



L'INSUFFISANCE OVARIENNE DEBUTANTE: Quels protocoles ?

**Ph. Merviel, E. Lourdel, V. Boulard, R.
Cabry, C. Claeys, M.F. Olieric, P. Sanguinet,
F. Brasseur, I. Henri, H. Copin**

Centre d'AMP – CHU Amiens

Définitions

- **Insuffisance ovarienne débutante ou occulte**
 - IO débutante: avec anomalies biologiques
 - IO occulte: sans anomalie, révélée au cours d'une stimulation ovarienne
- Insuffisance ovarienne prématurée: « Ménopause précoce ». *GBP: pas de stimulation ovarienne*
- Age de la ménopause: 49 ans / 1^{ère} grossesse: 29
- 10% ménopausées avant 45 ans, 1% avant 40 et 0,1% avant 30 ans

Critères de mauvaises réponses

- Nombre de follicules matures: < 2, 3, 4, 5
- FSH de base (UI/l): > 6,5, 9, 12, 15
- E2 à J5 (pg/ml): < 100, 300, 400, 500, 660
- Age > 40 ans
- Dose quotidienne de gonadotrophines > 300 UI
- Durée de la stimulation
- Nombre d'ovocytes récupérés: ≤ 3 , 4, <6

Problèmes de définition ...

Protocoles Mauvaises Répondeuses

- Cycles naturels ou semi-naturels
- Augmentation des doses de gonadotrophines
- Citrate de clomiphène et anti-aromatases
- Agonistes long, court, stop, micro-doses
- Antagonistes
- Aspirine, donneurs de NO, LH recombinante, GH
- Androgènes
- DON D'OVOCYTES, D'EMBRYONS, ADOPTION

Cycles (semi)-naturels

Morgia (FS 2004): 114 cycles naturels vs 101 agoniste GnRH microdose court + FSH 600 UI (129 femmes qui avaient eu un premier cycle avec MR)

	Cycle naturel	Agoniste
Nbre femmes	59	70
Cycles avec ovocytes %	77,2	82,2
FSH administrée UI	-	5418 (2880)
E2 JhCG pg/ml	-	1433 (689)
Embryons transférés	1	1,8 (0,4)
Taux implantation %	14,9	5,5
FCS %	28,5	14,3

Castelo-Branco (JGOBR 2004): 66 femmes: 47 MR (< 4 foll) et 19 MI (> 10 ε). Follicule dominant > 12 mm et E2 > 100 pg/ml: antagoniste GnRH MD (27) et SD (92) + hMG 150 UI. ICSI ou FIV, Hatching systématique. Programme de 3 cycles

	MR	MI
Cycles débutés	96	37
Annulations	12+6	3+4
Taux ponction %	81,2	81,1
Nbre ovocytes récupérés	59	24
Nbre d'embryons	43	17
TG/transfert %	27,9	29,4

Weghofer (FS 2004): Semi-naturel (FSH 75 UI/j et cetrorélix 0,25 dès F > 13 mm) vs agoniste long: **10% de G, mais 18% d'abandon avec cycle semi-naturel vs 1%**

Popovic-Todorovic: dose de départ de FSH

Nombre Foll < 10 mm	< 15	90 UI
	15-25	60 UI
	> 25	50 UI
Volume ovarien	< 9 ml	90 UI
	9-13 ml	60 UI
	> 13 ml	50 UI
Score Doppler ovarien* (1 à 3 pour chaque ov)	2 et 3	30 UI
	4	20 UI
	5	10 UI
Age*	> 35 ans	20 UI
	30-35 ans	10 UI
Tabagisme*	> 10	20 UI
	< 10	10 UI

* Si score Doppler: 6; âge < 30 ans et non fumeuse = 0 UI

Augmentation des doses de FSH ?

Khalaf, 2002: Randomisée, 1ère tentative, FSH normale, agoniste long + 225 UI si < 35 ans et 300 UI si > 35 ans. Groupe A: E2 < 100 pg/ml à J6 et augmentation à 450 UI/j; groupe B: E2 > 100 pg/ml à J6, dose constante

	A	B	p
Nbre	193	403	
Age femme	34,2+/-0,2	33,9+/-0,2	
Ampoules	59,5+/-1	36,2+/-2,1	< 0,0001
Durée	12,2+/-0,1	10,8+/-0,1	< 0,001
E2 à J10	592+/-40,2	1737+/-74	< 0,0001
Annulations	31,1%	9%	< 0,0001
Ovo recueillis	5,8+/-0,3	8,9+/-0,3	< 0,001
TF	48%	57%	< 0,001
TG/cycle	8,3%	23,4%	< 0,01

Protocole Step-down

Cedrin Durnerin (FS 2000): Agonistes 0,1-0,025 / FSH 450 UI vs 450 – 300
(> 200 pg/ml) – 150 UI (> 2 foll > 12 mm)

	Step-down (34)	FSH fixe (39)
*: p < 0,05		
Nbre amp.	39,2 (1,6)	59,4 (1,2)*
Durée stim.	11,7 (0,2)	13 (0,2)*
E2 pg/ml	1468 (138)	1507 (135)
Ovocytes rec.	6,4 (0,6)	6,3 (0,6)
Embryons obt.	3,2 (0,5)	2,9 (0,3)
TG/t %	10,7	12,9
FCS	-	1

EN CONCLUSION

- L'important est la dose de départ: pas > 450 UI/j (Land, Karande)
- Il ne sert à rien d'augmenter les doses en cours de stimulation
- Intérêt du step-down, même en cas de MR ?

Analogues de la GnRH: Quel protocole ?

- Protocole agoniste long fixe, low-dose, variable ou discontinu
- Protocole agoniste court flare-up fixe, low-dose ou variable
- Protocole antagoniste fixe ou variable
- Prétraitement par oestro-progestatifs, progestatifs, oestrogènes
- Traitements adjuvants



De quelle IO parle-t-on ? : le cas des protocoles « stop » agonistes de la GnRH

- Faber FS 1998: 224 cycles, FSH > 9 ou ATCD MR, agoniste 1/2 dose en phase lutéale, 450 UI FSH (189) ou FSH 300 UI et hMG 150 UI (35)
28 cas (12,5%) d'annulation (< 3 follicules le jour de l'hCG)

	Total	FSH	FSH/hMG
Age femme	36,7+/- 3,6	36,3	36,6
E2 hCG	1269+/-780	1298	1440
Ovocytes (matures)	11,1+/-7,4 (9,8)	9,4	9,6
Embryons transférés	4,1+/-1,3	4,3	4,4
Gross clin/t	32%	31	30

- Dirnfeld, FS 1999: Etude randomisée, ATCD MR (< 4), agoniste long stoppé à la désensibilisation vs laissé jusqu'à HCG, FSH ou HMG 225 à 375 UI (*: p < 0,05)

	Stop (40)	Control (38)
Age femme	33,4+/-0,84	33,5+/-0,88
E2 hCG	3327+/-371	3496+/-375
Annulations	9 (22,5%)	2 (5%) *
Ovocytes	6,4+/-0,6	7,7+/-1
Embryons transférés	2,36+/-0,4	2,18+/-0,4
Gross clin/t	11,1%	10,3%

En comparaison cycle stop avec cycle antérieur: 7,6 ovocytes vs 4 (p < 0,01)

Divergence des résultats ...

- **Barri (2000)**: Randomisée, 798 cycles, agoniste long vs agoniste court vs long stoppé à la désensibilisation, FSH ou hMG. (*Dexeus Institut Barcelone*)

	Long	Court	Stop	CN
Nbre	524	214	60	46
Age femme	34,8+/-4,2*	37,5+/-4,8	38,2+/-6,7	40,8
Annulations	8,2%*	17,3%	23,3%	38,5%
Ovocytes	13,6+/-7,4*	6,1+/-4,2	7,6+/-4,4	1,2
Embryons transf	2,8+/-0,7*	2,2+/-1	3+/-1,1	1
Gross/t	48,3%*	32,7%	38,4%	19%

- **Deti (2005)**: Rétrospective, A (stop, agoniste ½ dose en phase lutéale), B (court, agoniste microdose 20 µg), C (court, agoniste 1 mg-3 j puis ¼ dose)

	Stop (10)	Court micro (15)	Court diminué (36)
Age femme	35,5+/-1	37,5+/-1	37,3+/-0,5
E2 hCG	1888+/-385	1701+/-238	1689+/-143
Ovocytes récupérés	10,8+/-2,1	7,8+/-1	7,4+/-0,7
Embryons transférés	2,4+/-0,5	2,7+/-0,3	2,4+/-0,2
Gross clin/t %	20	50	28

Agonistes ou Antagonistes ?

Agoniste

Antagoniste

Akman, 2001, 48

Idem / Ag C

Fasouliotis, 2003, 53

Sup / Ag C

Copperman, 2003, 1773

Idem / Ag C

Sup / Ag L

Malmusi, 2005, 55

Ag C > Ant

Mohamed, 2005, 134

Idem / Ag C

Cheung, 2005, 66

Idem / Ag L

Marci, 2005, 60

Sup / Ag L

Brook, 2006, 31

Idem / Ag L



Quel traitement adjuvant ?

Agoniste

Antagoniste

GH

0

FSH phase lutéale

0

Oestradiol Ph Lutéale

0

Cetrorelix Ph Lutéale

> TG / Ag L

Clomiphène

< annulations

> TG/ Ag L

Letrozole

Sup / CO-Ag C

LHr

0

0

Aspirine

0

L-Arginine

> TG

En conclusion pour les analogues de la GnRH

- Diminution des doses en protocole agoniste long (low-doses)
- Intérêt d'un prétraitement par OP en protocole court low doses d'agoniste
- Protocole antagoniste équivalent au protocole agoniste court low-dose (3 études) et supérieur au protocole agoniste long (2 études)
- Intérêt du CC (letrozole) ou d'une lutéolyse en phase lutéale précédente

Toner, Fertil Steril 2003

- FSH: Quantité d'ovocytes
- Âge: Qualité des ovocytes

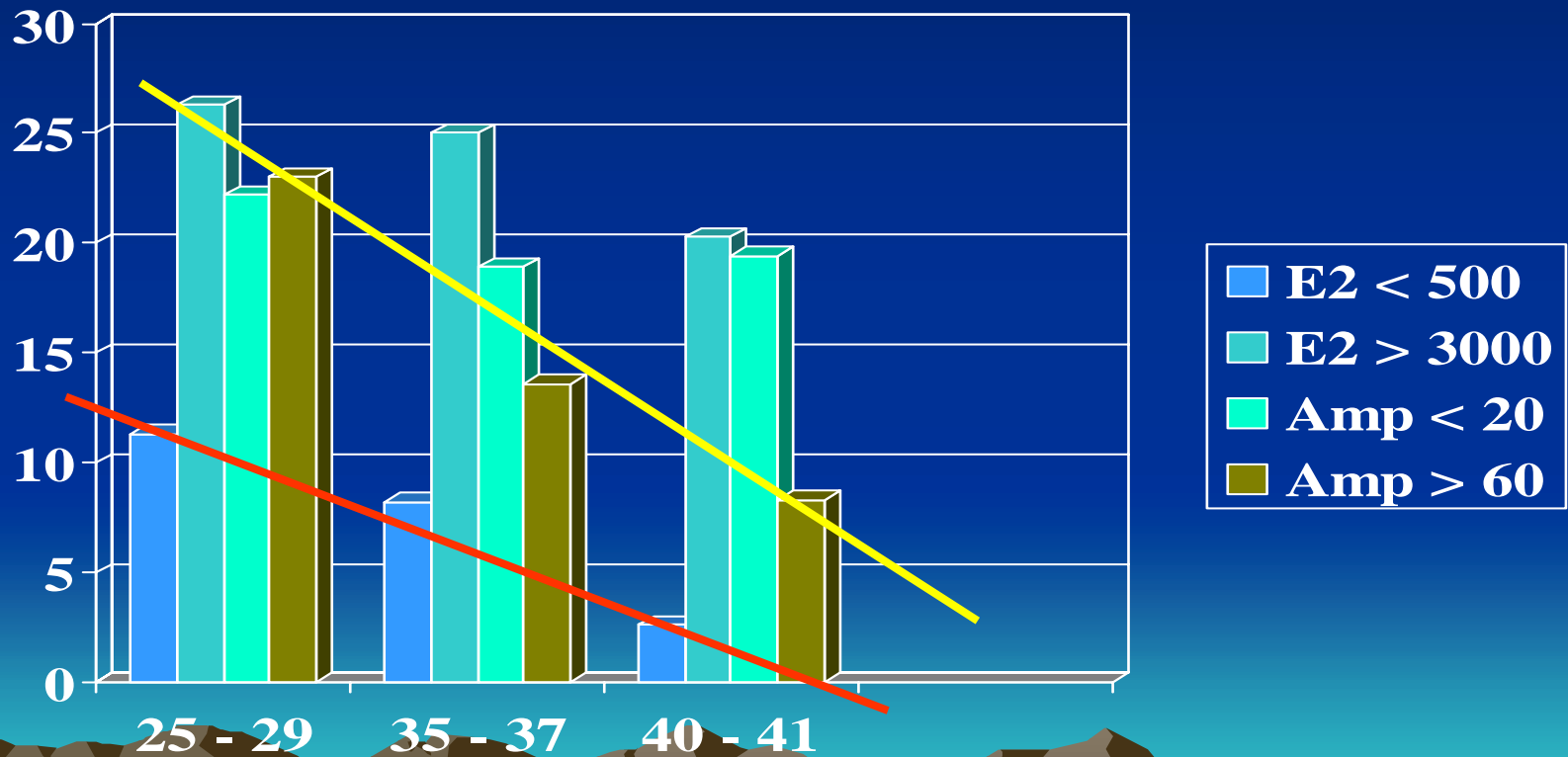
Galey-Fontaine (*Reprod Biomed Online* 2005): FSH normale; TG chez les mauvaises répondeuses < 36 ans: 23,8% / ≥ 36 ans: 6,5% ($p < 0,05$)

Nos résultats (+/- 35 ans; +/- FSH > 9,5)

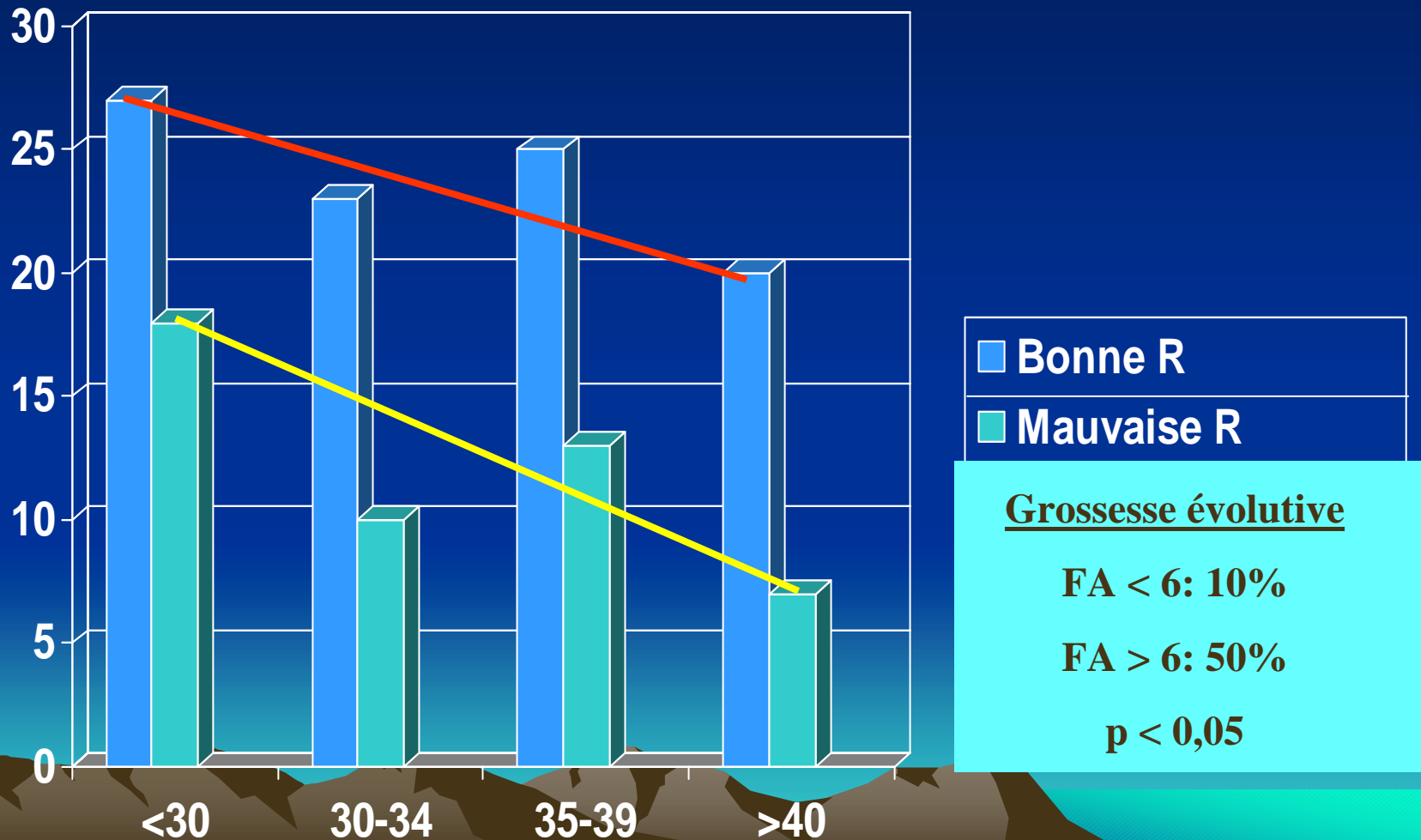
Amiens 2004-2007 (1671 ponctions)

Age femme	30 +/- 10,7	31 +/- 9,9	38,6 +/- 4,7	39,1 +/- 5,4
FSH basal	6,4 +/- 2,2	11,8 +/- 4,4	7 +/- 3	12,1 +/- 2,7
N ponctions	1004 (60)	137 (8,2)	427 (25,5)	103 (6,3)
Dose FSH tot	2324 +/- 1414	3757 +/- 302*	3352 +/- 249	4834 +/- 279*
Durée stim	12,5 +/- 2,5	11,9 +/- 0,8	11 +/- 0,5	12,6 +/- 0,6
E2 j hCG	2490 +/- 1276	2153 +/- 1220	2309 +/- 1547	1606 +/- 980
Ovocytes/p	11 +/- 3,4	8,3 +/- 3,3*	9 +/- 3,1	5,4 +/- 1,7*
Embryons tot	5,2 +/- 1,5	4,2 +/- 1,6*	4,3 +/- 1,5	2,8 +/- 0,8*
% A + B	68	70,6	66,7	65,1
N transferts	903 (89,9/p)	111 (81)	370 (86,6)	79 (76,6)
Emb remplacé/t	1,8 +/- 0,6	1,6 +/- 0,9*	1,9 +/- 1	1,5 +/- 1,1
TG Evol/t	27,8	27,9	20	16,4

Taux de grossesses cliniques par ponction selon l'âge et la réponse à la stimulation et le nombre d'ampoules consommées



Effet de l'âge et du type de réponse avec les antagonistes de la GnRH (Copperman FS 2003)



Notre protocole « Mauvaise Répondeuse »

*: $p < 0,05$

Amiens – Tenon [Surrey, 1998]

	Agoniste long	CO/DT _{1/4}	Antagoniste**
N	339	310	172
Dose FSH UI	4065 (1684)	5773 (2005)*	2216
Durée stim j	11,6 (2,1)	13,3 (2,3)*	11,2
Abandons %	16,7	7,9*	50
Nbre ovocytes	3,8 (2,8)	6,0 (4,1)*	4,4
Taux fécliv %	54,3	58,9	50
Nbre Embryons T	1,4	2,0*	2,2
Taux G clin/t %	6,6	17,2*	-
Taux G évol/t %	3,8	15,9*	14

** : Protocole CC 100-rFSH 150 ou 225-Cetrotide 3mg variable (foll à 14 mm) (P. Barrière, Nantes)

Insuffisance ovarienne occulte

Insuffisance ovarienne débutante

Protocole agoniste de la GnRH long 0,1 mg/j, puis 0,05 mg/j + FSH 300-375 UI/j

Protocole agoniste de la GnRH court 0,025 mg/j + FSH 450 UI/j avec pré-traitement par un oestro-progestatif

Protocole antagoniste e la GnRH 0,25 mg/j flexible + FSH 450 UI/j

Cycles semi-naturels

Don d'ovocytes (si < 43 ans)

Adoption

Deuil



La fonction ovarienne ne fait pas tout ...

age	réserve ovarienne		rang de tentative		indications	utérus	RR		
	RR	RR		RR					
<30	1,03	très faible	0,3	1	1,07	tubaires	0,96	Myome non opéré	0,8
30-34	1	faible	0,6	2	1	endométriose	1,03	myomes opérés	0,9
35-37	0,84	médiocre	0,85	3	0,89	ovulatoire	1,05	petite synéchie	0,9
38-39	0,62	bonne	1	4	0,82	idiopathique	0,96	synéchie majeure	0,5
40-41	0,47	très bonne	1,05	5	0,78	masculine c	1,12	Utérus DES	0,6
42 et +	0,24			6 et +	0,65	multiple H+F	0,88	utérus unicorne	0,6
						multiple F	0,78	utérus cloisonné	0,8
Ne pas poursuivre									

- Quand le couple verbalise (ou pas) son désir d'arrêter (effets secondaires affectifs, laisser le temps nécessaire entre les tentatives, ... mais pas trop)
- Quand d'autres facteurs péjoratifs existent (utérus)

Merci ...