UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Prévalence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez les patientes déclenchées par agoniste de la GnRH pour réponse folliculaire excessive.

Présentée et soutenue publiquement le 24 février 2016 à 18h

au Pôle Formation

Par Mélanie LOBERT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur DEWAILLY

Assesseurs :

Madame le Professeur SUSEN

Madame le Professeur JONARD-CATTEAU

Madame le Docteur TINTILLIER

Monsieur le Docteur ROBIN

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur PEIGNÉ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

SHO : syndrome d'hyperstimulation ovarienne

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

FIV: Fécondation In Vitro

ICSI: Intracytoplasmic sperm injection

FSH: Follicle stimulating hormone

LH: Hormone lutéinisante

CGs: Cellules de la granulosa

hCG: human chorionic gonadotropin

VEGF: vascular endothelial growth factor

PMA: Procréation médicalement assistée

TCA : Temps de céphaline activée

TP : taux de prothrombine

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

OPK : Ovaires polykystiques

AMH : Hormone anti mullerienne

EVA : Echelle visuelle analogique

NFS : Numération formule sanguine

IMC : Indice de masse corporelle

Table des matières

Résumé **1**
Introduction **3**
I. La Fécondation in vitro (FIV). 3
II. La stimulation ovarienne pour FIV. 5
III. Complications de la FIV : Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). 9
A. Physiopathologie du SHO. 9
B. Prévention du SHO. 13
1. Repérer les patientes à risque. 13
2. Le déclenchement par agoniste de la GnRH. 15
IV. Objectifs de l'étude. 16
Matériels et méthodes **17**
I. Population de l'étude. 17
II. Protocole de l'étude. 17
III. Critères d'évaluation. 18
A. Critère de jugement principal. 18
B. Critères de jugement secondaires. 18
IV. Paramètres sanguins étudiés et méthodes de dosage. 19
V. Calcul du nombre de sujets. 19
VI. Méthode et stratégie d'analyse statistique. 19
Résultats **21**
Discussion **32**
Conclusion **37**
Références bibliographiques **38**
Annexes **40**
Annexe 1 : Plan expérimental de la recherche. 40
Annexe 2 : Classification des SHO à partir de la classification de Humaidan et al.(4) et du « practice committee of the american society for reproductive médecine ». 42

RESUME

Contexte : Dans la littérature la prévalence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) modéré à sévère varie de 3 à 10% et peut même atteindre 31% chez les patientes à haut risque. De nombreuses études font état d'une diminution du SHO modéré à sévère lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH pour le déclenchement de l'ovulation. Cependant, la définition du SHO est rarement décrite et le SHO lui-même, n'est presque jamais recherché de manière systématique. Il est reconnu que le SHO entraine un état d'hypercoagulabilité, mais aucune étude ne s'est intéressée aux paramètres de l'hémostase après un déclenchement par agoniste de la GnRH chez ces patientes à haut risque avec des taux d'œstradiol circulant élevé. L'objectif de notre travail était l'étude de la prévalence du SHO et de l'hypercoagulabilité chez les patientes déclenchées par agoniste de la GnRH pour réponse folliculaire excessive.

Méthode : Nous avons réalisé une étude monocentrique prospective portant sur 52 patientes incluses de janvier 2014 à juin 2015. Le SHO était recherché de manière systématique selon les critères de Lamazou et al.(1) le jour de la ponction folliculaire (T0), à 48h (T1) et à 7 jours (T2). Nous avons également étudié les paramètres de l'hémostase à ces différents temps puis nous les avons comparé à l'état de base de chaque patiente, au moins 6 semaines après la ponction folliculaire (T3).

Etaient incluses toutes les patientes âgées de 18 à 43 ans à haut risque d'hyperstimulation ovarienne, défini par un taux d'œstradiol > 3000 pg/mL et/ou plus de 20 follicules de plus de 11 mm le jour du déclenchement, sous protocole antagoniste pour FIV et déclenchées par agoniste de la GnRH. Une absence de soutien de phase lutéale était requise, ainsi que la congélation de toute la cohorte embryonnaire obtenue (« freeze-all » strategy).

Résultats : La prévalence du SHO modéré à sévère à chaque temps de l'étude était respectivement de 26,9% à T0 (14/52), de 15,38% à T1 (8/52) et de 7,6% à T2 (4/52). Au total 18 patientes ont présenté un SHO modéré à sévère soit 34,6%. Une seule patiente a présenté un SHO sévère nécessitant l'hospitalisation. Aucune différence clinique ou au cours de la stimulation n'a été observée entre les patientes

ayant présenté un SHO et les autres. L'étude des paramètres de l'hémostase a mis en évidence un état d'hypercoagulabilité à chaque temps de l'étude sans qu'il n'ait été observé d'évènement thrombo-embolique. Nous avons observé une décroissance rapide des taux d'œstradiol et de progestérone au cours de l'étude. Le taux de grossesse par ponction était de 26,9%.

Conclusion : La prévalence du SHO modéré à sévère était bien supérieure à celle attendue, la présence d'une patiente ayant été hospitalisée pour SHO sévère est concordant avec les données de la littérature rapportant que le déclenchement par agoniste de la GnRH n'élimine pas 100% des SHO.

INTRODUCTION

I. La Fécondation in vitro (FIV).

La Fécondation in vitro (FIV) est une technique permettant la rencontre des gamètes mâle et femelle en dehors de l'appareil génital féminin. La FIV dite « classique » consiste à mettre en contact, in vitro, les ovocytes recueillis avec des spermatozoïdes préparés du conjoint. La FIV dite « ICSI » (intracytoplasmic sperm injection) nécessite des manipulations supplémentaires : la décoronisation des ovocytes recueillis et l'injection d'un spermatozoïde sélectionné directement dans chaque ovocyte mature.

Les principales indications de recours à la FIV classique sont les altérations tubaires bilatérales non curables, l'endométriose modérée à sévère, les échecs d'insémination intra utérine et les échecs de stimulation simple de l'ovulation par réponse folliculaire excessive. La FIV ICSI a quant à elle pour principale indication les altérations spermatiques sévères, mais aussi les échecs de fécondation en FIV classique ou la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes.

Les étapes de la FIV classique et de la FIV ICSI sont similaires sauf pour la partie effectuée au laboratoire puisque la FIV ICSI nécessite plus de manipulations.

Ces 2 procédures se composent de différentes étapes. La première, la stimulation ovarienne, a pour but d'obtenir un maximum de follicules d'une taille d'environ 17 à 18 mm pour pouvoir déclencher l'ovulation et ainsi récupérer plusieurs ovocytes matures lors de la ponction folliculaire. La ponction folliculaire est réalisée au bloc opératoire en condition d'asepsie, sous sédation, de façon échoguidée à l'aide d'une seringue ou d'une pompe. Les ovocytes recueillis sont ensuite transmis au laboratoire dans des tubes conservés à 37°C. Au laboratoire, les techniciens récupèrent les complexes cumulo-ovocytaires. En cas de FIV classique, ceux ci sont mis en présence des spermatozoïdes sans connaître le statut de maturité ovocytaire. En cas d'ICSI les ovocytes vont être décoronisés et seuls les

ovocytes matures (ayant expulsé le 1er globule polaire) seront injectés par un spermatozoïde.

Ensuite les boites de cultures contenant les ovocytes dans un milieu de culture sont déposées dans une étuve à 37°C et sont observées à différents temps. La première observation se fait 16 à 18h après la mise en fécondation, le but est de constater l'apparition de 2 pronuclei et de 2 globules polaires, signant la fécondation. 48h (J2) plus tard les embryons doivent posséder 4 à 5 cellules et moins de 20% de fragmentation et à 72h (J3) ils doivent avoir > 8 cellules et moins de 20% de fragmentation (définition des TOP embryons selon la classification BLEFCO). A J4 le stade morula est atteint avant la formation du blastocèle avec la différenciation de la masse cellulaire interne et le trophectoderme signant la formation du blastocyste (J5).

Le transfert embryonnaire peut se faire au stade J2-J3 ou au stade de blastocyste. La plupart du temps le transfert concerne 1 à 2 embryons (selon le souhait du couple, l'âge de la patiente ou les antécédents médicaux-chirurgicaux, le rang de la tentative, la qualité embryonnaire…). Le transfert est un geste simple et indolore. Il est réalisé en position gynécologique, après nettoyage cervical à l'eau stérile, le ou les embryons sont déposés dans la cavité utérine, à environ 1,5 cm du fond utérin à l'aide d'un fin cathéter et sous échographie. Si leur qualité le permet, les embryons surnuméraires seront congelés pour être transférés dans un 2ème temps si la grossesse n'est pas obtenue lors du transfert en frais ou pour un prochain enfant.

Parfois les conditions ne sont pas satisfaisantes pour pouvoir réaliser un transfert d'embryons frais (endomètre non adapté, hydrométrie, hyperstimulation ovarienne…), la cohorte embryonnaire est donc congelée dans son ensemble pour la réalisation de transferts différés une fois les bonnes conditions réunies.

La phase lutéale suivant une FIV n'est jamais de bonne qualité, il est nécessaire de la soutenir artificiellement. Classiquement ce soutien est réalisé par l'administration par voie vaginale de progestérone naturelle micronisée, au moins jusqu'au test de grossesse réalisé 14j après le transfert, mais le plus souvent jusqu'à 6-8 semaines d'aménorrhée.

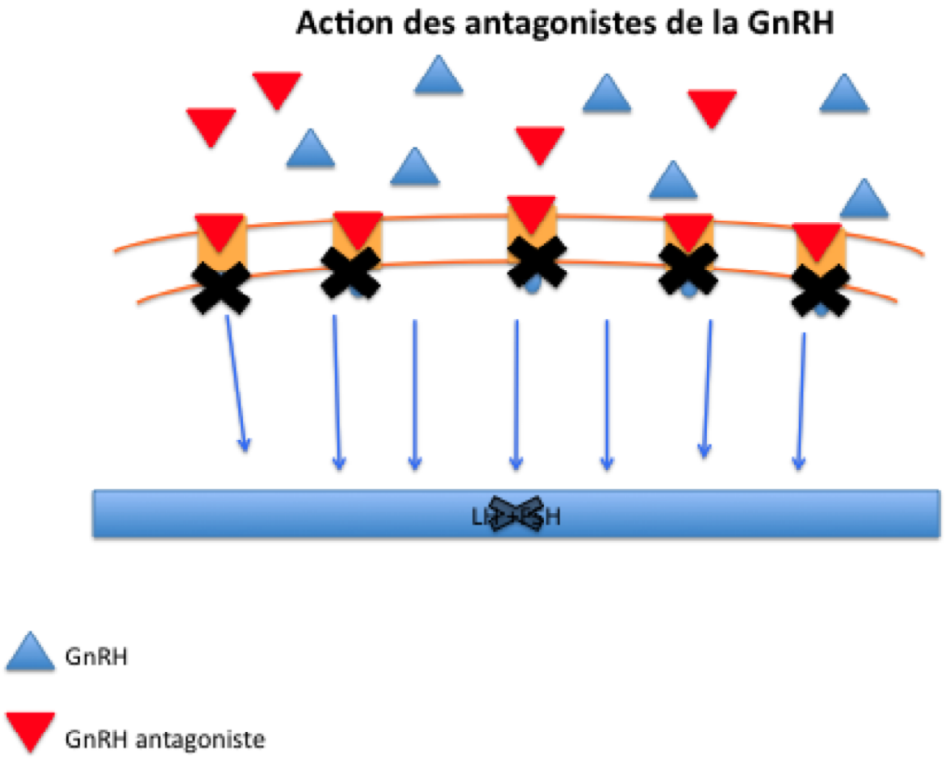
II. La stimulation ovarienne pour FIV.

L'objectif de la stimulation ovarienne lors de la FIV est de récupérer un maximum d'ovocytes. En effet, tous les ovocytes obtenus ne seront pas obligatoirement fécondés par les spermatozoïdes et certains des embryons obtenus ne permettront pas l'obtention d'une grossesse. Lors d'une procédure de FIV, il faut donc que la femme recrute beaucoup de follicules pour récupérer un maximum d'ovocytes et donc obtenir plus d'embryons pour pouvoir sélectionner et transférer ceux possédant a priori le meilleur potentiel d'implantation.

Plusieurs protocoles de stimulation existent. Ils comportent tous trois phases principales pouvant être intriquées : le « blocage ovarien », la stimulation ovarienne et le déclenchement de l'ovulation.

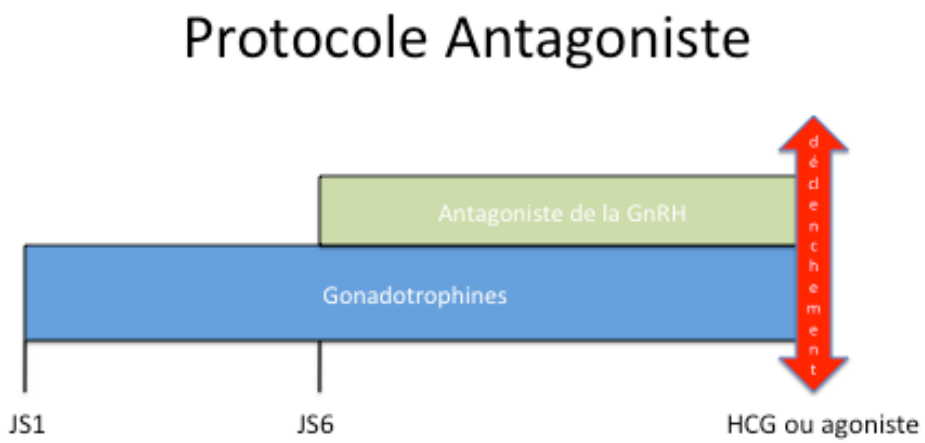
Le but du « blocage ovarien » est d'éviter une ovulation spontanée et prématurée avant la ponction ovocytaire par sécrétion endogène du pic de LH en réponse à l'élévation de l'œstradiol. Ce blocage est obtenu par désensibilisation de l'hypophyse qui ne sécrète alors plus de gonadotrophines. Pour cela sont utilisés des agonistes ou des antagonistes de la GnRH. Les antagonistes se fixent directement sur les récepteurs de la GnRH au niveau de l'hypophyse et entrainent un effet immédiat en bloquant l'action de la GnRH hypothalamique sur l'hypophyse. Cela entraine un blocage de la sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse (cf figure 1). Lors d'un protocole antagoniste, la stimulation ovarienne par les gonadotrophines débute classiquement dès le 2ème jour du cycle, un contrôle échographique et biologique (œstradiol et LH) est réalisé habituellement le 6ème jour de stimulation pour décider de l'introduction des antagonistes de la GnRH (cf figure 2).

Figure 1 : Action des antagonistes de la GnRH sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH.



Les antagonistes de la GnRH exercent une action compétitive sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH. En bloquant de façon directe ces récepteurs, ils suppriment la production hypophysaire de FSH et LH.

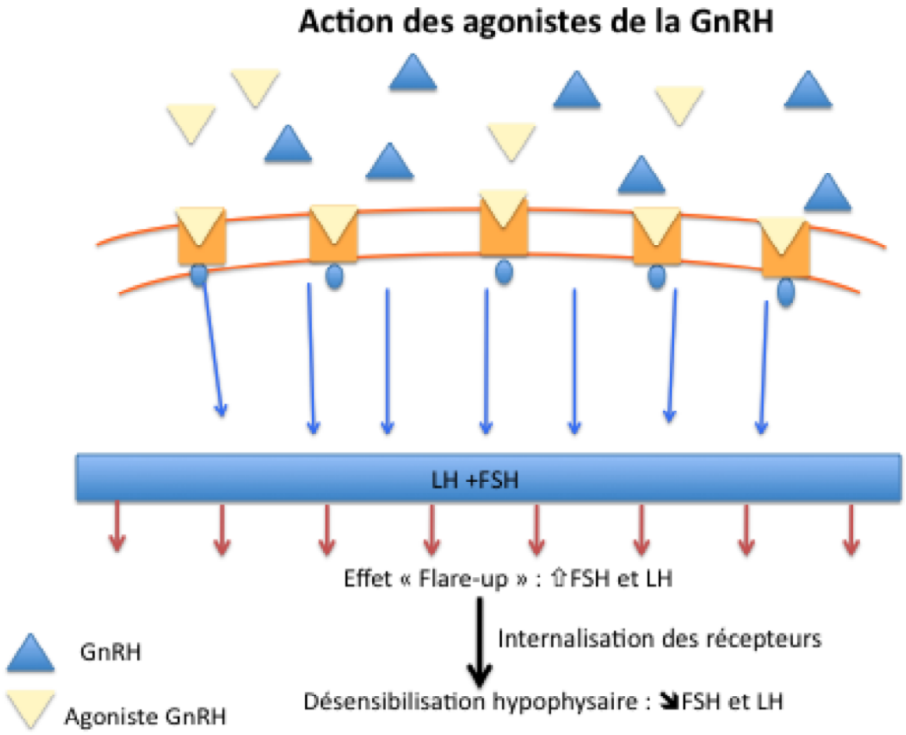
Figure 2 : Déroulement d'une stimulation ovarienne lors d'un protocole Antagoniste.



Les injections de gonadotrophines commencent à J2 du cycle et l'introduction de l'antagoniste se fait en règle générale au 6ème jour de stimulation ovarienne et il est maintenu jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

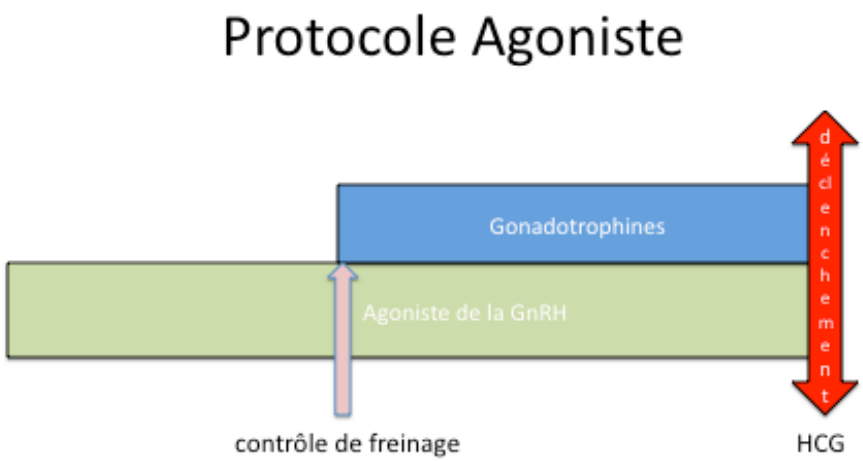
Avec les agonistes de la GnRH, on observe initialement un effet « flare-up » (augmentation transitoire des taux de gonadotrophines hypophysaires : FSH et LH) avant l'obtention de la désensibilisation hypophysaire par internalisation des récepteurs (cf figure 3). Ceux-ci sont généralement introduits à la fin de la phase lutéale du cycle précédent ou au tout début de la phase folliculaire du cycle stimulé (cf figure 4).

Figure 3 : Action des agonistes de la GnRH sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH.



Les agonistes de la GnRH exercent une action compétitive sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH. Leur affinité pour ceux ci est plus forte que la GnRH. Leur fixation entraine un premier effet « flare-up » (décharge de LH et de FSH), puis il y a une internalisation des récepteurs hypophysaires de la GnRH entrainant la désensibilisation de l'hypophyse et ainsi un blocage de la production de FSH et LH.

Figure 4 : Déroulement d'une stimulation ovarienne lors d'un protocole agoniste long.



Les agonistes sont généralement introduits en fin de phase lutéale du cycle précédent dans le but de mettre au repos les ovaires avant de les stimuler par les gonadotrophines.

La stimulation ovarienne est induite par des injections quotidiennes répétées de gonadotrophines urinaires ou recombinantes (FSH+/-LH). La croissance folliculaire s'accompagne d'une forte augmentation des taux d'œstradiol. Au cours de la stimulation par les gonadotrophines, des contrôles échographiques (nombre et taille des follicules, endomètre) et biologiques (taux d'œstradiol, LH, +/- progestérone)) sont effectués pour juger du moment opportun pour déclencher l'ovulation et ainsi programmer la ponction folliculaire. Le but est d'obtenir une cohorte homogène de follicules matures.

Le déclenchement de l'ovulation est suivi, 36h après (précisément) par la ponction folliculaire, permettant de recueillir des ovocytes matures mais non encore expulsés des follicules. Il peut être effectué par une injection unique d'hCG qui, en se fixant sur les récepteurs à la LH, reproduit le pic ovulatoire. On peut également utiliser les agonistes de la GnRH. Grâce à leur effet « flare-up » ils vont stimuler initialement le relargage des gonadotrophines FSH et LH contenues dans les cellules hypophysaires et donc entrainer un pic, en particulier, de LH responsable de la maturation folliculaire et ovocytaire terminale. Ce type de déclenchement ne pourra être utilisé qu'au cours d'un protocole de stimulation utilisant les antagonistes de la GnRH pour le blocage ovarien. En effet au cours d'un protocole utilisant les agonistes, les récepteurs à la GnRH sont déjà saturés et désensibilisés, l'effet « flare-up » ne peut donc pas agir pour induire l'ovulation (cf figure 3).

III. Complications de la FIV : Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) a, pour la première fois, été décrit en 1943 lors de l'utilisation de gonadotrophines exogènes dans le but d'induire une ovulation. Il avait alors été appelé « syndrome d'hyperlutéinisation massive des ovaires »(2). Ce syndrome correspond à une hyper-réponse ovarienne à la stimulation se traduisant par une croissance folliculaire excessive.
Il s'agit d'une complication grave puisque pouvant entrainer une hospitalisation en réanimation et même le décès. Le SHO de tout grade touche en moyenne 10% des femmes en cours de stimulation pour fécondation in vitro (FIV) (3). Ce risque peut même s'élever de 17 à 31% chez les femmes à haut risque (4).

A. Physiopathologie du SHO.

La physiopathologie du SHO n'est pas complètement élucidée, et différentes hypothèses existent. Il ne peut se produire que chez des femmes prédisposées par l'hyperstimulation ovarienne contrôlée avec une augmentation du nombre de follicules sélectionnés (>10mm) et en parallèle une augmentation du nombre de cellules de la granulosa (CGs) sensibles à la LH (les follicules acquièrent des récepteurs à la LH dès que leur taille atteint 10mm environ). La LH et surtout l'hCG en seraient les éléments déclencheurs et le VEGF, le médiateur central. Avec une affinité plus forte et une demi-vie plus longue que la LH, l'hCG (exogène ou endogène) va se fixer sur les récepteurs à la LH des cellules de la granulosa lutéinisées et induire un augmentation de la sécrétion de VEGF par les CGs (1). L'hCG est également responsable d'une augmentation du nombre de récepteurs au VEGF sur les cellules endothéliales. Via ses récepteurs, le VEGF entraine en particulier une augmentation de la perméabilité capillaire conduisant à un mouvement de fuite liquidienne du compartiment intra vasculaire vers le compartiment interstitiel (1). De cet exsudat résultent les symptômes du SHO, comme une ascite, un épanchement pleural, une insuffisance rénale aigue par oligo-anurie, des troubles hydro électrolytiques, une hypovolémie ou une

hémoconcentration et une hypercoagulabilité. Cette cascade d'activation est reprise dans la figure 5.

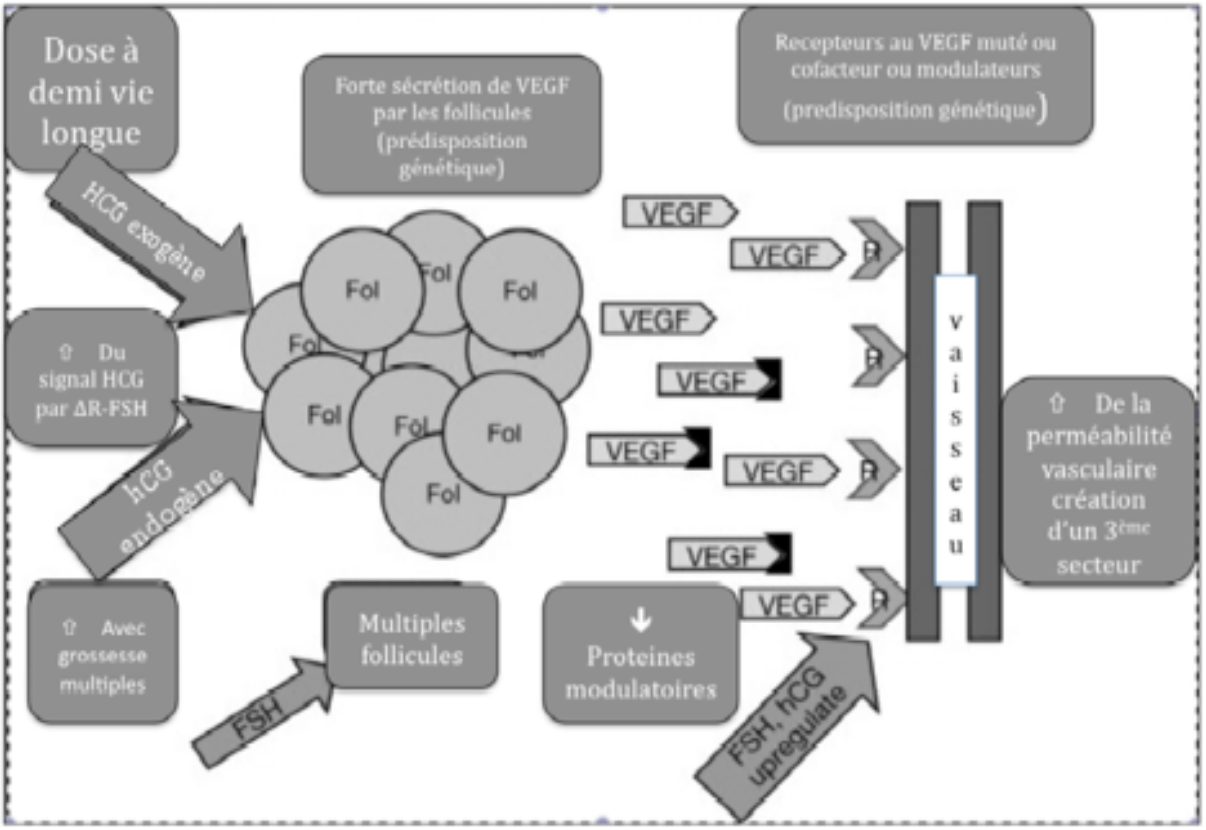


Figure 5 : Physiopathologie du SHO selon Humaidan et al.(5) : La croissance folliculaire excessive entraine une augmentation du nombre de récepteurs à la LH et de leur sensibilité. L'hCG endogène ou exogène se fixe sur ces récepteurs et entraine un relargage de VEGF par les cellules de la granulosa luteinisées. L'hCG en augmentant le nombre de récepteurs endothéliaux du VEGF favorise la création d'un 3ème secteur par augmentation de la perméabilité capillaire.

Le SHO entraine un état d'hypercoagulabilité responsable de thromboses artérielles et veineuses potentiellement létales (6). Le risque d'accident thromboembolique veineux est estimé à 1,78% (IC 95% 1,13-2,43) (7). Cet état provient de différents phénomènes : à la fois mécaniques (compression des vaisseaux par les ovaires augmentés de volume et par l'ascite), rhéologiques (hémoconcentration, hyperviscosité, diminution du flux sanguin et modification de la perméabilité capillaires), et une activation de l'hémostase. Cette dernière semble être liée à une expression accrue du facteur tissulaire par les monocytes activés, une activation du système des kinines, une adhésion des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles aux parois vasculaires, des modifications des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (2,8) (cf figure 6). La stimulation ovarienne pour FIV entraine la production de taux supraphysiologiques d'œstradiol. Peu d'équipes se sont intéressées à l'impact de ces taux élevés d'œstradiol endogène sur les paramètres de l'hémostase. Ces rares études portant sur de petites séries décrivent

des modifications de l'hémostase pendant la stimulation proches de celles observées pendant la grossesse telles qu'une une augmentation des facteurs de la coagulation (fibrinogène, FV, FVIII, du facteur Willebrand), une diminution des inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéine S) et une augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation (DDimères) (8). En cas de SHO ces variations seraient d'autant plus marquées (9). Certaines études ont montré une corrélation entre les taux d'œstradiol, le fibrinogène et les DDimères (10). Ces modifications peuvent persister jusqu'à 3 semaines après un SHO (7).

L'ensemble de ces modifications a un rôle fondamental dans la survenue des évènements thromboemboliques veineux. Leur localisation semble plus fréquente dans la partie supérieure du corps sans que l'on sache clairement l'expliquer. Leur incidence PMA est difficilement calculable car une fois encore très peu d'études existent. Plus fréquents que les évènement artériels et survenant préférentiellement à distance du syndrome d'hyperstimulation, le référentiel de l'agence de la biomédecine estime que le risque d'évènement thrombo-embolique veineux est équivalant à celui existant lors de la grossesse et serait donc de 0,1 % (7).

Nous avons choisi d'étudier plusieurs acteurs des différents temps de l'hémostase, assez simples à doser en routine et peu couteux:

-Le facteur von Willebrand qui intervient dans l'hémostase primaire en permettant l'adhésion plaquettaire.

-Le fibrinogène qui permet l'agrégation plaquettaire et est aussi l'acteur principal de la fibrinoformation.

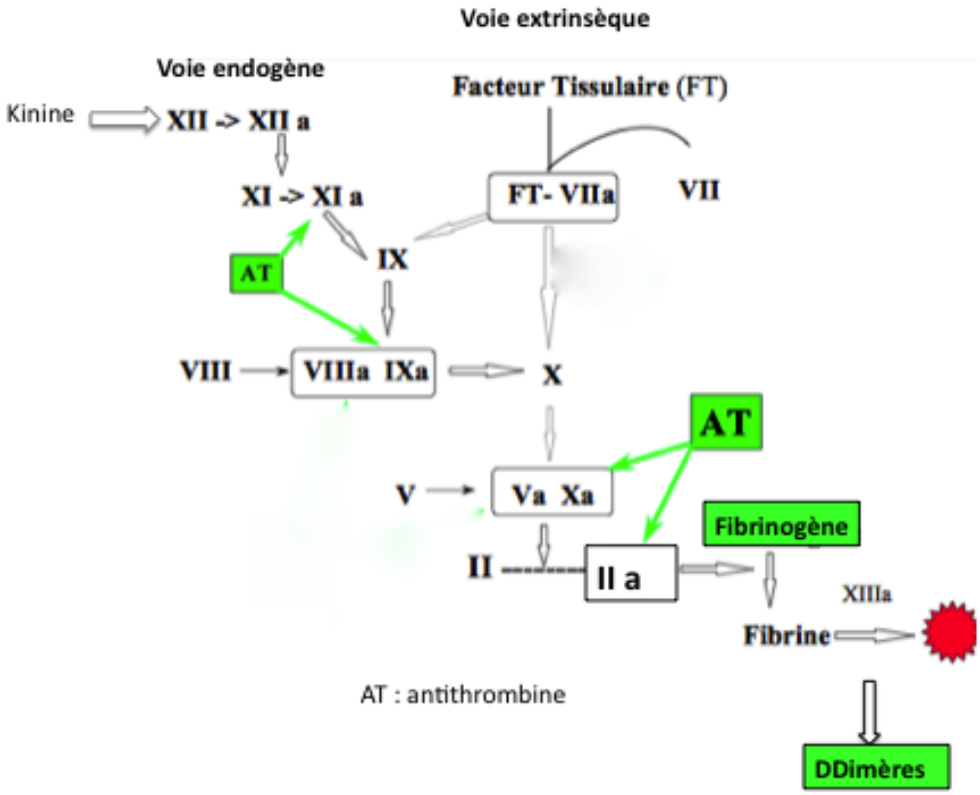
-L'antithrombine qui est l'un des inhibiteurs physiologiques de l'hémostase.

-Les DDimères qui sont des produits de dégradation de la fibrine, et donc des marqueurs de l'activation de l'hémostase.

-Le TCA explore dans au laboratoire la voie endogène de la coagulation.

-Le TP qui explore la voie extrinsèque (cf figure 6).

Figure 6 : Schéma de la cascade de coagulation. Activation des 2 voies de la coagulation conduisant à la formation d'un caillot de fibrine. Celui-ci est lysé et dégradé en DDimères par les mécanismes régulateurs. L'antithrombine régule cette cascade en ayant un rôle inhibiteur à différents niveaux. Les paramètres étudiés dans ce travail sont représentés en vert.



Il existe 2 formes cliniques de SHO : le SHO précoce et le SHO tardif. Le SHO précoce est provoqué par l'administration d'hCG exogène utilisé fréquemment pour le déclenchement de l'ovulation. Le SHO se développe dans ce cas dans les 7 jours qui suivent la ponction. Le SHO tardif est dû : soit à la production d'hCG endogène par le trophoblaste lors d'une grossesse débutante faisant suite au transfert d'embryon, soit à l'administration d'hCG exogène comme soutient de phase lutéale. Celui ci apparaît en général plus de 10 jours après la ponction (5).

Le SHO peut se présenter selon 3 stades de gravité croissante. La classification repose sur des observations cliniques, échographiques et biologiques (cf tableau 1). Les signes cliniques tels que la nausée, la douleur ou encore la dyspnée restent des signes subjectifs pouvant varier d'une patiente à l'autre. Ils ne sont donc pas des critères majeurs aidant à la classification (5).

Cette classification est très utile en clinique pour juger de la nécessité ou non de l'hospitalisation, plus ou moins en soins intensifs, et de l'intérêt de mettre en place

une thromboprophylaxie pour prévenir le risque thrombo-embolique veineux inhérent au SHO.

Tableau 1 : classification du SHO selon Lamazou et al.(1)

OHSS	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Douleur abdominale	Faible ou gêne	Modérées	Le plus souvent intenses
Nausées vomissements	±	±	±
Diarrhées	±	±	±
Ascite sous tension	Absence cliniquement	Non	Oui
Oligoanurie	Non	Non	Oui
Dyspnée	Non	±	Oui
Hyperleucocytose/mm^3	Inférieure à 15 000	Entre 15 et 25 000	Supérieure à 25 000
Hématocrite	< 45 %	45–55 %	> 55 %
Cytolyse hépatique	Non	±	Oui
Hyponatrémie	Non	Non	Oui
Hyperkaliémie	Non	Non	> 5 mmol/l
Ascite à l'échographie	Limitée au cul de sac de douglas	Dépasse l'utérus	Présente dans la loge de Morrisson
Taille des ovaires	9–12 cm	> 12 cm	> 12 cm
Épanchement pleural	Non	Non	Oui

B. Prévention du SHO.

1. Repérer les patientes à risque.

Du fait de sa potentielle gravité, il est important de pouvoir prévenir l'apparition du SHO, notamment en repérant les patientes à risque. Humaidan et al.(5) dans leur revue de littérature, ont pu mettre en évidence différents facteurs de risque de SHO. Ils les ont classés en 2 catégories selon qu'il s'agit d'éléments inhérents à la patiente elle-même (facteurs de risque primaires) ou bien qu'il s'agit d'éléments se dévoilant au cours de la stimulation ovarienne (facteurs de risque secondaires). Ces différents critères sont repris dans le tableau 2. Au vu de cette classification, on remarque que les patientes présentant un syndrôme des ovaires polykystiques (SOPK) sont des patientes particulièrement exposées au risque de développer un SHO. Le SOPK est défini par la présence, chez une patiente, d'au moins 2 sur les 3 critères de Rotterdam de 2003 (11) : troubles du cycle, hyperandrogénie clinique et/ou biologique et présence d'au moins 12 follicules de 6 à 9 mm par ovaire et/ou augmentation du volume ovarien : > 10ml, après exclusion des autres diagnostics. Les patientes présentant un OPK dit « échographique » sont des patientes ne

présentant que le critère échographique du SOPK, elles sont elles aussi par définition à risque de développer un SHO (12).

Facteurs de risque primaires de SHO (liés à la patiente)	
AMH	3,36 ng/ml soit 24 pmol/L
âge	< 33 ans
Antécédents de SHO	SHO modéré à sévère surtout si antécédent d'hospitalisation
OPK échographique	≥ 12 follicules de 2 à 8mm de diamètre par ovaire
Facteurs de risque secondaires de SHO (en cours de stimulation)	
Nb de follicules le jour du déclenchement	>14 follicules >11mm ; >11follicules >10mm
Taux d'E2 associé au nombre de follicules	≥18 follicules et/ou E2> 5000 ng/ml (spécificité 84%)

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de SHO selon Humaidan et al. (4).

Cependant il faut considérer chaque femme comme à risque de développer un SHO puisque dans la population des patientes qui développent un SHO, 1/3 ne présentaient aucun des facteurs de risque cités précédemment (13).

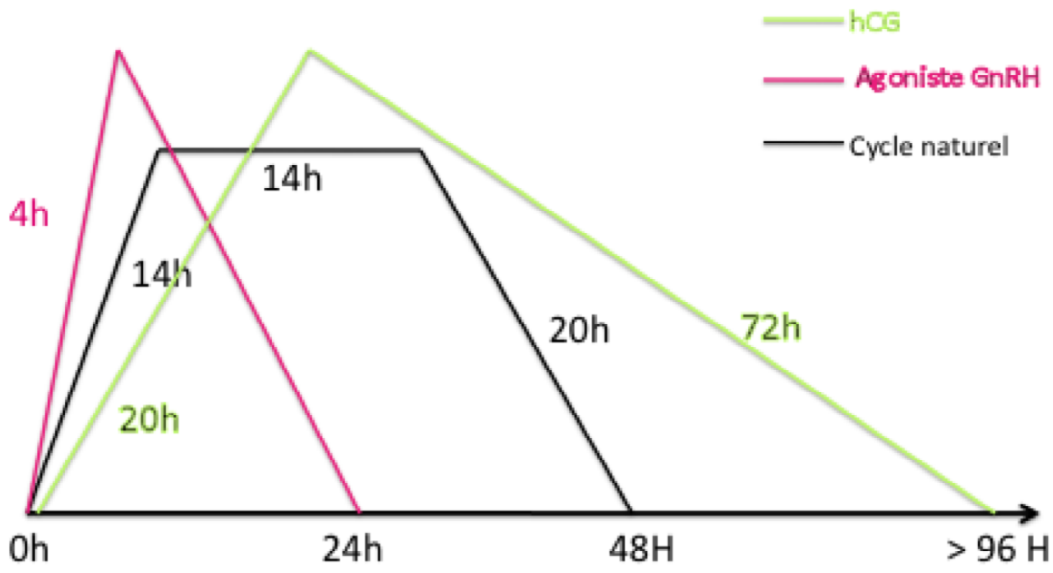
Une fois les patientes à risque repérées, le praticien doit en tenir compte pour adapter les doses de gonadotrophines utilisées pour la stimulation ovarienne. D'autres stratégies existent lorsque le risque de SHO se découvre en cours de stimulation : Il est possible de diminuer les doses de gonadotrophines en cours de stimulation, de réaliser un coasting (arrêt des injections de gonadotrophines et poursuite de l'agoniste ou de l'antagoniste de la GnRH, jusqu'à ce que le taux d'œstradiol diminue et atteigne un seuil acceptable pour le déclenchement de l'ovulation) et dans un dernier temps lorsque le risque est trop élevé, il peut être envisagé de tout arrêter et d'annuler le cycle.

2. Le déclenchement par agoniste de la GnRH.

Plusieurs études récentes rapportent une diminution du risque de SHO lors de l'utilisation, pour le déclenchement de l'ovulation, d'agonistes de la GnRH (14).

Lors d'un déclenchement par agonistes de la GnRH le pic de LH au lieu de durer 48h comme lors d'un cycle naturel ne va durer que 24h, ce qui est également bien inferieur à la demi-vie de l'hCG usuellement utilisé pour le déclenchement (cf figure 7).

Figure 7 : Schéma des différents profils de pic de LH selon le mode de déclenchement.



Profil du pic de LH selon le mode de déclenchement

Cela entraine une baisse importante de la concentration en LH endogène pendant la phase lutéale précoce (15). Ce défaut de LH provoque un défaut de soutien des corps jaunes, un défaut de stéroïdogénèse et donc une lutéolyse plus précoce (3).

Ce défaut de phase lutéale nécessite une prise en charge particulière si l'on envisage le transfert d'embryons frais puisque l'endomètre est impropre à l'implantation et l'hCG produit par le trophoblaste n'est pas présent initialement pour soutenir les corps jaunes (3). Dans ce contexte il faut envisager un soutien de phase lutéale avec des doses de progestérone exogène et d'œstradiol supérieures à celles d'un soutient classique (16). On peut également utiliser une injection d' hCG 1500 UI le jour de la ponction ovocytaire qui en stimulant les corps jaunes va permettre une

sécrétion de progestérone suffisante pour l'implantation (17). L'autre option possible est celle de congeler toute la cohorte embryonnaire obtenue pour réaliser des transferts d'embryons congelés dans des conditions endométriales optimisées et surtout pour éviter le SHO tardif. En effet puisque le SHO est en partie dû à la stimulation du VEGF par l'hCG, il paraît d'autant plus logique de proposer une congélation de toute la cohorte embryonnaire dans ce contexte. En effet s'il devait y avoir implantation et donc grossesse, la production d'hCG par le trophoblaste pourrait relancer la production de VEGF et donc réactiver le SHO.

IV. Objectifs de l'étude.

Le but de notre travail était d'étudier la prévalence du SHO chez les patientes déclenchées par agoniste de la GnRH pour réponse folliculaire excessive après stimulation ovarienne par un protocole antagoniste. Récemment plusieurs cas de SHO sévère malgré l'utilisation de ce protocole ont été publiés (18,19). Il nous semblait donc important d'évaluer ce risque de manière objective dans notre centre. Nous avons également étudié les variations des différents paramètres de la coagulation lors de ce protocole afin de déterminer s'il existe un état d'hypercoagulabilité par rapport à l'état de base de chaque patiente.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude est une étude monocentrique, prospective réalisée à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille. Le recrutement des patientes s'est effectué de Janvier 2014 à Juillet 2015. Le suivi des bilans de coagulation et des grossesses s'est effectué jusqu'en Octobre 2015. Toutes les patientes incluses ont signé un consentement après avoir reçu une lettre d'information expliquant le protocole de l'étude et son intérêt.

I. Population de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient : Toutes les patientes âgées de 18 à 43 ans à haut risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, définit par un taux d'oestradiol > 3000 pg/mL et/ou plus de 20 follicules de plus de 11 mm le jour du déclenchement, sous protocole antagoniste pour FIV et déclenchées par agoniste de la GnRH. Une absence de soutien de phase lutéale était requise, ainsi que la congélation de toute la cohorte embryonnaire obtenue (« freeze-all » strategy).

N'étaient pas incluses les patientes participant déjà à un autre protocole, celles refusant de donner leur consentement, celles n'étant pas prises en charge par la sécurité sociale et celles ayant une mauvaise maitrise de la langue française.

II. Protocole de l'étude.

Les patientes étaient incluses le jour de la ponction ovocytaire (T0) puisque nous savions alors qu'elles avaient été déclenchées par agoniste de la GnRH. Ce jour là, la patiente était examinée cliniquement avec mesure de l'EVA (échelle visuelle analogique de la douleur), prise du périmètre abdominal, du poids et interrogatoire sur la présence ou non d'une dyspnée. Une échographie pelvienne par voie vaginale était réalisée avec mesure des ovaires et notification sur la présence ou non d'ascite. Un bilan sanguin était prélevé comprenant : NFS, bilan rénal et bilan hépatique à la recherche de perturbations biologiques relatives au SHO, ce bilan est classiquement réalisé dans notre service dans un contexte évocateur de SHO. Un

hCG était réalisé pour s'assurer que la patiente avait bien été déclenchée par agoniste de la GnRH et non par hCG. L'estradiolémie et la progestéronémie faisaient également partie des prélèvements effectués ainsi que le bilan de coagulation comprenant : TP, TCA, fibrinogène, facteur Willebrand antigène, antithrombine et DDimères, permettant ainsi d'explorer toutes les voies de la coagulation.

Ce bilan clinique, échographique et biologique (à l'exception de l'hCG) était répété à 48/72h (T1), puis à J7/8 (T2).

Les patientes étant leur propre témoin pour le bilan de coagulation, celui ci était prélevé une nouvelle fois (T3) lors de la consultation d'organisation du transfert d'embryons congelés (au moins 6 semaines après le déclenchement de l'ovulation), constituant alors la référence de chaque patiente.

La date des règles post ponction était recueillie auprès des patientes lors du suivi à T2 ou à T3.

En annexe 1 vous retrouverez le plan expérimental de la recherche.

III. Critères d'évaluation.

A. Critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal était la présence d'un SHO modéré à sévère définit par la classification *d'Humaiden et al*. et du « *practice committee of the american society for reproductive medecine* ». (Annexe 2)

- Clinique : poids, périmètre abdominal, dyspnée, EVA, diurèse
- Biologique : NFS, ionogramme, créatininémie, urée, ASAT /ALAT, albuminémie, protidémie
- Echographique : taille des ovaires, quantification de l'ascite (douglas, Morrison, gouttières parieto-coliques, espace vesico-utérin).

B. Critères de jugement secondaires.

Les critères de jugement secondaires étaient le dosage des paramètres de l'hémostase tels que définis précédemment, le dosage de l'estradiolémie pour évaluer sa décroissance, le dosage de la progestéronémie et la durée de la phase lutéale (du jour de la ponction au 1er jour des règles) pour évaluer la qualité du corps jaune et les taux de grossesses cumulés après transferts d'embryons décongelés.

IV. Paramètres sanguins étudiés et méthodes de dosage.

- Temps de céphaline + activateur (méthode chronométrique)
- Temps de Quick (méthode chronométrique)
- Dosage du Fibrinogène (méthode chronométrique)
- Dosage des DDimères (méthode Immuno-turbidimétrique)
- Dosage de l'antithrombine (méthode colorimétrique)
- Dosage du Willebrand Antigène (Méthode immunoturbidimétrique)
- Dosage de l'estradiolémie et de la progestéronémie.

Les concentrations sériques hormonales ont été déterminées par immunodosages compétitifs à l'aide de l'automate Architect (Abbott Laboratory USA) implantée au sein de l'UF Hormonologie (Dr B. Soudan & Pr P. Pigny).

V. Calcul du nombre de sujets.

Il existe dans la littérature un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne modéré et sévère d'environ 10% dans la population générale (3). Ce risque peut même atteindre 17 à 31 % chez des patientes à haut risque de SHO (4). Nous souhaitions démontrer que dans notre population à haut risque déclenchée par agoniste de la GnRH, la prévalence de SHO ne dépasse pas 5% (H0).

Considérant une hypothèse H0 : p=0.05, une hypothèse alternative H1 : p=0.17, une puissance de 90%, il fallait inclure au total 75 patientes.

VI. Méthode et stratégie d'analyse statistique.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel de statistique SPSS (Statistical Package for the Socila, Sciences version 11.0, Chicago, Il). Pour comparer les différents groupes nous avons utilisé le Test de Mann-Whitney ou de Chi2 pour les fréquences.

Pour chacun des tests réalisés, une valeur p inférieure à 5% ($p < 0,05$) était choisie pour indiquer le caractère significatif de la différence. Pour l'étude des corrélations, nous avons utilisé le test non paramétrique de Spearman.

RESULTATS

Caractéristiques de la population :

52 patientes ont été incluses du 23 janvier 2014 au 16 juillet 2015. Les caractéristiques générales de la population sont reprises dans le tableau 3. 26 patientes présentaient un SOPK selon les critères de Rotterdam, soit 50% de la population et 13 patientes (25%) étaient atteintes d'un OPK dit « échographique ». L'âge médian était de 28,5 ans (5°-95° : 23,6-39,3). La médiane de l'AMH était de 53,95 pmol/L (5°-95° : 22,2-186,4). 8 patientes présentaient des antécédents de SHO soit 15,3 % mais pour 39 patientes, soit 75%, il s'agissait d'une première tentative de FIV.

	Médiane (5°-95°)
Age (ans) n=52	28,5 (23,6-39,3)
IMC (kg/m2) n=52	23 (18,5-32)
AMH (pmol/L) n=52	53,9(22,2-186,4)
FSH à J3 (UI/L) n=52	4,5 (3,3-6,7)
LH à J3 (UI/L) n=43	4,6 (2,1-12,2)
E2 à J3 (pg/ml) n=52	36,5 (21-61,1)
	N(%)
Tabac n=52	9 (17,3%)
ATCD perso thromboembolique n=52	0 (0%)
ATCD SHO n=52	8 (15,38%)
SOPK n=52	26 (50%)
OPK échographique n=52	13(25%)
FIVc n=52	13(25%)
ICSI n=52	32(61,5%)
IMSI n=52	1(1,9%)
ICSI sur sperme chirurgical n=52	5(9,61%)
FIV donneur n=52	1(1,9%)
Tentative Rang 1 n=52	39 (75%)
Tentative Rang 2 n=52	10(19,2%)
Tentative Rang 3 n=52	1(1,9%)
Tentative Rang 4 n=52	2(3,84%)

Tableau 3 : caractéristiques générales de la population.

Caractéristiques de la population :

Les caractéristiques de la stimulation sont reprises dans le tableau 4. La dose médiane de gonadotrophines de départ était de 131,2 UI (100-300) et la dose médiane totale de gonadotrophines reçue au cours de la stimulation était de 1437,5 UI (891,2-4017,5). Le taux médian d'œstradiol le jour du déclenchement était de 3855 pg/ml (1853,4-6747,4) pour un nombre médian de follicules > 11mm de 30,5 (17,6-61).

	Médiane (5°-95°)
Dose de départ de gonadotrophines (UI) n=52	131,2 (100-300)
nombre de jour de stimulation n=52	12 (10-15)
Dose totale de gonadotrophines (UI) n=52	1437,5 (891,2-4017,5)
E2 le jour du déclenchement (JD) (pg/ml) n=52	3855 (1853,4-6747,4)
E2 à JS6 (pg/ml) n=52	580 (177,9-978,6)
nombre total de follicules >11mm JD n=52	30,5 (17,6-61)
nombre d'ovocytes n=52	18 (6,6-34,3)
nombre d'ovocytes Meta II n=52	12,5 (4-21,9)
nombre d'embryons totaux n=52	8 (0-15,4)
nombre de TOP embryons J2/J3 n=46	1 (0-6)
nombre d'embryons congelés n=52	3,5 (0-10)

Tableau 4 : Caractéristiques de la stimulation.

Sur les 52 patientes recrutées, 3 patientes n'ont eu aucun embryon, pour 5 patientes, aucun embryon n'avait les caractéristiques de qualité suffisante pour être congelés et pour 5 autres patientes les embryons n'ont pas récupéré à la décongélation. Au total 13 patientes sur 52 (25%) n'ont pas pu avoir de transfert ultérieur.

La médiane du nombre d'ovocytes en métaphase II était de 12,5 soit 66,8% de la cohorte ovocytaire. Le nombre médian de TOP embryons obtenu était de 1 (0-6).

Prévalence du syndrome d'hyperstimulation :

Au cours de l'étude, 1 seule patiente a développé un SHO sévère ayant nécessité une hospitalisation et la mise sous anticoagulants de manière préventive. A T0 (jour de la ponction), cette patiente présentait un SHO modéré avec une EVA à 4, une hématocrite augmentée à 49,4 %, des ovaires de plus de 9cm et la présence d'ascite dans le Douglas. A T1 (48h après la ponction) elle est passée au stade sévère et a été hospitalisée avec en plus des signes précédents, une majoration de l'EVA à 8 et de l'ascite (présence dans le Morrison et dans les gouttières parieto-coliques). A T2

(7j après la ponction), son SHO était repassé au stade modéré avec persistance d'une ascite uniquement au niveau du Douglas mais apparition d'une cytolyse à environ 3 fois la normale.

A T0, 14 patientes étaient en SHO modéré et aucune ne présentait de SHO sévère.

A T1, sur les 14 patientes ayant un SHO modéré à T0 ,8 étaient passées au stade léger. Pour 5 le stade modéré persistait. Pour 1 patiente le SHO s'est aggravé et est passé au stade sévère. Pour 3 patientes un SHO de stade modéré est apparu. Ce qui faisait à T1, 8 patientes en SHO modéré et 1 en SHO sévère.

A T2 : pour 2 patientes le stade modéré persistait, la patiente en SHO sévère à T1 était repassée au stade modéré et 1 patiente qui jusqu'alors n'était pas en SHO modéré l'est devenue. Aucune patiente ne présentait de SHO sévère à T3. En conclusion la prévalence du SHO modéré à sévère à chaque temps de l'étude était pour T0 : 26,9%, à T1 de 15,38% et à T2 de 7,6% (cf figure 8 et 9) et au total 18 patientes ont présenté un SHO modéré à sévère au cours de l'étude soit 34,6%.

Figure 8 : patientes ayant développé un SHO modéré à sévère aux différents temps de l'étude.

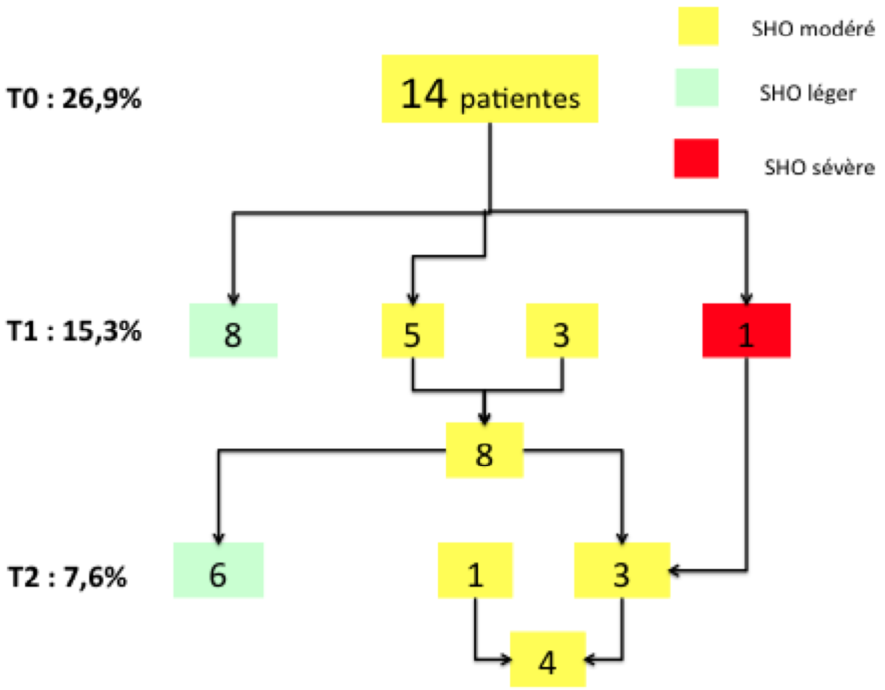
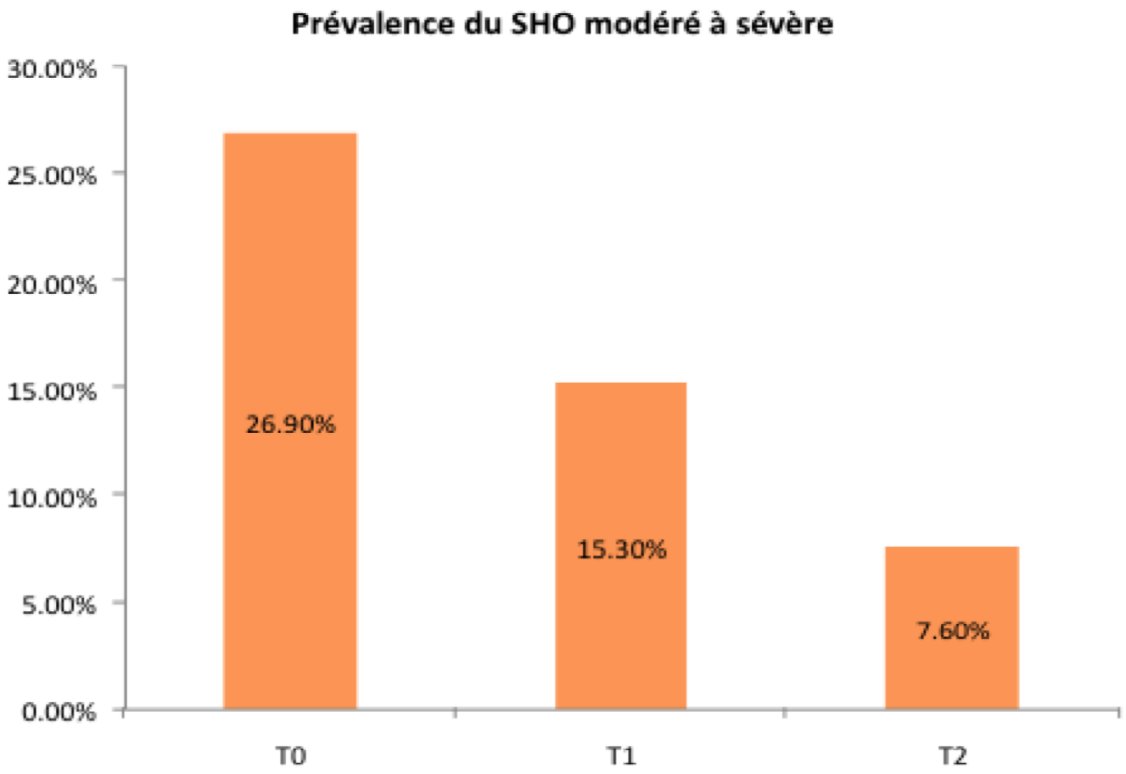


Figure 9 : décroissance de la prévalence du SHO modéré à sévère au cours de l'étude.



Comparaison des caractéristiques des patientes présentant un SHO modéré à sévère aux patientes non SHO:

Nous avons comparé les caractéristiques des patientes ayant présenté un SHO modéré à sévère au cours de l'étude à celles n'en ayant pas présenté. L'unique différence significative retrouvée, était la valeur médiane de l'IMC. Celle ci était significativement plus élevée chez les patientes ayant eu un SHO 26,3 (19,4-31,6) vs 22,5 (18,5-28,7) p=0,043. La comparaison des 2 groupes est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques générales et de la stimulation entre SHO et non SHO.

	SHO n=18	non SHO n=34	
	Médiane (10°-90°)	Médiane (5°-95°)	p
Age (ans)	28(24,7-33,3)	28,5(25-39,3)	0,35
IMC (kg/m2)	26,3 (19,4-31,6)	22,5(18,5-28,7)	**0,043**
AMH (pmol/L)	55,2 (26,2-89,8)	52,7(22,2-178,5)	0,71
FSH à J3 (UI/L)	4,5 (3,6-5,9)	4,6(3,6-6,6)	0,93
LH à J3 (UI/L)	4,6 (3,2-7,8)	4,6(2,3-11,3)	0,94
E2 à J3 (pg/ml)	31,5 (22,4-51,7)	39(24,6-61,1)	0,13
Dose de départ (UI)	143,7(108,7-182,5)	125(100-300)	0,71
E2 à JS6 (pg/ml)	519,5(245,9-861,7)	617(218,2-948,3)	0,37
nombre de jour de stimulation	12(11-14)	12(10-15)	0,23
Dose totale (UI)	1475(1105-2025)	1400(891,2-3611,2)	0,79
E2 le jour du déclenchement (pg/ml)	3825 (2622-5647)	3931(1853-6609)	0,61
nombre total de follicules >11mm JD	34(21,8-43,6)	28(17,6-57,1)	0,18
nombre d'ovocytes	17,5 (9,1-23,6)	19,5(9,6-32,7)	0,14
nombre d'ovocytes Meta II	10 (4-16,5)	13(6,6-22)	0,12
nombre d'embryons totaux	6(2-13,3)	8(0,6-12)	0,75
nombre de TOP embryons J2/J3	1(0-3,1)	1,5(0-6)	0,15
nombre d'embryons congelés	2 (1-6,9)	4(0-8,7)	0,26
	N(%)	N(%)	
SOPK	10(55%)	16(47%)	0,56
OPK échographique	12(67%)	25(73,5%)	0,6
Fumeuse	3(16%)	6(17,6%)	0,92
ATCD de SHO	3(16%)	5(14,7%)	0,85

Paramètres de l'hémostase :

Concernant les paramètres de l'hémostase nous voulions comparer chaque paramètre au cours du suivi T0, T1 et T2 à T3 (que nous avons considéré comme le retour à l'état basal sur le plan hémostatique). Ces résultats sont exposés dans le tableau 6.

	T0	T1	T2	T3
TP médiane(5-95)	100 (97,2-100)* P 0,003 n= 51	100 (96-100)* P 0,009 n=51	100 (95,7-100)* P 0,004 n=52	100(90,1-100) n=40
TCA médiane(5-95)	29 (25,8-33)* P<0,001 n=51	29 (25-34)* P<0,00 n=51	29,5 (25,3-34,3)* P 0,002 n=52	30 (27-34,9) n=40
Fibrinogène médiane(5-95)	3,4 (2,7-5)* P<0,001 n=51	4,4 (3-6,2)* P<0,001 n=51	2,5 (2,6-4,9)* P<0,001 n=51	3 (2,2-4,2) n=39
Willebrand Ag médiane(5-95)	148 (90-250,6)* P<0,001 n=51	176 (101-290,8)* P<0,001 n=51	116,5 (72,3-214,8)* P<0,001 n=52	104 (50-177) n=39
Antithrombine médiane(5-95)	81,5(64,5-105,3)* P<0,001 n=50	93 (75,6-110,4)* P 0,002 n=51	98 (81,6-115,7) P 0,052 n=52	98 (85-120) n=39
Ddimères médiane(5-95)	320 (200-1048) * P 0,005 n=51	670 (270-1826)* P<0,001 n=51	1320 (856-3818)* P<0,001 n=52	270 (150-670,5) n=39
Oestradiolémie médiane (5-95)	193 (938-3573,4)[a] P=0,018 n=48	798(440,4-2038) n=51	69,5(28,6-386,5) n=50	–

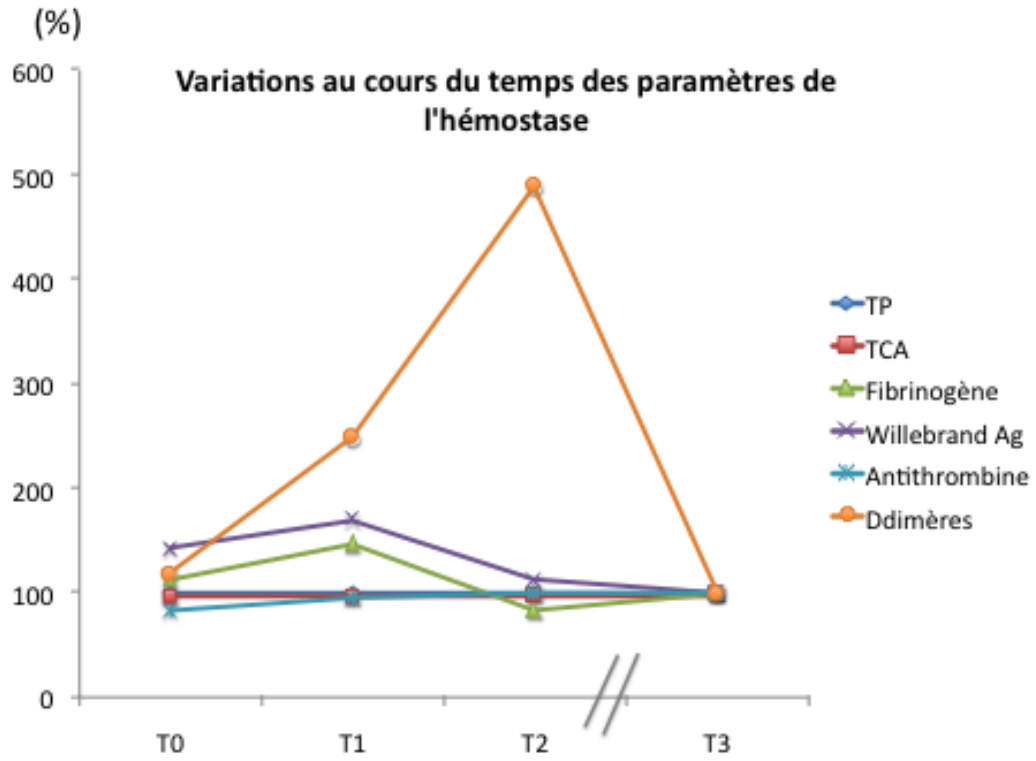
Tableau 6 : Valeurs médianes (5°-95°) des paramètres de l'hémostase à l'état de base (T3) et au cours du suivi après ponction folliculaire (T0, T1, T2). Tous les résultats sont significativement différents (*) de l'état de base T3 sauf pour l'antithrombine à T2 p=0,052. Valeurs médianes de l'oestradiolémie et corrélation significative avec les DDimères à T0 (a).

Le TP, le TCA, le fibrinogène, le Willebrand Ag et les DDimères (T0, T1, T2) étaient augmentés par rapport à l'état de base (T3). Les valeurs de fibrinogène et du Willebrand Ag étaient supérieures aux normes du laboratoire (N : 2-4 g/L pour le

fibrinogène et N : 50-150% pour le Willebrand Ag) au T2. Les DDimères étaient considérées comme élevées (>500 ng/ml) au T1 et T2. L'antithrombine était significativement plus basse qu'à l'état de base des patientes sauf pour le T2 (p=0,052).

L'évolution des variations de ces paramètres au cours du suivi est représentée sur la figure 10.

Figure 10 : Evolution des modifications des paramètres de l'hémostase au cours du suivi.



Nous avons également comparé les différents paramètres de l'hémostase à chaque temps entre les patientes ayant un SHO à T0 et les autres. Nous avons retrouvé une différence significative pour le TP, le fibrinogène et le facteur Willebrand Ag. A T0 chez les patientes en SHO : le TP était plus bas : p=0,033, le fibrinogène à T2, était plus élevé p=0,039, de même, le facteur Willebrand Ag était plus élevé à T0 et à T1 : p= 0,015 et p=0,03.

Nous avons, pour finir étudié les corrélations éventuelles entre les paramètres de l'hémostase et l'oestradiolémie. La seule corrélation statistiquement significative que nous avons mis en évidence était à T0 entre l'oestradiolémie et les DDimères : p=0,018

Cinétique de l'oestradiolémie :

Nous avons observé une décroissance rapide du taux d'œstradiol. En effet à T2 les taux observés étaient quasi similaires à ceux observés en début de phase folliculaire. Cette cinétique est reprise dans la figure 11.

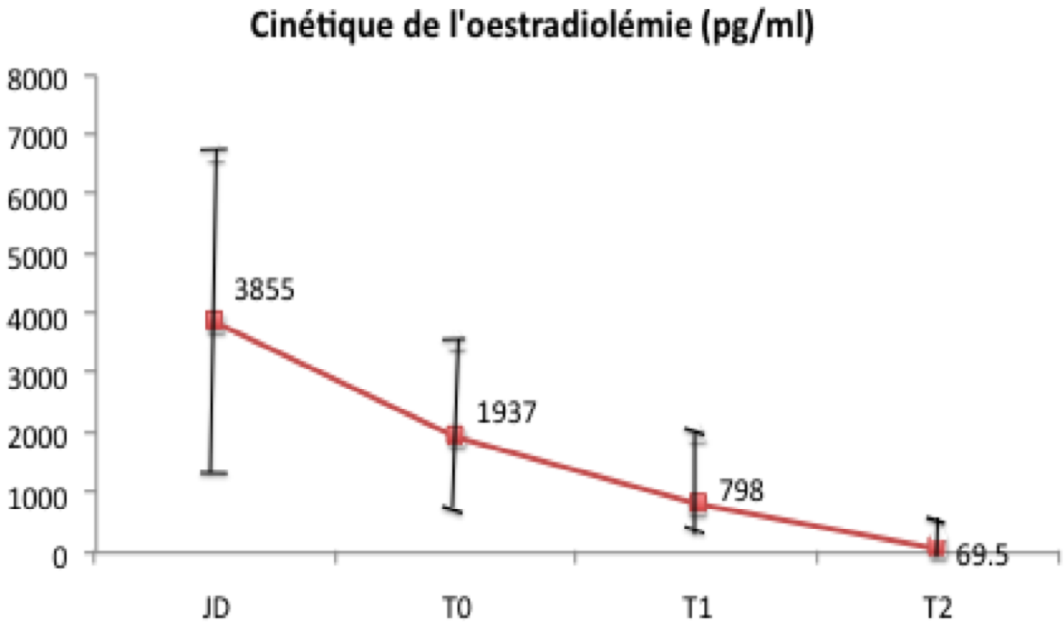


Figure 11 : courbe représentant la décroissance de l'oestradiolémie au cours du suivi.

Aucune différence significative du taux d'œstradiol à n'importe quel temps n'était observée entre les patientes SHO à T0 et les autres.

Cinétique de la progestéronémie et phase lutéale :

La progestéronémie avait également une cinétique de décroissance rapide avec à T2 des taux concordants avec un début de phase folliculaire. Cette cinétique est reprise dans la figure 12.

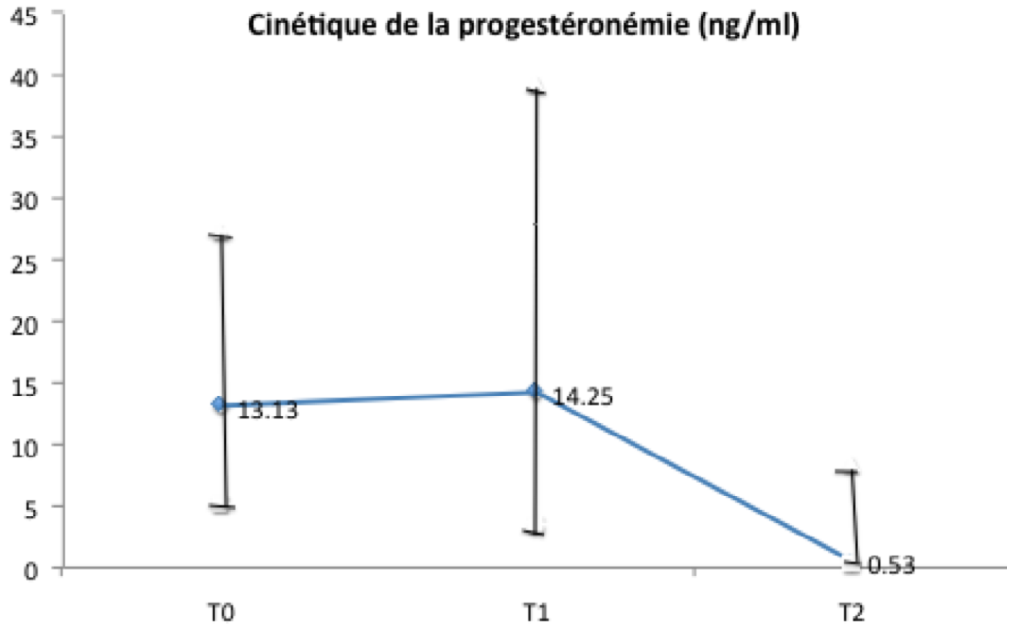


Figure 12 : Courbe représentative de la cinétique de la progestéronémie au cours du suivi.

La comparaison des taux de progestérone entre les patientes ayant un SHO modéré à sévère à T0 et celles n'en présentant pas, a permis de mettre en évidence une différence significative à T0, puisque le taux médian chez les patiente en SHO était plus élevé que chez les patientes n'en présentant pas : 17,1 ng/ml (7,9-27,7) vs 11 ng/ml (4,6-25,6) p=0,036.

La médiane de la durée de la phase lutéale (délai entre le jour de la ponction et le premier jour des règles post ponction), était de 6,5 j.

Les taux de grossesse :

Concernant les taux de grossesse, les patientes n'ayant pas toutes commencé leurs cycles pour les transferts d'embryons congelés, ou n'ayant pas encore accouché au moment de la rédaction, certaines données sont manquantes. Le flow chart présenté ci-dessous résume les résultats au moment de la clôture de l'étude. Le taux de grossesses cliniques évolutives par ponction dans notre étude était donc de 26,9% puisque sur 52 patientes ayant eu une ponction folliculaire, 14 ont eu une grossesse clinique évolutive. Au total 15 patientes n'ont pas pu bénéficier d'un transfert ultérieur soit 25%. 3 patientes n'ont eu aucun embryon, il s'agissait d'un problème de fécondation pour 2 d'entre elles et d'un problème de qualité ovocytaire pour la 3ème puisqu' aucun ovocyte en métaphase II n'avait pu être recueilli. 5 patientes n'ont pas pu avoir d'embryons congelés car ces embryons ne présentaient pas les critères suffisants de qualité pour la congélation. Cependant sur ces 5 patientes, 3 d'entre elles auraient pu bénéficier d'un transfert d'embryon frais si une stratégie de «freeze-all » n'avait pas été adoptée. Pour 5 autres patientes les embryons n'ont pas récupérés à la décongélation. 66 transferts d'embryons ont été effectués soit un taux de grossesse par transfert de 21%. Le taux d'implantation était de 18% (81 embryons transférés pour 15 sacs gestationnels). Le taux de récupération à la décongélation était de 62% (131 embryons décongelés pour 81 embryons transférés).

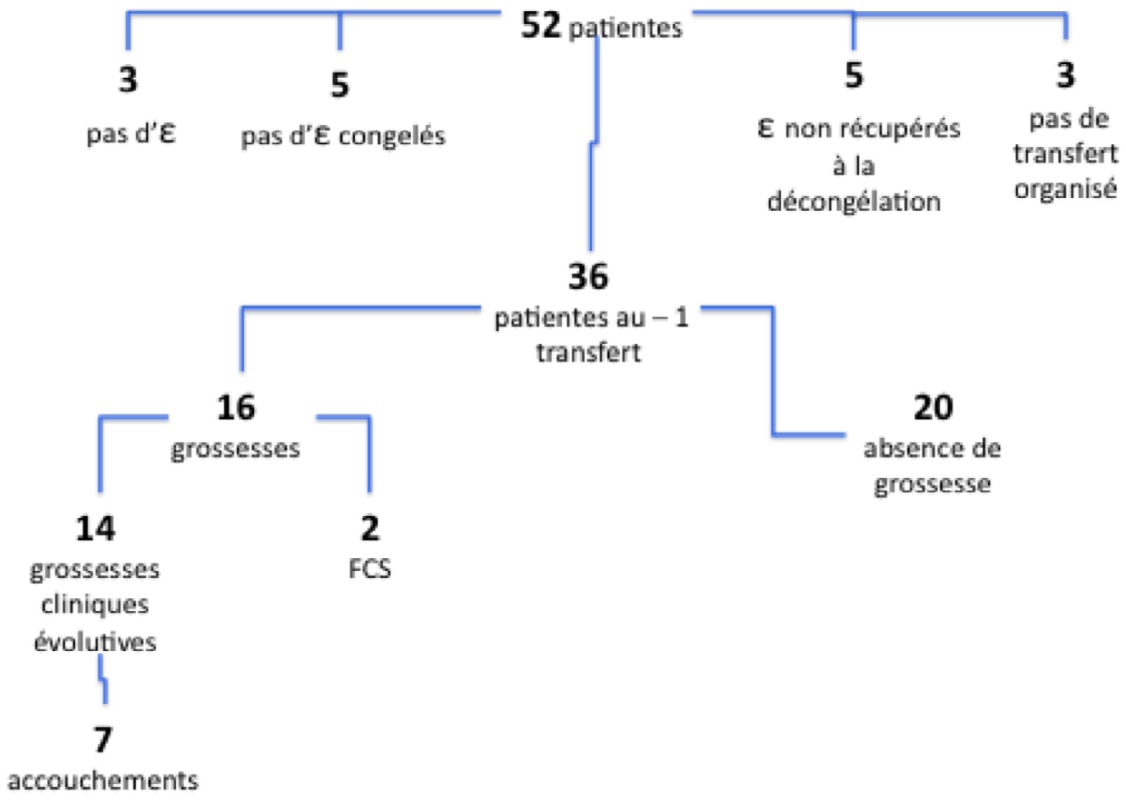


Figure 13 : Flow chart représentant les données sur l'issue des transferts d'embryons congelé

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'étudier la prévalence du SHO modéré à sévère chez les patientes déclenchées par agoniste de la GnRH pour réponse folliculaire excessive.

Nous retrouvons dans notre étude une forte proportion de patientes présentant des facteurs de risque primaires de SHO (5). En effet la médiane de l'AMH était de 53,9 pmol/L, l'âge médian était de 28,5 ans et la proportion de patientes présentant un SOPK ou un OPK dit « échographique » était respectivement de 50% et 25%. Ces données nous permettent de dire que les facteurs de risque inhérents à la patiente, identifiés par Humaidan et al. (5) sont efficaces pour prédire le risque de réponse excessive à la stimulation ovarienne. Ils sont une aide dans la pratique courante, permettant d'attirer l'attention du clinicien sur ce risque pour qu'il puisse adapter sa prescription en fonction de la présence ou non de ces critères.

Les critères que nous avions définis pour décider du déclenchement par un agoniste de la GnRH (taux d'œstradiol le jour du déclenchement > 3000pg/ml et/ou > 20 follicules >11mm le jour du déclenchement) ont été respectés puisque nous avions un taux médian d'œstradiol le jour du déclenchement de 3825 pg/ml et un nombre médian de follicules > 11mm de 30,5.

Concernant notre objectif principal, nous avons retrouvé dans notre étude une forte prévalence du SHO modéré à sévère puisqu'elle était sur toute l'étude de 34,6% ce qui est bien supérieur à la prévalence attendue (< 5% voir même ≈ 0 pour certains auteurs (20)). Cette forte prévalence peut s'expliquer par différents points. Tout d'abord la prévalence du SHO dans la littérature et dans la pratique quotidienne est probablement sous estimée car le SHO n'est quasiment jamais recherché de manière systématique(21–23). Il n'est recensé que lorsque les patientes consultent pour symptômes. L' évaluation de l'incidence du SHO dans les études portant sur le déclenchement par agoniste de la GnRH fait régulièrement partie des objectifs secondaires (21–23). Cependant la définition du SHO n'est que rarement précisée (21) et il en est de même pour la manière de définir la sévérité du SHO (22,23).

Notre étude comportait un design particulier puisque nous recherchions de manière systématique le SHO par un examen clinique, une échographie et un bilan biologique, le jour de la ponction, 48h et 7 jours après celle-ci. Nous avons utilisé la classification de Lamazou et al. (1) nous permettant de ne pas confondre, notamment le jour de la ponction les symptômes liés à celle-ci et ceux liés au SHO. Griesinger et al. dans leur méta analyse de 2006 rapportent qu'aucune étude ne donne de définition précise du SHO et que l'incidence estimée de celui ci ne peut pas être tiré de la littérature (24). Une seule étude randomisée, évaluant l'incidence du SHO chez les patientes à haut risque, déclenchées par agoniste de la GnRH versus hCG, précise à quel moment le SHO a été recherché et sur quels critères ils se sont basés (4). Ainsi Engmann et al. faisaient revenir les patientes 7 jours après la ponction ovocytaire pour un bilan biologique, une échographie et un examen clinique. Leur diagnostic de SHO été basé sur la classification de Golan et al. (25) datant de 1989. Ils ne retrouvaient aucuns cas de SHO dans le groupe déclenché par agoniste de la GnRH versus 31% dans le groupe hCG. Dans notre étude la prévalence à J7 (7%) n'est pas très différente de notre hypothèse de départ (<5%) mais bien inférieure aux 31% post déclenchement par hCG retrouvés par Engmann et al. dans leur étude. La plupart des études portant sur le SHO utilisent comme référence la classification de Golan et al. de 1989 (25) ou celle actualisée en 2009 (26). Cependant cette classification est difficile à utiliser en pratique car peu précise. En effet les critères utilisés sont la distension abdominale, l'élargissement des ovaires de 5 à 12 cm, la présence d'ascite en échographie, les difficultés respiratoire, ou encore une hémoconcentration sans plus de précisions.

L'autre point pouvant expliquer une forte prévalence du SHO modéré à sévère dans notre étude est justement la difficulté rencontrée pour classer les patientes selon la sévérité du SHO. La classification de Lamazou et al. (1) comporte elle même des difficultés puisque sont pris en compte des critères subjectifs tels que la douleur abdominale, la dyspnée et des critères biologiques peu précis comme la cytolyse « +/-» du stade modéré. De plus il n'est pas précisé combien de critères sont nécessaires pour passer d'un stade de sévérité à un autre.

Dans notre étude une seule patiente a développé un SHO sévère nécessitant l'hospitalisation et la mise sous anticoagulants de manière préventive. La présence d' un SHO sévère au cours de l'étude est concordant avec les différents articles de la littérature rapportant des cas de SHO sévères malgré un déclenchement par

agoniste de la GnRH et « freeze-all » (19,27). Une étude de Griesinger et al. (27) va dans ce sens également. Elle avait un design comparable à celui de notre étude. Leur but était d'étudier l'incidence du SHO et les taux de grossesse cumulés après déclenchement par agoniste de la GnRH et « freeze-all ». Au cours de leur étude ils recherchaient de manière systématique le SHO à J3 et J7 post ponction par : un interrogatoire, un examen clinique, une échographie pelvienne transvaginale et lorsqu'ils le jugeaient nécessaire un bilan sanguin à la recherche d'une hémoconcentration. Ils ont répertorié 3 cas de SHO modéré et 1 cas de SHO sévère nécessitant une hospitalisation 48h après le déclenchement par agoniste pour le cas sévère et 3 jours après la ponction folliculaire pour un des cas modérés. Soit une prévalence du SHO modéré à sévère de 7,8% (27) ce qui est très proche de notre incidence à J7 (7,6%) sur un nombre comparable de patientes (51 vs 52). La classification du SHO était basée sur celle de Golan et al. (25,26).

Au cours de notre étude, quelque soit le temps auquel on s'intéressait, la prévalence du SHO était supérieure à celle attendue. On pourrait conclure que le déclenchement par agoniste de la GnRH ne semble pas diminuer le risque de SHO modéré à sévère. Cependant notre étude n'était pas une étude comparative. Pour pouvoir conclure de façon certaine, nous aurions du comparer la prévalence du SHO lors d'un déclenchement classique par hCG et lors du déclenchement par agoniste de la GnRH comme l'ont fait Engmann et al.(4), mais, chez ces patientes à haut risque de SHO, cette comparaison ne nous semblait pas très éthique puisque dans la littérature on retrouve une diminution du risque de SHO lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH pour le déclenchement.

Bien que la prévalence du SHO modéré à sévère soit élevée dans notre étude, nous avons observé une régression très rapide des symptômes puisque la prévalence du SHO passait de 26,9% le jour de la ponction à 7,6% au bout de 7j. De même chez la patiente ayant présenté un SHO sévère à 48h de la ponction, nous avons observé une régression des symptômes très rapide puisque 7j après la ponction ovocytaire son SHO était repassé à un stade modéré.

Le déclenchement par agoniste de la GnRH ne semble pas éradiquer les SHO modérés à sévères, cependant on observe, lorsqu'ils sont présents, une régression très rapide des symptômes.

Le déclenchement par agoniste de la GnRH fait partie des stratégies utiles pour diminuer le risque de SHO en évitant d'annuler le cycle avec les conséquences psychologiques que cela peut entrainer (28).

Nous avons comparé les caractéristiques des 18 patientes ayant présenté un SHO modéré à sévère au cours de l'étude à celles des 34 autres patientes. On ne retrouvait pas de différences significatives (sauf pour l'IMC qui était plus élevé pour les patientes ayant présenté un SHO p=0,043). De même les caractéristiques de la stimulation étaient identiques d'un groupe à l'autre. Nous n'avons donc pas mis en évidence au cours de cette étude des caractéristiques spécifiques permettant dans une population déjà à risque de SHO, de définir celles qui auraient un niveau de risque encore plus élevé.

Un des objectifs secondaires était l'étude des paramètres de l'hémostase au cours du suivi post déclenchement par agoniste de la GnRH. Nous voulions les comparer à l'état de base des patientes (chaque patiente étant son propre témoin) à T3 (au moins 6 semaines après la ponction ovocytaire, puisque les modifications de l'hémostase persistent 3 à 6 semaines après le début du SHO (7)). Même si certaines données à T3 étaient manquantes, nos résultats montraient, pour tous les paramètres étudiés des modifications allant dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité des patientes par rapport à leur état de base ce qui est concordant avec l'argumentaire de l'agence de biomédecine (7). Aucune de nos patientes n'a présenté de thrombose artérielle ou veineuse mais notre effectif était beaucoup trop faible pour mettre en évidence un tel risque.

La corrélation entre l'activation de l'hémostase et l'oestradiolémie est une donnée reconnue (7), notre étude a mis en évidence cette corrélation entre les DDimères (marqueurs d'activation) et le taux d'œstradiol à T0 (jour de la ponction ovocytaire). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'oestradiolémie et les autres paramètres de l'hémostase mais l'amplitude de variation de ces derniers est faible par rapport à celle de l'oestradiolémie et des DDimères.

Nous avons ensuite tenté de comparer les modifications de l'hémostase entre les patientes ayant présenté un SHO à T0 (car c'est à ce temps qu'elles étaient les plus nombreuses) et les autres. Cependant les effectifs étant très faible (n=14 dans le groupe SHO à T0) les données statistiques n'étaient pas interprétables mais elles allaient dans le sens de modifications plus importantes chez les patientes présentant un SHO. Le déclenchement par agoniste de la GnRH n'empêche donc pas les

modifications procoagulantes des paramètres de l'hémostase qui sont observées au cours de toute stimulation ovarienne pour FIV(7,29). A priori malgré cet état procoagulant il n'est pas nécessaire de proposer une anticoagulation préventive à ces patientes.

Concernant la cinétique de l'oestradiolémie et de la progestéronémie, il est reconnu que la phase lutéale lors d'un déclenchement par agoniste de la GnRH est de mauvaise qualité (16). En effet les taux de grossesse en transfert frais sans soutien intensif de phase lutéale sont moins bons que lors du déclenchement par hCG (30,31). Dans notre étude, nous avons opté pour une stratégie de « freeze-all » car nous considérions ces patientes à haut risque de développer un SHO, et nous ne voulions pas risquer le développement tardif d'un SHO lié à la production endogène d'hCG d'une éventuelle grossesse. Les patientes ne recevaient donc aucun soutien de phase lutéale ce qui nous a permis d'étudier la décroissance des taux d'œstradiol et de progestérone suivant le déclenchement par agoniste de la GnRH. Nous avons observé une décroissance extrêmement rapide de ces taux puisque 7 jours après la ponction les taux d'œstradiol et de progestérone étaient quasi similaires à ceux d'un début de phase folliculaire. Cette décroissance rapide est le reflet de l'inhibition de l'activité du corps jaune et pourrait expliquer en partie le mécanisme préventif du SHO lors d'un déclenchement par agoniste de la GnRH (21).

Le taux de grossesse par ponction et après transferts d'embryons décongelés dans notre étude était de 26,9%. Ce résultat est supérieur aux chiffres donnés par l'agence de biomédecine puisqu'elle annonce pour l'année 2013 un taux de grossesse clinique évolutive de 23,5% pour les FIV classique, 23,5% pour les ICSI et 20,5% pour les TEC. Cela est concordant avec la plupart des études étudiant les taux de grossesses après déclenchement par agoniste et « freeze-all » rapportant des taux de grossesse identiques à ceux des protocoles classiques (déclenchement par hCG) (27). Ces bons taux de grossesse clinique évolutive sont rassurants quant à la non perte de chance pour les patientes ayant bénéficié de notre protocole. Cependant sur le plan individuel, cela n'était pas satisfaisant pour les 3 patientes qui auraient pu bénéficier d'un transfert frais.

CONCLUSION

En conclusion notre étude confirme les données de la littérature laissant penser que le déclenchement par agoniste de la GnRH et « freeze-all » ne prévient pas totalement du risque de SHO modéré à sévère. Cependant on peut supposer que l'inhibition de l'activité des corps jaunes par ce type de déclenchement permet de limiter la durée et la sévérité du SHO lorsqu'il est présent. Concernant l'hémostase, le déclenchement par agoniste de la GnRH semble entrainer le même état d'hypercoagulabilité que tout autre type de stimulation ovarienne et ne nécessite donc pas de prévention anticoagulante particulière. Ce type de protocole doit continuer à être proposé chez des patientes à haut risque de développer un SHO d'autan plus que cela ne semble pas diminuer les chances de grossesse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lamazou F, Legouez A, Letouzey V, Grynberg M, Deffieux X, Trichot C, et al. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2011;40(7):593-611.
2. Le Gouez A, Naudin B, Grynberg M, Mercier F-J. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ann Fr Anesth Réanimation. 2011;30(4):353-62.
3. Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):1-5.
4. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertil Steril.2008;89(1):84-91.
5. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril. 2010;94(2):389-400.
6. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertil Steril. 2012;97(1):95-100.
7. agence de la biomédecine. prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP.
8. Conard J, Plu-Bureau G, Horellou M-H, Samama M-M, Gompel A. Thrombosis and assisted reproductive techniques (ART). J Mal Vasc. 2011;36(3):145-54.
9. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. Thromb Res. 2009;123 Suppl 3:S8-15.
10. Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF, et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. 2003;14(3):277-82.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.
12. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003;9(6):505-14.
13. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online. 2009;19(1):8-13.
14. Youssef M a. F, Abdelmoty HI, Ahmed MAS, Elmohamady M. GnRH agonist for final oocyte maturation in GnRH antagonist co-treated IVF/ICSI treatment cycles: Systematic review and meta-analysis. J Adv Res. 2015;6(3):341-9.
15. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. Reprod Biomed Online. 2013;26(3):226-30.
16. Leth-Moller K, Hammer Jagd S, Humaidan P. The Luteal Phase after GnRHa Trigger-Understanding An Enigma. Int J Fertil Steril. 2014;8(3):227-34.
17. Guivarc'h-Levêque A, Jaffré F, Homer L, Moy L, Priou G, Colleu D, et al. GnRH

agonist triggering in IVF and luteal phase support in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2013;41(9):511-4.
18. Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N, Isik AZ. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases. Reprod Biomed Online. 2014;29(5):541-4.
19. Mousavi Fatemi H, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, Kol S, Banker M, Devroey P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and « freeze-all » approach in GnRH antagonist protocol. Fertil Steril. 2014;
20. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. Hum Reprod. 2011;26(10):2593-7.
21. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFα levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. Hum Reprod. 2006;21(5):1260-5.
22. Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril. 2010;93(3):847-54.
23. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. Fertil Steril. 2011;95(3):1174-7.
24. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2006;12(2):159-68.
25. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv. 1989;44(6):430-40.
26. Golan A, Weissman A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. Reprod Biomed Online. juill 2009;19(1):28-32.
27. Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a « freeze-all » strategy: a prospective multicentric study. Fertil Steril. 2011;95(6):2029-33, 2033.e1.
28. Alama P, Bellver J, Vidal C, Giles J. GnRH Analogues in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Int J Endocrinol Metab 2013 ;11(2).
29. Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, Hovatta O, Wallberg KR, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. Thromb Res. 2012;130(4):649-53.
30. Humaidan P, Bredkjær HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. Hum Reprod. 2005;20(5):1213-20.
31. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, Steirteghem A van, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. Hum Reprod. 2005;20(10):2887-92.

ANNEXES

Annexe 1 : Plan expérimental de la recherche.

T0 : Jour de la ponction ovocytaire	- vérification des critères d'inclusion - information de la patiente (annexe 1) - consentement à faire signer en 3 exemplaires (annexe 2) - prise du poids et du périmètre abdominal, évaluation de la dyspnée, de l'EVA et de la diurèse. - dosage du bilan d'hyperstimulation ovarienne : NFS, ionogramme, créatininémie, urée, ASAT /ALAT, albuminémie, protidémie - prélèvement de 2 tubes citrates pour les paramètres de l'hémostase : (un tube dans le cadre du suivi habituel) TP, TCA, Fibrinogène, DDimères(un tube en plus dans le cadre de l'étude) Facteur Willebrand antigène, Antithrombine. - prélèvement d'un tube sec pour l'oestradiolémie et la progesteronémie. - réalisation d'une échographie pour noter la taille des ovaires et quantification de l'ascite
T1 : J2/J3 post ponction	- prise du poids et du périmètre abdominal, évaluation de la dyspnée, de l'EVA et de la diurèse. - dosage du bilan d'hyperstimulation ovarienne : NFS, ionogramme, créatininémie, urée, ASAT

	/ALAT, albuminémie, protidémie. - prélèvement de 2 tubes citrates pour les paramètres de l'hémostase : (un tube dans le cadre du suivi habituel) TP, TCA, Fibrinogène, DDimères (un tube supplémentaire pour l'étude) Facteur Willebrand antigène, Antithrombine. - prélèvement d'un tube sec pour l'oestradiolémie et la progesteronémie réalisation d'une échographie pour noter la taille des ovaires et quantification de l'ascite.
T2 : J7/J8 post ponction	- prise du poids et du périmètre abdominal, évaluation de la dyspnée, de l'EVA et de la diurèse. - dosage du bilan d'hyperstimulation ovarienne : NFS, ionogramme, créatininémie, urée, ASAT /ALAT, albuminémie, protidémie - prélèvement de 2 tubes citrates pour les paramètres de l'hémostase : (un tube dans le cadre du suivi habituel) TP, TCA, Fibrinogène, DDimères (un 2ème tube supplémentaire pour l'étude) Facteur Willebrand antigène, Antithrombine. - prélèvement d'un tube sec pour l'oestradiolémie et la progesteronémie réalisation d'une échographie pour noter la taille des ovaires et quantification de l'ascite
T3 : Consultation d'organisation du transfert d'embryons (>6 semaines après la ponction)	- date des règles post ponction - prélèvement de 2 tubes citrates pour étude des paramètres de l'hémostase : étude de l'AT et VWF ag

Annexe 2 : Classification des SHO à partir de la classification de Humaidan et al.(5) et du « practice committee of the american society for reproductive médecine ».

OHSS	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Douleur abdominale	Faible ou gêne	Modérées	Le plus souvent intenses
Nausées vomissements	±	±	±
Diarrhées	±	±	±
Ascite sous tension	Absence cliniquement	Non	Oui
Oligoanurie	Non	Non	Oui
Dyspnée	Non	±	Oui
Hyperleucocytose/mm^3	Inférieure à 15 000	Entre 15 et 25 000	Supérieure à 25 000
Hématocrite	< 45 %	45—55 %	> 55 %
Cytolyse hépatique	Non	±	Oui
Hyponatrémie	Non	Non	Oui
Hyperkaliémie	Non	Non	> 5 mmol/l
Ascite à l'échographie	Limitée au cul de sac de douglas	Dépasse l'utérus	Présente dans la loge de Morrisson
Taille des ovaires	9—12 cm	> 12 cm	> 12 cm
Épanchement pleural	Non	Non	Oui

AUTEUR : Nom : LOBERT Prénom : Mélanie

Date de Soutenance : 24/02/2016

Titre de la Thèse : Prévalence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez les patientes déclenchées par agonistes de la GnRH pour réponse folliculaire excessive.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Aide médicale à la procréation

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : syndrome d'hyperstimulation ovarienne, déclenchement par agoniste de la GnRH, hypercoagulabilité

Contexte Dans la littérature la prévalence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) modéré à sévère varie de 3 à 10% et peut même atteindre 31% chez les patientes à haut risque. De nombreuses études font état d'une diminution de SHO modéré à sévère lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH pour le déclenchement de l'ovulation. Cependant, la définition du SHO est rarement décrite et le SHO lui-même, n'est presque jamais recherché de manière systématique. Il est reconnu que le SHO entraine un état d'hypercoagulabilité, mais aucune étude ne s'est intéressée aux paramètres de l'hémostase après un déclenchement par agoniste de la GnRH chez ces patientes à haut risque avec des taux d'œstradiol circulant élevé.

Méthode : Nous avons réalisé une étude monocentrique prospective portant sur 52 patientes incluses de janvier 2014 à juin 2015. Le SHO était recherché de manière systématique selon les critères de Lamazou et al.(1) le jour de la ponction folliculaire (T0), à 48h (T1) et à 7 jours (T2). Nous avons également étudié les paramètres de l'hémostase à ces différents temps puis nous les avons comparé à l'état de base de chaque patiente, au moins 6 semaines après la ponction folliculaire (T3).
Etaient incluses toutes les patientes âgées de 18 à 43 ans à haut risque d'hyperstimulation ovarienne, définit par un taux d'oestradiol > 3000 pg/mL et/ou plus de 20 follicules de plus de 11 mm le jour du déclenchement, sous protocole antagoniste pour FIV et déclenchées par agoniste de la GnRH. Une absence de soutien de phase lutéale était requise, ainsi que la congélation de toute la cohorte embryonnaire obtenue (« freeze-all » strategy).
Résultats : La prévalence du SHO modéré à sévère selon les critères de Lamazou et al. à chaque temps de l'étude était respectivement de 26,9% à T0 (14/52), de 15,38% à T1 (8/52) et de 7,6% à T2 (4/52). Au total 18 patientes ont présenté un SHO modéré à sévère soit 34,6%. 1 seule patiente a présenté un SHO sévère nécessitant l'hospitalisation. Aucune différence clinique ou au cours de la stimulation n'a été observée entre les patientes ayant présenté un SHO et les autres. L'étude des paramètres de l'hémostase a mis en évidence un état d'hypercoagulabilité à chaque temps de l'étude sans qu'il n'ait été observé d'évènement thrombo-embolique. Nous avons observé une décroissance rapide des taux d'œstradiol et de progestérone au cours de l'étude. Le taux de grossesse par ponction était de 26,9%.

Conclusion : La prévalence du SHO modéré à sévère était bien supérieure à celle attendue, la présence d'une patiente ayant été hospitalisée pour SHO sévère est concordant avec les données de la littérature rapportant que le déclenchement par agoniste de la GnRH n'élimine pas 100% des SHO.

Composition du Jury :

Président : Pr DEWAILLY

Assesseurs : Pr SUSEN, Pr JONARD-CATTEAU, Dr TINTILLIER, Dr ROBIN, Dr PEIGNÉ