

HYPERSTIMULATION OVARIENNE

Quelle stimulation?

DOCTEUR SILVIA ALVAREZ
PARIS

silvia.alvarez@free.fr

**QUELLE STRATEGIE AVANT
DE STIMULER?**

Quelle stratégie?

- Les « repérer »
- Les préparer
- Les traiter

- Éviter l'hyperstimulation!!!

1 - Déterminer les patientes à risque d'hyperstimulation

- **Jeunes : âge < à 30 ans** : augmentation de la densité de récepteurs aux gonadotrophines, augmentation de nombre des follicules.
- **Patientes à faible poids (BMI < à 20) et associé à une oligo-aménorrhée nutritionnelle**
- **OPK : 5 à 10 % des femmes en âge de procréer**

Les diagnostiquer :
bilan échographique
bilan biologique



anovulation

**type I : FSH
LH faibles**

**S.O.P.K. : *le*
*diagnostic***



**OPK : FSH
Normal LH
Augmentée**

COMPTAGE DES FOLLICULES : CFA

Nb total follicules antraux	REPONSE ESPEREE
< de 3	MR, cycles annulés,% faible
3 et 5	Réponse faible
6 à 7	Bonne réponse, bon taux de grossesse
8 à 15	Excellente réponse,risque d'HSO
>15	Réponse PK, Risque d'HSO

Patientes OPK

Les « préparer » à la stimulation ovarienne

Le première mesure :

1 - **Normalisation du poids** : aussi bien pour les patientes à faible poids que pour les patientes en surpoids

2 - **Augmentation de l'activité physique** : Rétablit l'ovulation et normalise l'ovaire!

Correction des facteurs en lien avec la qualité de vie

1 - Normalisation du poids : régime adapté

2 - Prise en charge du syndrome métabolique particulièrement en cas d'OPK :

- **Place de la Metformine afin d'obtenir une hémoglobine glycosylée < à 6,5%**
- **Dyslipidémie : statines en cas d'augmentation du LDL, fibrates en cas d'Hypertriglycéridémie.**
- **TA : inhibiteurs calciques**

Correction des facteurs...

- **Évaluer la qualité de vie souvent altérée : un taux de dépression plus élevée que dans la population générale**
(Barnard L. Human Reprod 2007, 22 : 2279-86)

Normalisation du poids

- **Une réduction du 5%** du poids permet de restaurer l'ovulation et la fertilité (Clark, HR 1995, 1998)
- Étude prospective d'Holman a montré que la réduction pondérale rétablit les cycles dans 80% des cas et permettait un taux de grossesse de 29%:
- Concept de « fertility training » : suivi et « coaching »

Le traitement de choix (hors FIV)

CITRATE DE CLOMIFENE

- 1) Accélération de la pulsatilité du GnRH
(mécanismes incertains)
- 2) Effet direct sur l'hypophyse?

L'administration du CC produit :

- Élévation rapide de FSH
- Montée de Inhibine B et diminution de la FSH avant le 5^{ème} jour de traitement
- Élévation de la sécrétion de LH (effet délétère)
- *Demie -vie longue : 5 à 7 jours et de semaines...*
- *Diminution de l'épaisseur endométriale*
- *Altération de la glaire?*

THERAPEUTIQUES NOUVELLES

- **Molécules insulino-sensibilisantes** : la metformine : OPK obèses et non obèses.
- **Inhibiteurs de l'aromatase** : létrozole-
anastrozole-exemestane.

Action de la metformine

- La **metformine** diminue les taux d'insuline à jeun et réduit l'hyperandrogénie ovarienne avec une normalisation de l'ovulation
- **Traitement de l'hyper-insulinisme** lié à l'OPK...

Metformine et les questions...

- **Simple adjuvant** qui permet d'optimaliser d'autres thérapeutiques : clomifène, FSH recombinante ou urinaire, drilling?
- **Ou traitement de première intention?**
- **Est-elle efficace après la correction du poids...**

METFORMINE

- **Prétraitement et pendant la stimulation** : SOPK obèses et poids normal (Palomba, JCEM, 2005).

Normalise l'ovulation : seule ou en association avec clomifène

- **Hors FIV : EFFICACITE (Lord, Normann 2003)**

- Taux ovulation augmenté
- Sensibilité aux inducteurs d'ovulation (réduction de l'hypérandrogénie)
- Diminution de la croissance folliculaire (Stadmauer, Wong; 2002), **diminution d'HSO**

Metformine

● Les études

Vélasquez en 1994:

26 patientes obèses, 1,5 de Metformine pendant 8 semaines: 3 grossesse/26

Nestler en 1998 : Etude contrôlée, chez 61 obèses « modérées », 5 semaines avec metformin seule et 5 semaines Metformine + 50 mg CC pendant 5 jours

x 8 Taux d'ovulation avec metformine seule

X 10 Taux d'ovulation plus metformine + CC

D'autres études : pas de bénéfices :

* Ng et coll. (2001) pas différence entre metformine et placebo.

* Crave et coll. ne montre pas d'effet sur le poids par rapport au régime

* Acbay et coll.; pas d'effet sur le taux d'insuline et les androgènes

* Ehrmann et coll., pas d'effet sur la morbidité lié aux OPK

Publications : hors FIV

- **Drilling vs Metformine (850x2) :**

- Taux d'ovulation identique
- Taux de grossesse supérieure avec Metformine

(Palomba, JCEM, 2004 et 2005)

- **Clomifène vs Metformine :**

- Taux d'ovulation identique mais...
- Taux de grossesse évolutive supérieure avec metformine :
- 15 vs 7%
- À six mois 69 vs 34%

Metformine et grossesse

- Boomsma Human Reprod Update, 12 (2006)
- Méta analyse:
- Diminution significative des complications précoces : FCS et obstétricales qui sont augmentés chez les OPK : DBT, HTA, Pré éclampsie, prématurité, diminution de la mortalité périnatale.

AU COURS DES FIV/ICSI :

- **Stadmauer** : 60 cycles de FIV, prétraitement de 6 semaines (500x3) : effet bénéfique
- **Kyotrod** : étude randomisée (metformine vs placebo) : résultat supérieur chez OPK poids normal
- **Tang** : double placebo vs metformine, taux de grossesse supérieure à 12 semaines avec metformine (44v16%)
- **et une diminution d'HSO (3.8vs 20%)**



METFORMINE :
CONTROVERSE
ACTUELLES

Metformine...

- **La plupart des études montrent un bénéfice hors FIV/ICSI...**

Récemment l'étude de Legro (N England Journal, 356 (6), 2007) met en cause la metformine seule :

(La Metformine a été utilisée sans prétraitement)

626 patientes : 4 cp/jour Metformine vs CC 1 à 3 cp

Résultats de grossesses : après 6 mois de traitement

22.5% clomifène

7.2% metformine

26.8% clomifène+metformine

Taux ovulation : clomifène 39.5%; CC+Metformine : 46%

La normalisation du poids reste un élément essentiel.

Metformine...

Costello (Human reprod 21 (6), 2006)

Méta analyse :

- Pas de bénéfice net du taux de grossesse et naissance
- Diminution nette HSO dans les groupe associant la metformine

DEUX ETUDES RECENTES

1 - Moll (Human Reprod Update, 2007: Nov-Dec;13 527-37)

- Méta analyse :
- Pas différence dans le taux de naissance (cc vs met)
- Chez CC-r taux plus élevé avec Met+cc
- Met > au drilling
- Met+ drilling pas différence
- Co-traitement en IV pas de différence
- CONCLUSION :
- CC reste le traitement de premier « choix »
- CC-r : CC+Met choix avant drilling et FSH

- EN FIV/ICSI réduction du risque d'HYPERSTIMULATION

Deuxième étude

- Palomba (Reprod Biomed On-line 2008 Mar, 16(3) 327-35)
- Méta analyse
- Metformine efficace pour induire l'ovulation
- Supérieure au drilling
- Chez CC-r
- **Prévention du syndrome d'hyperstimulation en FIV/ICSI**

Les techniques de stimulation utilisant les gonadotrophines

Protocoles d'administration de FSH

- **CLD : Franks :**

- 75 7j : 75 14j : 112,5 21j : 150

- **Step Down : Fauser**

- 150 si foll > 10mm: 112,5 75

- **Sequential (SE) Hugues**

- 75 (6j) 112,5 (12j) 150 foll 14 : 75

Les protocoles low dose

- **Step up low dose** : pas d'augmentation si pas de follicule > 10 mm (augmentation de la moitié de la dose initiale) : diminution HSO

Notion de seuil

- **Step-down low dose** : 100 à 150 UI pendant 5 jours.

- Inconvénients : plus d'annulation des cycles dû à une croissance pluri folliculaire

Notion de l'intensité d'ouverture et fermeture de la fenêtre

Les techniques...

- Le protocole step up doit être utilisé en première intention pour déterminer le seuil individuel de FSH (follicule $>$ à 10 mm)
- Pour le 2^{ème} cycle step down avec un dose de 25 à 37,5 UI au-dessus de la dose seuil de FSH déterminée dans le cycle 1

Les protocoles de traitement en FIV/ICSI

- **AGONISTES ou ANALOGUES?**
- **Agonistes** : risque plus importante d'HSO: lié au plus nombre des follicules recrutés et à l'HCG administrée...en augmentant le VEGF
- **Méta analyse Cochrane Data base : le risque d'HSO est diminué d'un facteur 3 avec les antagonistes, mais il y aurait une diminution du taux de grossesse...**

Intérêt des antagonistes

- **Moins d'HSO**
- Peuvent être associés aux analogues pour déclencher l'ovulation
- Mais le taux de grossesses est moindre avec un déclenchement par analogue
- **Engmann (Fertil Steril janvier 2008) ne montre pas différence significative en terme d'implantation lors d'une étude randomisée prospective Antagoniste+Analogue vs Antagoniste+HCG : à condition de compléter la phase lutéale (E2 et PG)**

Les protocoles

- **Rosenwaks : (1997,2005) : « Dual suppression »**
- CO 25 jours
- 5 jours avant la fin agoniste

- **Protocole low dose FSH :**
- 46,5% des grossesses/cycle 8 HSO modérés

- **Protocole step down :**
- 150 UI maxi FSH step down précoce dès E2 à 800 et follicules > 10 mm
- Coasting dès 14 à 16 mm
- HCG 3000 UI
- Pas de transfert si taux E2 >>
- Ou transfert en Blastocyste si évolution favorable d E2 et de la patiente
- **Marci:**
- Faible dose FSH (75 à 150 UI) augmentation palier 37,5+Ago vs 225 UI :
- 38 vs 10%; pas HSO low dose et 5 HSO protocoles standard

AUTRES MOLECULES ALTERNATIVES

Apport des anti-aromatases

Les anti-aromatases/clomifène

- **Les principaux reproches faits au CC** sont liés aux effets périphériques délétères exercés sur la glaire et l'endomètre et la demie-vie longue et l'action des métabolites
- **Le décalage entre les cycles ovulatoires obtenus et le taux de grossesse évolutive...**
- **Taux de FCS élevé**
- **Devenir des enfants?**

Antiaromatases

- Anti-œstrogène d'action préférentielle centrale hypothalamo-hypophysaire
- **Demie-vie courte**
- **Plus grande sensibilité à la FSH** des follicules sous AA, du fait de l'accumulation d'androgènes non aromatisés
- **Amélioration de la qualité endométriale**

INHIBITEURS DE L' AROMATASE

- **Letrozole : Femara**
- **Anastrozole : Arimidex**
- **Exemestane : Aromasine**

- **Utilisés dans le cancer du sein
ER+**

Doses

- **Letrozole 2,5 2 comprimés de J3 à J7**
Ou J2 à J6

Anastrozole 1 mg

Bibliographie

- **Al-Fozan Fertile Steril 2004 : Etude randomisée letrozole Vs CC**
- **Mitwally, Casper AA en stimulation ovarienne Semin Reprod 2004, 22 61-78**
- **Mitwally, Casper, Fert Steril 2001**
- **Healy letrozole et IU Fertile Steril 2003**
- **Ryan J Reprod Med 2005**
- **Mitwally, Casper Human Reprod 2003**
- **Fisher : Etude randomisée CC/AA Fertile Steril 2002**
- **Al Omari: Comparaison deux AA 2004**
- **Mitwally, Casper AA 2204**
- **Okteky, Rosenwaks: congélation des embryons dans le cancer du sein;**
- **Nolvadex vs letrozole, 2005**
- **Casper, 2006: Devenir des enfants après CC/AA**
- **Sipe, Dec 2006 comparaison AA/cc au niveau de l'endomètre**

INTERET DES AA

- **Diminution du risque de HS (diminution du nombre des follicules chez OPK et E2)**
- **Diminution de FSH utilisée**
- **Amélioration de taux de grossesse évolutive**
- **Pas d'effet délétère sur l'endomètre**

Inconvénients

- **Pas d'AMM**
- **Lettre Laboratoire...**
- **Courtes séries**
- **Devenir des enfants?**

ETUDE CASPER

- Étude rétrospective
- **911 enfants**
- Comparaison CC/AA (letrozole) :
- Anomalies chromosomiques 3% vs 2.4%
- **Défaut ventriculaires 1% vs 0.2%**
- **Anomalies conge cardiaques 1.8% vs 0.2%**

Conclusions AA

- *Molécules intéressantes :*
- **Séries courtes**
- **Diminution du risque des HS**
- **Amélioration taux grossesse évolutive...**
- **Diminution de coûts**
- **Diminution des gonadotrophines...**
- **Utilisation dans le CA du sein traitée...**
- **Devenir des enfants...**

**Patientes ayant eu des troubles
alimentaires et déficitaires en LH**

Prise en charge

- Normalisation du poids et prise en charge psychologique
- Hors FIV : Pompe LH RH
- FSH/LH; HMG
- En FIV/ICSI :
- Analogue à faible dose dans le cycle précédent (Balasch, Cabrera)+hMG

CONCLUSIONS

EN PMA

- Les protocoles antagonistes sont à revaloriser en association aux analogues pour déclencher à condition de compléter la phase lutéale autrement
- L'induction par FSH garde sa place lors d'une stimulation **step up low dose** ou **step down low dose** à condition de repérer au préalable le seuil de FSH

Nouvelle dimension du traitement des OPK

Changement du style de vie :

régime hypocalorique, pratique du sport

Induction : CC

CC-r : CC+ Metformine

En cas de syndrome métabolique :

Le traitement de l'hyperinsulinisme : Les biguanides avec la Metformine

En cas de PMA utilisation de la metformine en co-traitement pour réduire l'HSO

CONCLUSIONS

- **Afin d'éviter l'HSO il faut repérer les femmes à risque**
- **Le syndrome des OPK** constitue le facteur majeur de risque d'HSO mais pas seulement : le bilan échographique en phase folliculaire avec CFA reste capital afin d'adapter les traitements et les doses en stimulation ovarienne

Afin d'éviter la complication iatrogène :

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne