



**AMP : TOUTES LES QUESTIONS
QUE VOUS AVEZ SANS JAMAIS
OSER LES POSER !**

**Françoise Bayoumeu
Pôle d'anesthésie Réanimation
CHU de Toulouse
Maternité Paule de Viguier**

LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

- Mais qu'est ce que c'est ?
- Incidence, 1^{ER} incident grave rapporté en AMP vigilance (soit 221 en 2012, dont 15 accidents thromboemboliques), 2,6 évènements indésirables rapportés pour 1000 tentatives
www.agence-biomedecine.fr
- Merci à l'équipe de Béclère !
- Se battre avec des idées fausses encore véhiculées
- Savoir passer la main ...à des soins continus ou à la réanimation





Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EMconsulte
 www.em-consulte.com



Revue générale

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Ovarian hyperstimulation syndrome

A. Le Gouez^{a,*}, B. Naudin^a, M. Grynberg^b, F.-J. Mercier^a

^aDépartement d'anesthésie-réanimation, hôpital Bécclère, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, 92141 Clamart, France

^bService de gynécologie-obstétrique, hôpital Bécclère, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, 92141 Clamart, France

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, hémocrite 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/hémocrite > 55 % ou globules blancs > 25 000/mm ³ Cytolyse hépatique Hyponatrémie, hyperkaliémie

- ↑ vol ovarien et formation d'un 3^{ème} secteur
- Lié aux fortes doses de gonadotrophines
- 3 à 8 % des FIV
- Hormones, VEGF, hyperperméabilité vasculaire
- Atteinte multiviscérale
- Défaillance rénale, thromboembolie, SDRA
- Traitement symptomatique
- Ponction ascite discutée
- Prévention



Tableau 1 - Classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne proposée par le Comité d'Experts piloté par l'Agence de la biomédecine

Version du 14 novembre 2010

Hyperstimulation ovarienne modérée

- inconfort, douleurs, nausées, distension
- profil biologique normal ou modérément perturbé
- à l'échographie : ascite et augmentation du volume ovarien

Hyperstimulation ovarienne sévère

- **Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique sévère :**
 - vomissements, diarrhée, oligurie
 - signes respiratoires (dyspnée)
 - ascite cliniquement évidente avec abdomen très distendu
 - hydrothorax
 - à l'échographie : gros ovaires et ascite marquée sous le foie
 - anomalies biologiques non sévères
- **Grade B : signes cliniques majorés + anomalies biologiques sévères :**
 - prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h)
 - dyspnée sévère et oligurie marquée
 - hémocrite augmenté (> 50 %)
 - créatinine élevée (> 100 $\mu\text{mol/l}$) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)
- **Grade C : défaillance organique :**
 - syndrome de détresse respiratoire aiguë
 - insuffisance rénale aiguë

Autres complications de l'hyperstimulation ovarienne

- thrombose
- torsion d'annexe



DOUBLE TRANSFERT ?

- Je sèche, je ne sais toujours pas après enquête ce que ce concept recouvre !



LA SÉLECTION DES PATIENTES

- Le risque viral : un problème pour l'équipe clinico-biologique, pour l'anesthésie ? « Circuit spécifique à risque viral » Bonnes Pratiques
- « Les pathologies maternelles et les risques maternels y compris en cas de succès, doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une information » Bonnes Pratiques, l'anesthésie est parfois consultée ou apporte un peu par hasard sa contribution
- La réalité est source d'interrogations !
- ✓ Presque terrorisme anti obésité variable selon les équipes
- ✓ A contrario non obstacle pour des pathologies parfois graves
- ✓ A confronter avec ce que fait la nature



LA PONCTION ET LE TRANSFERT : EXTRAITS DES BP

La pièce de recueil ovocytaire est réservée à cette activité ou, à défaut, est organisée de façon à garantir le maintien de la qualité et de la sécurité des gamètes.

La ponction folliculaire est réalisée trente-quatre à trente-huit heures après le déclenchement de l'ovulation, généralement sous échographie et par voie vaginale. Le type d'anesthésie pratiquée tient compte du choix préalable de la patiente ; en cas d'anesthésie locorégionale ou générale, une consultation préanesthésique est réalisée. Si nécessaire en cours de ponction, l'intervention d'un anesthésiste est possible pour la réalisation d'une anesthésie générale.

Les modalités du transfert s'appuient sur les données cliniques de la patiente et l'évaluation préalable des possibilités de transfert. Il est possible de recourir à l'échographie et si besoin à l'anesthésie générale.

Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation et Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation



PONCTION OVOCYTES : LES CONTRAINTES

- Douleur intermittente liée à la ponction de la paroi vaginale, de la capsule ovarienne, mouvements de l'aiguille, EVA 5,6 Ramsewak 1990, terrain (endométriose, SOPK, douleur lors d'une ponction antérieure), opérateur
- Associée à une anxiété
- Ambulatoire, ressources, coût
- Souhait des patientes, présence du conjoint
- Site parfois délocalisé
- Stratégie d'équipe
- Sédation consciente la plus utilisée Au Royaume Uni 84% Elkington 2003, 95 % USA Ditkoff 1997 mais 32 % AG Allemagne Rjosk 1993, en France ? Pas de données
- Effet des agents utilisés sur le taux de succès



Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction (Review)

Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**



QUELLE TECHNIQUE ? AG, ALR, AL SEULE, AL ET SÉDATION ANALGÉSIE, RIEN ...

- AG : hypnotique (propofol), morphinique (alfentanil, remifentanil, sufenta), halogéné, N₂O
- AL : bloc paracervical (lidocaïne 0,5 à 1% ± adrénaline)
- Sédation analgésie : BZD et morphinique (alfentanil, rémifentanil, morphine), néfopam, tramadol per os, IM, IV
- Rachianesthésie
- Acupuncture, auriculothérapie, hypnose, sophrologie



DES EXEMPLES SANS BPC

	AG	Sédation-analgésie	N	Objectifs	Résultats
Bhattacharya Hum Reprod 1997		MDZ + fentanyl PCA/ MDZ + fentanyl praticien	39/42	Comparaison des modalités d'administration	Satisfaction id demandes insatisfaites
Ben Shlomo Hum Reprod 1999	fentanyl +propofol + isoflurane	MDZ et kétamine	25/25	Comparaison des 2 tech anesth	Sédation analgésie alternative à AG
Lok Hum Reprod 2002		Propofol + alfentanil PCA/ péthidine + diazepam	51/55 randomisé	Comparaison analgésie Effets sur le taux de succès	Plus grande satisfaction gpe PCA malgré analgésie inférieure Succès id
De Smet Anesthesia 2009	MDZ, alfentanil, propofol BIS boucle fermée		20/20	Comparaison des modalités d'administration	Validation de l'administration en circuit fermé
Coskun Clinics 2011		SIVOC propofol (1,5µg) + remifentanil (1,5 ng/2 ng/ 2,5ng)	23/23/23	Détermination de la posologie optimale	Score de réveil moins rapide avec 2,5ng remifentanil

D'AUTRES EXEMPLES AVEC OU SANS BPC

	Sédation analgésie	Technique associée	N	Objectifs	Résultats
Ng Fert Ster 2001	Péthidine, prométhazine + péthidine DZP ou placebo	/	75/75 randomisé double aveugle	Qualité analgésie	Douleur 2,5 fois sup gpe placebo BPC seul non recommandé
Humaidan Hum Reprod 2004 Danemark	DZP, alfentanil ± alfentanil	Electroacupunc ture± alfentanil	100/100 randomisé	Qualité analgésie, coût	Meilleure analgésie par sed analg, mais ↑ coût
Gejervall Hum Reprod 2005 Suède	FNZ, paracétamol, alfentanil ± alfentanil	Electroacupunc ture ± alfentanil	80/80 randomisé	Qualité analgésie, coût	Réduction des rescue alfentanil par EA, ↓ coût
Sator Katzenshlage r Hum Reprod 2006 Autriche	Metamizol, remifentanil PCA	Auriculo- acupuncture / electroacupunct ure/contrôle attention pas de BPC	32/32/30 randomisé	Qualité analgésie	Supériorité EA /AA/ Contrôle



LES TRAVAUX ANALYSÉS PAR LA COCHRANE

- 21 essais randomisés de 1990 à 2011 (aucun français)
- Différents groupes :
 - Sédation-analgésie/placebo
 - Sédation-analgésie/AG ou acupuncture
 - Sédation-analgésie et BPC/AG ou ALRPM ou acupuncture
 - Sédation-analgésie contrôlée par le patient / contrôle par le praticien
 - Comparaison des \neq agents de l'analgésie-sédation
- Faible qualité, faible taille des échantillons, description des méthodes parfois insuffisante, méta-analyse impossible



CONCLUSIONS DE LA COCHRANE

- Pas de \neq dans l'issue des grossesses
- Intérêt de l'association d'un BPC ou de l'électroacupuncture aux techniques de sédation
- Le praticien contrôle mieux que la patiente
- La douleur après ponction n'est évoquée que dans 9 études
- Pas de recommandations pour une technique en particulier
- L'utilisation de plus d'une technique améliore le résultat
- Individualiser les solutions en fonction des préférences des femmes des opérateurs et des ressources



LE BPC

- Qui doit le faire, quelles drogues ?

Arrêt cardiaque après injection d'un anesthésique local pour la ponction ovocytaire

Une patiente âgée de 32 ans prise en charge pour une AMP a fait un arrêt cardiorespiratoire au décours d'une injection de Naropéine® (ropivacaïne) pour une ponction ovocytaire dans un contexte d'anesthésie locale. L'évolution a été favorable pour cette patiente après réanimation. Ce signalement a aussi été déclaré en pharmacovigilance au Centre régional de pharmacovigilance dont dépend l'hôpital. Au sein de l'établissement de santé, de nombreuses mesures correctives et préventives ont été mises en place immédiatement après une analyse détaillée des causes et un retour d'expériences. Sur la base de ce signalement d'une particulière gravité, l'Agence de la biomédecine a transmis l'observation à la pharmacovigilance (ANSM). De plus, l'Agence a saisi la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) pour expertise afin de faire le point sur les pratiques d'anesthésie dans la situation des ponctions ovocytaires en vue d'AMP, en termes de choix de la technique, de choix du médicament anesthésique, de conditions d'environnement technique et hospitalier, et de compétences impliquées. La SFAR avec l'appui du CARO (Club d'anesthésie réanimation en obstétrique) a émis un avis que l'Agence de la biomédecine a diffusé à tous les centres d'AMP début 2013.



COMMENT J'AI FAIT OU JE FAIS L'ANESTHÉSIE ANALGÉSIE ?

○ Centre n° 1

- 1/3 AG propofol, alfentanil, parfois ALRPM patientes sélectionnées par GO, Cs anesthésie, SSPI
- 2/3 BPC et prémédication par GO, pas de Cs anesthésie, pas de SSPI

○ Centre n° 2

- Période 1 : BPC par MAR et MDZ ± alfentanil 100 % des patients, Cs anesthésie, SSPI
- Période 2 : BPC par GO et prémédication (alprazolam 0,5mg, paracétamol 1g, néfopam 20 mg) pour 99 % des patientes, AG propofol et alfentanil pour 1 % des patientes au BO + Cs anesthésie



ANTIBIOTHÉRAPIE OU PROPHYLAXIE

Il n'y a pas actuellement d'études ayant démontré l'impact de l'antibioprophylaxie systématique en termes de prévention d'infections dans le cadre des ponctions : risque faible entraînant une difficulté de mise en évidence d'impact, cas d'infections sous antibioprophylaxie.

L'antibioprophylaxie peut être retenue en présence de facteurs de risque chez la donneuse : endométriose, endométriome, antécédents d'inflammation ou de chirurgie pelvienne (avis d'experts) [20-22]. En cas d'utilisation, leur choix doit être pertinent et le respect des modalités de leur utilisation indispensable. Par analogie avec la chirurgie gynécologique par voie basse, il est possible de se référer aux recommandations de la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) en matière d'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : dose unique d'une céphalosporine de 2^e génération en l'absence d'allergie aux bêta-lactamines (alternative en cas d'allergie : gentamycine + métronidazole) [23].

L'antibioprophylaxie doit faire l'objet d'une procédure écrite et son respect régulièrement évalué.

Recommandation de bonne pratique

Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge

Méthode « Recommandations par consensus formalisé »

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de l'AMP, gynécologues- obstétriciens, biologistes de la reproduction, sages-femmes, pharmaciens, infirmiers et aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des thromboses : angiologues, médecins vasculaires, cardiologues, neurologues, hématologues, médecins internistes, biologistes.



PRÉVENTION DE LA MTE

Tableau 3 – Différentes propositions de schéma de prévention selon le niveau de risque

Risque global	Risque clinique	Risque biologique	Prévention
Très élevé	ATCD personnel d'EVEV récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anticoagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM à dose curative pendant la stimulation ovarienne et la grossesse HBPM à dose préventive 4 heures à 6 heures après l'accouchement HBPM dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
Élevé	ATCD personnel idiopathique, ou associé à une grossesse ou à un traitement par œstrogènes	Avec ou sans thrombophilie	HBPM à dose préventive pendant la stimulation, la grossesse et le post partum (6 semaines) *
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure	
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure	
Modéré	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie ou non	HBPM dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines) ** HBPM à dose préventive poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse **
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie non majeure	
	SHO sévère pas d'ATCD personnel ni familial d'EVEV		
Non défini	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie	Attitude à définir au cas par cas : - surveillance clinique - ou HBPM dose préventive, surtout si déficit en AT ou > 2 FR ou ATCD familial sévère (ex EP associée à grossesse ou à traitement par œstrogènes) Pas de prévention par HBPM sauf si SHO sévère
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Thrombophilie détectée par hasard	
	Pas d'ATCD personnel, > 2 FR associés	Pas de thrombophilie	
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Pas de recherche de thrombophilie	

EVEV : Événement thromboembolique veineux; EVEV : TVP proximale ou distale, EP, TV cérébrale ou autres localisations en dehors des thromboses superficielles. ATCD : antécédent ; ATCD familial : 1^{er} degré avant l'âge de 50 ans ; FR : facteur de risque. FR transitoire : intervention chirurgicale, immobilisation plâtrée, long voyage en avion. Thrombophilie majeure : déficit en AT hors type II HBS, mutation FV Leiden ou FII G20210A homozygote, anomalie combinée ; FR associés : âge > 35 ans, obésité, immobilisation, grossesse gémellaire, multiparité, varices, long voyage.

HBPM dose préventive : 4 000 UI à 5 000 UI une fois par jour ; dose curative : énoxaparine ou dalteparine 100 UI/kg 2 fois par jour, tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour

* dose préventive plus élevée (environ 6 000 UI une fois par jour) si déficit en AT, poids > 90 kg, plus de 2 FR associés

** dose préventive pendant les 2^e et/ou 3^e trimestres si plus de 2 FR associés. Compression veineuse médicale en cas d'antécédent personnel de TVP des membres inférieurs



TRAITEMENT DE LA MTE

Tableau 5 – Modalités de traitement d'un ETEV pendant l'AMP

Traitement	Posologie ou type de traitement	Biologie	Durée du traitement	
			en cas de grossesse	Pas de grossesse
HBPM	- Enoxaparine : 100 UI/kg 2 inj SC /jr	- Anti-Xa : pas de dosage sauf si poids > 90 kg, ou insuffisance rénale modérée ou risque d'ETEV très élevé	- TVP distale : dose curative pendant au moins 3 mois puis préventive jusqu'à l'accouchement	- durée de 3 mois si TVP distale
	- Daltéparine : 100 UI/kg 2 inj SC /jr		- autres thromboses : dose curative jusqu'à l'accouchement	- plus de 3 mois pour les autres thromboses
	- Tinzaparine : 175 UI/kg 1 inj SC /jr alternative en l'absence de facteur de risque d'ostéoporose	- Plaquettes : pas de surveillance sauf si exposition HNF ou HBPM dans les 6 mois précédents ou comorbidités	- reprise du traitement après l'accouchement	
HNF IV à considérer si :	- IV 20 UI/kg heure	- TCA ou anti-Xa	- IV quelques jours puis SC si EP grave ou TV cérébrale : dose curative	- mêmes durées que les HBPM
- EP grave	- SC 500 UI/kg par 24 h en 2 ou 3 injections par jour	- Plaquettes : 2 fois par semaine pendant les 3 premières semaines	- SC même protocole que les HBPM	
HNF IV ou SC si :	dose à adapter en fonction du TCA ou du dosage d'anti-Xa			
- Clairance créatinine ≤ 30 ml/min				
Compression veineuse	Classe 3 si TV membre inférieur		2 ans	2 ans
Danaparoïde				
Fondaparinux				
- si ATCD de TIH ou allergie aux héparines				
Thrombolytique				
à discuter au cas pas cas si EP grave				
Concentrés d'AT	40 à 50 UI/kg selon l'évolution clinique et biologique	- taux d'AT > 70%		
à discuter si déficit congénital en AT				
Aspirine	À arrêter si HBPM ou HNF à dose curative			
- non administrée pour Tt de thrombose veineuse				
Non recommandés				
- AVK				
- Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban,....				