à six semaines incitent à poursuivre ce traitement pendant au moins six semaines après le début des symptômes. Le traitement curatif de ces événements thrombotiques n'est pas modifié par l'existence du SHSO. Une éventuelle grossesse prolonge la durée de cette anticoagulation jusqu'à trois mois du post-partum, tel qu'en l'absence de SHSO. Le caractère inhabituel de ces événements thromboemboliques de par leurs localisations ou leur caractère artériel justifie la poursuite de l'antiagrégant plaquettaire classiquement débuté avec l'implantation des embryons, ou à défaut la discussion de son institution, ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire.

L'indication d'une ponction évacuatrice du liquide d'ascite est une question constamment soulevée dans la prise en charge des patientes présentant un SHSO. En effet, une ascite importante crée un inconfort certain pour la patiente qui va présenter une sensation de pesanteur, un ballonnement, des nausées et des vomissements. Une ponction évacuatrice unique va permettre de soulager ces symptômes. Les autres indications habituelles de drainage de l'ascite sont une détérioration respiratoire (74 %), une oligurie (11 %), une instabilité hémodynamique (2 %) ou une association de plusieurs facteurs (13 %). Ces indications s'expliquent par le fait que l'ascite de grande abondance peut être la cause d'un véritable SCA. Le traitement habituel du SCA est chirurgical. Cependant, dans le SHSO, la chirurgie n'a pas sa place de par un

risque hémorragique augmenté et de part la course naturelle du SHSO qui va décroître spontanément. Son traitement repose donc sur le drainage de cette ascite associé à un maintien de la volémie. Ce drainage va permettre de diminuer la pression intra-abdominale, d'améliorer la perfusion rénale, le retour veineux et le débit cardiaque. Ces améliorations pourraient s'expliquer également par la levée d'un certain degré de compression urétérale et par la suppression des médiateurs présents dans le liquide d'ascite et induisant le SHSO. Ce mécanisme du SCA évoqué dans la genèse des complications du SHSO peut être un argument en faveur de ponctions précoces et répétées de liquide d'ascite. Cette ponction doit impérativement se faire sous contrôle échographique en raison de l'augmentation de volume majeure des deux ovaires. Dans la littérature, les ponctions se font par voie transabdominale ou transvaginale. Cependant, le risque infectieux déjà majoré par le SHSO fait préférer la voie transabdominale. La voie vaginale est une alternative éventuellement indiquée lorsque l'accès à la grande citerne est interdit du fait d'ovaires trop volumineux, d'un œdème sous-cutané ou d'une obésité importante. Il n'est pas établi de façon claire quelle quantité d'ascite doit être ponctionnée ni à quelle fréquence. Deux attitudes s'opposent : la paracentèse systématique ou la ponction réservée à un échec du traitement médical. Chez 21 patientes ayant un SHSO sévère, la ponction d'ascite systématique a raccourci la durée d'hospitalisation de 11 à 4 jours. De plus, les auteurs ont mis en évidence que les perturbations électrolytiques disparaissaient plus rapidement dans le groupe bénéficiant d'une paracentèse (1 jour versus 9 jours). S'il existe de façon rétrospective une confirmation que cette ponction augmente la diurèse, améliore la fonction rénale et diminue l'hémoconcentration en 24 heures ; il n'existe pas de corrélation entre le volume évacué et l'augmentation de la diurèse. L'inconvénient principal de ces ponctions itératives est la récurrence rapide de cet épanchement, associé à un phénomène d'auto-entretien par aggravation de la déplétion de protéines du compartiment intravasculaire ainsi qu'un risque d'hypovolémie. Certains auteurs ont donc proposé des autoréinjections de liquide d'ascite après ultrafiltration, afin de compenser la perte protéique. Une solution alternative est d'effectuer la compensation par des colloïdes. L'albumine reprend alors peut-être une place dans cette prise en charge. Une autre alternative proposée par certains auteurs est la mise en place d'un cathéter « en queue de cochon » pour un drainage continu du liquide d'ascite. Cependant le risque infectieux apparaît suffisamment important pour ne pas recommander cette technique en première intention. En conséquence, c'est la surveillance clinique rapprochée de la tolérance respiratoire et hémodynamique des épanchements, du périmètre abdominal, de la diurèse qui va permettre de poser l'indication des ponctions itératives de liquide d'ascite. Par analogie avec les recommandations de prise en charge du SCA la mesure de la pression intravésicale pourrait être un paramètre supplémentaire pour poser l'indication de drainage lorsqu'elle est supérieure à 20 mmHg. Enfin, l'indication d'une ponction évacuatrice d'ascite peut reposer sur une hémoconcentration sévère par aggravation d'un troisième secteur.

Quelques traitements médicamenteux tels que l'indométacine, les anti-cox2, la cabergoline (Dostinex[®]), les antihistaminiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été administrés dans des études animales ou dans des études

cliniques non randomisées ou rétrospectives. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'indication fiable de ces molécules dans la prise en charge thérapeutique de ce syndrome, en l'absence d'essais randomisés. De plus, les IEC et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués pendant la grossesse et chez les patientes en insuffisance rénale surtout si elle est fonctionnelle.

La place de la chirurgie est très limitée dans ce syndrome. Seuls les rares cas de rupture de kyste de l'ovaire hémorragique ou de torsion de l'ovaire relèvent de la chirurgie. Il est nécessaire d'assurer une hémostase soigneuse de ces ovaires particulièrement fragiles et saignant au contact.

8. Évolution

Dans la majorité des cas le syndrome s'estompe avec le déclin des taux d'hCG plasmatiques et les patientes quittent en général l'hôpital vers le septième au huitième jour en l'absence de complications. Les SHSO sévères peuvent se prolonger jusqu'à deux à quatre semaines, principalement en cas de grossesse et surtout si elle est multiple.

9. Influence sur la grossesse

Dans une étude rétrospective multicentrique sur 163 patientes atteintes de SHSO sévère Abramov et al. ont étudié l'influence du SHSO sur le devenir des grossesses. Il apparaît que les taux de grossesses (73 % versus 14,4 %), les taux de grossesses multiples, les taux de fausses couches (30 % versus 18 %), de prématurité, de petits poids de naissance, d'hypertension gravidique, de diabète gestationnel sont significativement plus élevés que pour les autres patientes bénéficiant de FIV.

10. Conclusion

L'incidence du SHSO est de 3 à 8 % mais les formes sévères sont plus rares (< 1 %). Cependant, son caractère purement iatrogène et potentiellement léthal le place au cœur des préoccupations en médecine de reproduction. Le seul traitement ayant véritablement fait la preuve de son efficacité est le traitement préventif ; il repose sur le dépistage avant le début de la stimulation ovarienne des facteurs de risque qui sont maintenant bien identifiés. En effet, malgré des progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie du SHSO, on ne dispose toujours pas de traitement étiologique. La prise en charge demeure donc actuellement purement symptomatique. La place spécifique de la ponction évacuatrice d'ascite, voire d'un drainage reste débattue bien que plusieurs études suggèrent qu'elle accélère la régression des symptômes et qu'elle raccourcisse la durée d'hospitalisation dans le SHSO sévère. La complication la plus redoutable de ce syndrome est l'accident thromboembolique ; il justifie l'institution d'une anticoagulation prophylactique précoce et de durée prolongée, associée à la poursuite du traitement antiagrégant (aspirine). L'hématocrite, reflet de l'hémoconcentration, est un marqueur utile en pratique clinique de la sévérité de la maladie et du risque de thrombose. Le pronostic vital peut aussi être mis en jeu par des complications respiratoires pouvant requérir une VNI, voire une intubation trachéale avec ventilation mécanique.

ETUDE PRATIQUE

Objectif :

L'objectif principal de cette étude est d'estimer la prévalence et l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, chez les femmes en période d'ovulation.

L'objectif secondaire est de préciser les particularités de cette affection.

But :

Le but principal est de démontrer, à partir des résultats obtenus, que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, est de plus en plus fréquent.

Secondairement, des réflexions peuvent être avancées concernant une approche préventive.

Matériels :

Il s'agit d'une étude clinique réalisée sur toute les Patientes, ayant été hospitalisés au niveau du service de gynéco-obstétrique de l'EHS Tlemcen, durant la période du 01 Janvier 2008 au 31 juillet 2011.

- Dossiers des patients hospitalisés du 01 Janvier 2008 au 31 juillet 2011.
- Outils informatiques.
- Documents traitant le sujet (publications et sites web).
- La totale collaboration de l'ensemble du personnel du service de gynéco-obstétrique de l'EHS Tlemcen.

Notre etude est basée sur l'analyse des cas retrouvés au niveau des archives

L'analyse des cas clinique :

-Cas clinique 1 :

Mme S N âgée de 20 ans originaire et demeurant à Sebra de groupe sanguin A positif admise le 20/07/2008 pour suspicion de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

La patiente ne présente aucun antécédent médico-chirurgical .

Elle était célibataire ; elle avait un cycle régulier avec une durée de 28 jours et des règles de 6 jours la ménarchie était à 13 ans la DDR :le 29-06-2008

L'examen général : la patiente est consciente et coopérante avec TA à 11/07

Les signes fonctionnels : la patiente a présenté des vomissements et des diarrhées

L'examen uro-génital : n'a rien objectivé ,l'examen pleuro-pulmonaire avec une bonne amplitude thoracique ,pas de signe d'épanchement pleural .

L'examen cardio vasculaire : B1 B2 bien perçu et absence de bruit surajouté.

L'examen abdominal : montre un abdomen souple avec absence de signe de Flot ou signe de glaçon .

-Les examens paracliniques:

***une radiographie thoracique** : est normale.

***L'échographie abdominale** : n'a rien objectivé .

***L'échographie pelvienne** : objective une vessie pleine ,un utérus de taille normale un gros ovaire droit 45/35mm avec présence d'une image hétérogène et un ovaire gauche de taille normale .

***L'échographie endovaginal** présente un utérus antéversé .

*L'ECG : normal.

***Chorographie cardiaque** : pas d'épanchement péricardique .

-Le bilan biologique:

Hb:11 g/dl ht: 35% tp:100%

Urée:0.04 Créa:0.6

La conduite à tenir :

-hospitalisation.

-bilan d'urgence .

-04 amp de spasfon dans 500 cc de SGI.

-PROFENID supp 2 fois / j.

-DIANTALVIC cp 01 cp 03 fois /j.

-sortante le 25/07/2008 à pres 05 jours d'hospitalisation.

-Cas clinique 2 :

Mme K S âgée de 18ans originaire et demeurant à Tlemcen de groupe sanguin AB positif, admise le 09-03-2009 pour une suspicion de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.sans antécédents particuliers.

La patiente avait un cycle irregulier avec une durée des règles de 5-6 jours et une ménarchie à 13 ans elle présente une notion de consanguinité de 1^{er} degré et elle était sous CLOMID .

-L'examen général : la patiente est consciente coopérante de TA:12/06 sans signes d'hyperandrogénie.

-Les signes fonctionnels : la patiente présentait des vomissements

-L'examen urogénital : sans particularité.

-L'examen pleuro_pulmonaire : est normal.

-l'examen cardiovasculaire : B1 B2 bien perçus pas de bruit surajouté .

-**L'examen abdominal** : était normal pas de signe de Flot ni signe de glaçon.

-Les examens paracliniques :

*la radiographie thoracique: normal.

*L'**ECG**: normal.

*L'**echographie cardiaque**: normal.

***Echographie abdomino_pelvienne**: montre une vessie pleine ,un utérus de taille normale avec présence de la ligne de vacuité.

Elle montre aussi un ovaire gauche de taille augmentée contenant une image macrokystique, ovaire droit normal.

Le bilans biologiques:

Hb: 11 g/dl ht:36% tp:98%

Urée: 0.04 Créé:0.53.

La conduit à tenirre :

-Hospitalisation.

-Bilan d'urgence.

-4 amp de Spasfon dans 500cc de SGI.

-FELDEN cp 1cp 2 fois/j.

Sortante Le 15/03/2009 après 02 jours d'hospitalisation

-Cas clinique 3 :

Mme B F agée de 21 ans originaire et demeurant à Benimestar de groupe sanguin O + (positif),GoPo, admise le 09-05-2009 pour suspicion de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sur grossesse de 07 SA .

Elle n'a pas d'antécédants médicaux et chirurgicaux ,elle avait un cycle regulier durant 28 jours et durée des règles de 5 jours ,la ménarchie était à 14 ans la DDR: 22 mai 2009.

- A l'examen général : la patiente est consciente et coopérante avec une TA: 10.5/07
- L'examen urogénital : est sans particularité .
- L'examen pleuro_pulmonaire : est normal.
- L'examen cardiovasculaire: B1 B2 bien perçus avec un rythme cardiaque régulier .
- L'examen abdominal :absence de signes en faveur d'une ascite .

Les examens paracliniques:

***Echographie pelvienne** :ovaire droit de taille normale et un ovaire gauche de taille augmentée contenant un kyste luteinique important de 9 cm et un autre de 6 cm.

***La radiographie thoracique** : normale .

***L'ECG**: sans pathologie particulière .

*bilan biologique:

Hb: 11.5 ht:36% tp:100%

Urée: 0.05 Créa:0.55.

La conduite à tenir :

- hospitalisation.
- Bilan d'urgence.
- 04 amp de spasfon dans 500cc de SGI.
- Perfalgan 1flc/8h.
- Lovenox 0.4ml /24h en s/c.

Sortante le 11/05/2009 après 02 jours d'hospitalisation

-Cas clinique :4

me Z.S, âgée de 25 ans originaire et demeurant à Sabra, G0 P0 ,de groupe sanguin AB+ admise à notre service le 20 octobre 2009 pour une infertilité primaire de six ans d'origine féminine .

la Patiente a fait une appendicectomie à l'âge de 18 ans comme antécédents chirurgicales et sans antécédents médicaux notables, avec la notion de diabète type II chez la mère

elle avait des cycles réguliers de trois mois ;la durée des règles est de quatre jours ;la menarchie à 11ans ,la date de la dernière règle est le 26 septembre 2009 , elle a été sous CLOMID puis sous GLONAL.F

L'EXAMEN GENERAL : *la patiente est consciente et coopérante l'examen était normal, , ne révélant ni surpoids ni signes d'hyperandrogénie , la tension artérielle est de 12 /8 à l'admission.*

Les signes fonctionnels : *la patiente a présenté des vomissements et des diarrhées*

LES EXAMENS CLINIQUES :

- *rien à signalé à l'examen uro_ gynécologique*
- *l'examen pulmonaire a montré :*
 - *une dyspnée*
 - *un tympanisme à droite*
 - *une diminution de murmure vésiculaire à droite*
 - *l'absence de râle crépitant ou sibilant*
 - *une bonne ventilation à gauche*
- *l'examen cardio-vasculaire a montré :*
 - *B1, B2 bien perçus*
 - *Pas de bruit surajouté*
- *L'examen abdominal a montré :*
 - *Un léger tympanisme*
 - *Pas de signe de flot ni signe de glaçon*

LES EXAMEN PARACLINIQUE :

- *La radio thoracique : montre une opacité triangulaire au niveau du poumon droit en faveur d'une pleurésie*
- *L'échographie abdomino-pelvienne montre :*

- Une vessie semi pleine
- Un utérus augmenté de taille
- La ligne de vacuité présente
- L'ovaire droit est macropolykystique à paroi fine de 16 mm diamètre
- L'ovaire gauche est mcropolykystique à paroi fine aussi de 14mm de diamètre
- La présence d'un liquide retro péritonéal de moyenne abondance
- ECG normal
- L'échographie cardiaque montre :
 - Un épanchement péricardique de petite abondance
 - AO 17mm
 - OG 27mm
 - SIV 8mm
 - EIS 12mm
 - PPVG 7.5mm
 - VG 36/24mm
 - FR 64%
 - FE 34%
 - Bon fonctionnement du ventricule gauche
 - Pas de dilatation cavitaire
- Le bilan biologique :
 - Hb 13.2g /dl
 - Ht 39.56 %
 - TP 100%
 - Urée 0.05
 - Crea 0.56

LA CONDUITE A TENIR :

- Hospitalisation
- La ponction pleurale qui révèle un liquide de couleur jaune citren
- Oxygénothérapie à 3 litre
- 40mg solumedrol /12h en IVD
- 03 ampoules de Viscéralgine dans 500cc de sérum glucosé
- 0.4 ml de lovenox 2xjr en s/c
- Azantac 01 ampoule /8h IVD
- Surveillance de la tension artérielle ,cardioscopie ,SPo2

Sortante le 28/10/2009 après 08 jours d'hospitalisation.

La Discussion des cas clinique selon les facteurs de risques :

- ❖ **Les inducteurs de l'ovulations** : les patientes étaient sous un inducteur de l'ovulation principalement sous CLOMID, sauf la première patiente qui n'a été sous aucun traitement, le plus probable qu'elle a fait des pics de sécrétion endogène de l'HCG
- ❖ **Concernant la parité :**
 - la 1ere patiente : célibataire
 - la 2eme patiente : G1Po
 - la 3eme et 4 eme patiente : GoPo
- ❖ **Concernant l'âge** : l'age est compris entre 18 ans et 25 ans ,toutes nos patientes ont un age inferieur à 35 ans et qui présente un facteur de risque connu.
- ❖ **L'échographie abdomino-pelvienne** :
 - le 1^{er} cas : un gros ovaire droit 45/35mm avec présence d'une image hétérogène
 - le 2eme cas : Elle montre aussi un ovaire gauche de taille augmentée contenant une image macrokystique
 - le 3eme cas : un ovaire gauche de taille augmentée contenant un kyste luteinique important de 9 cm et un autre de 6 cm.
 - Le 4eme cas : *L'ovaire droit est macropolykystique à paroi fine de 16 mm de diamètre*

L'ovaire gauche est mcropolykystique à paroi fine de 14mm diametre

Après cette analyse on a constaté que toutes les patientes admisent a note cervise présentaient au moins un facteur de risque

Classification des cas :

- *Le 1^{er} cas présente :*
 - *des vomissements et des diarrhées*
 - *Ovaire de taille augmentée mais <12cm*
 - *Ht 35%*
 - *Pas d'épanchement des séreuse*

Donc c'est la forme légère

- *Le 2eme cas présente :*
 - *Des vomissements*
 - *Ovaire augmente de taille et macrokystique*
 - *Ht 36%*
 - *Pas d'epanchement des sereuse*
 - *Pas signe thrombo embolique*

Donc c'est la forme légère

- Le 3eme cas présente :
 - un ovaire gauche de taille augmentée contenant un kyste luteinique important de 9 cm et un autre de 6 cm.(<12cm)
 - Ht 36%
 - Pas d'épanchement des séreuses

Donc c'est la forme légère

- Le 4eme cas présente :
 - Des Vomissements et des diarrhées
 - à l'écho pévienne
 - *L'ovaire droit est macropolykystique à paroi fine de 16 mm diamètre*
 - *L'ovaire gauche est mcropolykystique à paroi fine aussi de 14mm de diamètre*
 - Une pleurésie à droite
 - Un épanchement péricardique
 - Une ascite de moyenne abandance
 - Ht 39.56%

Donc c'est la forme :moyenne

CONCLUSION :

Le SHSO est une complication rare mais grave de la stimulation ovarienne pouvant menacer le pronostic vital.

L'intérêt de la prévention qui est possible avant même de débiter la stimulation en dépistant les patientes à risque par un interrogatoire soigneux, l'examen clinique et des examens complémentaires.

Pendant la stimulation, le monitoring permettra de mieux cerner la réponse ovarienne et d'adopter le traitement en sachant qu'il est toujours possible d'abandonner la stimulation et de ne pas déclencher si la situation paraît dangereuse.