



GYNAIX OPTIS

Samedi 18 janvier 2020

MAISON MÉDITERRANÉENNE DES SCIENCES
DE L'HOMME - AIX-EN-PROVENCE

Comment optimiser les chances de grossesse en AMP dans les insuffisances ovariennes ?

Marine BOULLIER

Unité de Fertilité et de Procréation Médicalement Assistée du Pays d'Aix

Centre Hospitalier du Pays d'Aix



- **INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE**

Aménorrhée de plus de 4 mois avant 40 ans

FSH > 40 sur 2 prélèvements

- Idiopathique 80 % des cas
 - Causes génétiques = turner , X-fragile , etc...
 - Maladies auto-immunes
 - Virales
 - Iatrogènes = radiothérapie, chimiothérapie
- Fertilité spontanée n'est pas nulle
-  indication de DON OVOCYTES

« **Les mauvaises répondeuses** »

- 10 à 24% des patientes
- Augmentation de âge
- Chances de grossesses aléatoires et faibles
- 1983 = première description

ESHRE 2011 = Critères de Bologne
ESHRE working groupe :consensus on the définition
of « poor responders »to ovarian stimulation for in
vitro fertilization the Bologna criteria

Les Critères de Bologne

- Risque de réserve ovarienne faible si au moins de 2 critères
 - Age > 40 ans ou autre FDR de baisse de réserve ovarienne
 - ATCD de réponse faible à une stimulation (cycle d'annulation ou moins de 3 follicules recueillis après protocole standard)
 - Tests de réserve ovarienne anormaux
 - **CFA < 5-7 FA ou AMH < 0,5-1,1 ng/ml**
- Ou 2 ATCD de mauvaise réponse sur 2 cycles en l'absence d'autre critères (âge ou marqueurs anormaux)



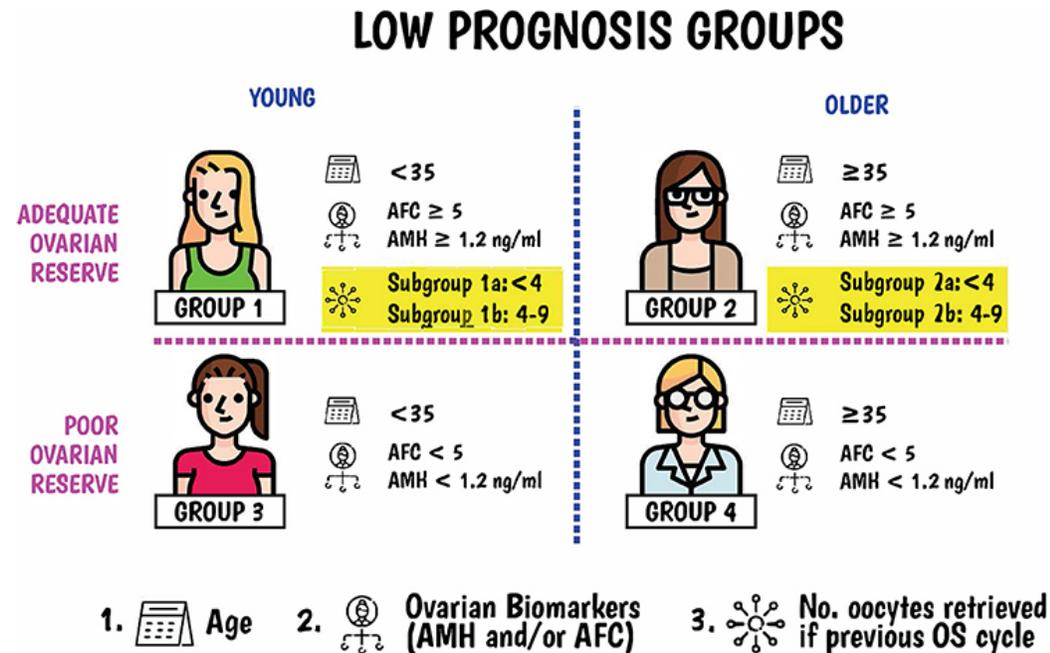
faibles taux de naissance de naissances vivantes
2014 Polyzos 5,5 % – La Marca 2015 7,4 %

Les Critères de Bologne = limites

- Quantité +++
- Qualité (taux embryons euploïdes , <35 ans)
- 2011 à 2017 : 23 études utilisant les critères de Bologne
- Effectifs insuffisants sauf pour 2 études

Classification POSEIDON (2016)

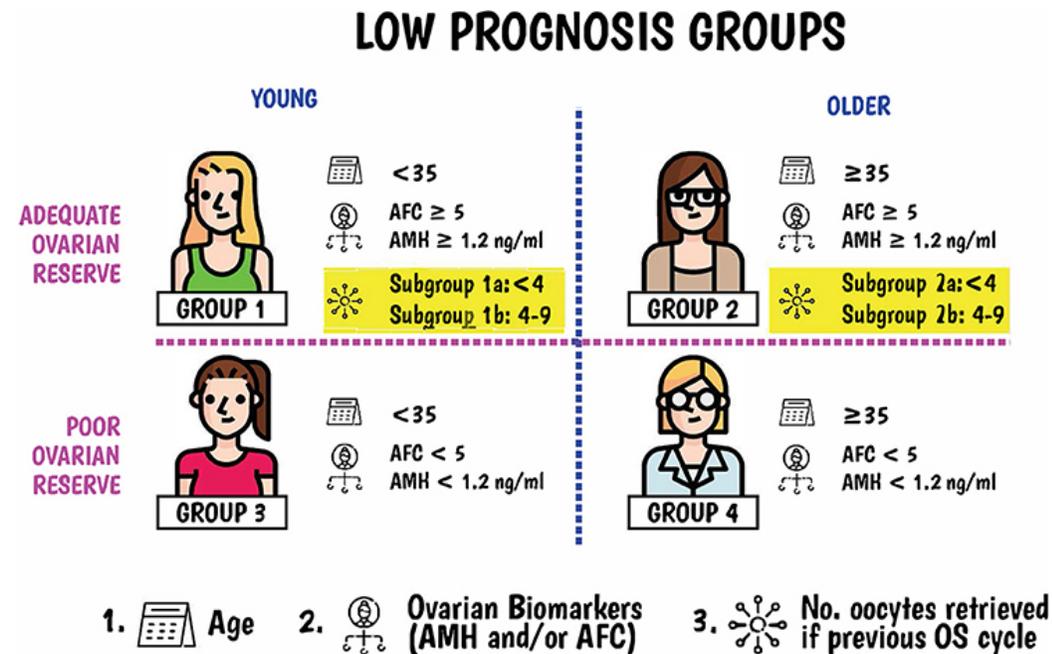
Patient-Oriented Stratégies Encompassing Individualized Oocyte Number



- % de blastocystes aneuploïdes varie en fonction de âge
 - <35 ans 40 %
 - 35-39 ans 50 %
 - 40-42 ans 70 %
 - > 42 ans 85 %
- Nombre d'ovocytes nécessaires pour obtenir 1 embryon euploïde
 - <35 ans = 8 ovocytes
 - 35-39 ans = 11 ovocytes
 - 40-42 ans = 17 ovocytes

Classification POSEIDON (2016)

Patient-Oriented Stratégies Encompassing Individualized Oocyte Number



Quels protocoles ?

- Protocoles antagonistes de GnRH
 - Protocoles longs avec agonistes de la GnRH
 - Protocoles courts avec agoniste de la GnRH
 - 52 % des équipes utilisent le protocole antagoniste (IVF survey)
- En faveur du protocole long avec agoniste
- Moindre taux d'annulation
 - Plus ovocytes (On estime que le recueil d'un ovocyte supplémentaire augmente de 5 % les taux de grossesse en FIV .De Geiter 2015)
 - Plus d'embryons

 Pas de différence sur les taux de grossesse

- *Vollenhoven and Al, is there an idéal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age ? Assist Reprod genet 2008*
- *Merviel and al , comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders : effect on implantation rate and ongoing pregnancy. Reprod health 2015.*

Quelles Gonadotrophines ?

FSH recombinante

hMG

– En faveur de hMG:

- augmentation du nombre d'embryon de type 1
- Diminution du nombre d'embryons non transférables



Pas de différence sur les taux d'implantations et de grossesse

Liu X and al , efficacy of highly purified FSH versus recombinant FSH in chinese women over 37 years undergoing assisted reproductive techniques. Int J fertil Steril 2015.

- Corifollitropine alpha

- Gonadotrophine à demi vie prolongée



**Pas d'augmentation du taux de grossesse par rapport
au rFSH , et hMG**

- *Polyzos and al , corifollitropin alfa followed by r-FSH in GnRH antagonist protocol for poor ovarian responders patients:an observational pilot study fertil steril 2013*
- *Kolibianakis and al corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI :a randomized controlled trial. Hum Reprod 2015*

Faut-il augmenter les doses de gonadotrophines ?

 Pas de bénéfice à augmenter les doses au-delà de 300 ui

- *Berkkanoglu and al What is the optimum maximal gonadotrophin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders fertil steril 2010*
- *Lefebvre and al , 450ui versus 600 ui gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders : a randomized control trial fertil steril 2015*
- *Dercourt M high doses of gonadotropins for controlled ovarian stimulation in poor responders : a case control study . Gynecol Obstet fertil 2016*

Faut-il ajouter de la LH ?

Palier au déficit de LH secondaire au blocage par les agonistes

❑ *Essai randomisé sur 939 patientes POR (ESHRE)*

❑ *Protocole long*

❑ *300ui rFSh à 300 ui rFSH et 150ui de r LH*



Pas de différence significative sur les taux implantations et de naissances vivantes (10,6 % versus 11,7%)

Moins de perte de grossesse dans le groupe rFSh /rLH

Plus de naissance vivante avec rFSH/rLH dans les cas le plus sévères

Plus de naissance vivante avec rFSH dans les cas les moins sévères

*Humaidan et al , efficacy and safty of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders
Hum reprod 2017*

Pré-traitement par LH

- Etude de Ferraretti 2014
- Patiente respectant les critères de Bologne , <38 ans , après échec de 2 cycles
- Protocole long , traitement par rLH à 150 ui les 4 jours précédents l'introduction de la rFSH à 400 ui
- Augmentation significative du taux de naissance vivante: 32 % versus 5 %
- Stop prématuré après : 43 patientes

Ferraretti et al , LH pretreatment as a novel strategy for poor responders . Biomed Res Int 2014

Prétraitement par LH

- 2012-2015 : patientes <40 ans , AMH< 1,1 et atcd de mauvaise réponse (< 5 Fol)
- 57 patientes >>> 46 ponctions
- 12 grossesses
- 10 naissances vivantes
- 1 FCS et 1 grossesse biochimique
- **Taux de naissance vivante à 17,5 %**

Prétraitement par LH

- 2016-2018 : patientes <40 ans , AMH< 1,1 et atcd de mauvaise réponse (< 5 Fol)
- 144 patientes
- 20 grossesses
- 11 naissances vivantes
- Taux de grossesse = 20,8 %
- **Taux de naissance vivante à 7 %**

Prétraitement par œstradiol

Pour synchroniser la croissance des FA

Ajout d'œstradiol à la dose de 4 mg par jour en fin de phase lutéale et jusqu'au démarrage de la stimulation

 Une méta-analyse a retrouvé une augmentation des taux de grossesse (8 études, RR= 1,33 [1,02-1,27])

Reynolds et al , cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis hum reprod 2013

Utilisations des androgènes ?

- **Testostérone** (voie transdermique)

➔ Méta-analyse de 2015 a comparé l'utilisation de testostérone en prétraitement versus placebo

Augmentation du taux de grossesse clinique en faveur de la testostérone

Augmentation des chances de grossesse de 8 % à 10 à 32 %

Études biais

Nagel He et al , androgens for women undergoing assisted reproduction. Cochrane data base syst rev 2015

- **DHEA**

➔ Nagel = avec la DHEA taux de grossesse augmente de 12 % à 15 à 26 %

➔ Augmentation du taux de grossesse clinique de 15,8 % à 26,7 % (p<0,05)

Bei Xu, Effect of Dehydroepiandrosterone Administration in

Patients with Poor Ovarian Response According to the Bologna Criteria, 2014

➔ Bénéfice de DHEA sur le taux de grossesse clinique et de naissances vivantes

augmentation des taux de grossesse clinique RR=1,53 [1,25-1,81]

augmentation du taux de naissance vivante RR=1,87 [1,22-2,88]

Zhang et al DHEA treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis J Assist Reprod Genet 2016

???Effets secondaires à long terme , effets sur grossesse et fœtus , durée de traitement et dose optimale à définir???

Autres adjuvants étudiés

Inhibiteurs de aromatase

Aspirine

Corticoïdes

Myo-inositol

Hormone de Croissance

- **Cumul ovocytaire**

- Constituer un stock d'ovocytes vitrifiés et réaliser la fécondation une fois le nombre satisfaisants d'ovocytes obtenus
- Augmentation du nombre de grossesse dans le groupe cumul / ovocytes frais
- 36,4 % versus 23,7%

Cobo et al accumulation of oocytes : a new strategy for managing low responder patient Reprod Biomed Online 2012

Double stimulation au cours du même cycle = DUO-STIM

- Fondé sur la théorie des vagues folliculaires successives : 2 cohortes recrutées au cours du même cycle
- Les ovocytes issus de cette deuxième vague sont compétents et peuvent donner des naissances vivantes.

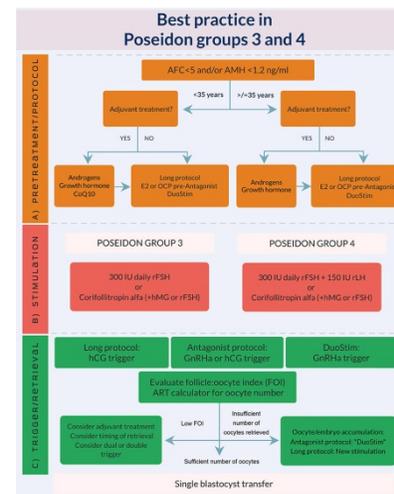
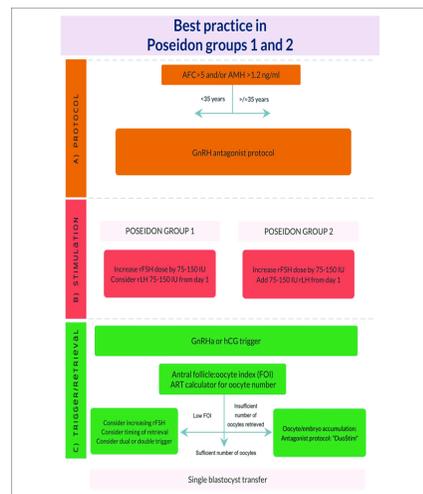
*Zhang . Luteal phase ovarian stimulation following oocyte retrieval:is it helpful for poor responders ?
Reprod biol endocrinol 2015*

- 91 patientes , augmentation du taux de grossesse de 7 à 15 % grâce à la deuxième stimulation

Taux de grossesse pour stimulation classique = 8 %

Vaiarelli and al , luteal phase after conventional stimulation in the same ovarian cycle might improve the management of poor responder patients fulfilling the bologna criteria: a case series Fertil Steril 2019

- En conclusion
 - Prise en charge difficile
 - Manque de réponse
 - Androgènes , cumul ovocytaire , duostim
- Nouvelle classification : POSEIDON



Protocole antagoniste



Protocole long agoniste de Gn RH



Protocole court agoniste GnRH



Prétraitement par oestrogènes

