

# Stimulation en vue de FIV dans le contexte d'endométriose

FFER 2020 Clermont-Ferrand

Session GEF

Sylvie Epelboin

<https://fertilite-bichat.aphp.fr>    [sylvie.epelboin@aphp.fr](mailto:sylvie.epelboin@aphp.fr)

# Spécificité des écueils en AMP dans l'endométriose

---

- Les échecs de FIV en cas d'endométriose sont attribués à
  - La baisse de la réserve ovarienne (per se ou conséquence de chirurgie ovarienne)
  - Une mauvaise qualité embryonnaire
  - Une anomalie de réceptivité endométriale
- Crainte d'aggraver les lésions en stimulant (augmentation des symptômes, accélération de l'évolution ou de la survenue de récurrence)
- Choix du protocole conditionné par la prise en charge (traitement continu) concomitante de la douleur

# La présence d'une endométriose doit-elle changer la stratégie en AMP?

---

- FIV
  - Effet de l'endométriose sur les résultats?
  - Pré-traitement (désensibilisation prolongée?). Analogues ou oestroprogestatifs?
  - Stimulation: agonistes ou antagonistes?
- TEC

# Endométriose et succès en AMP



Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie

Volume 46, Issue 3, March 2018, Pages 338-348



C. Chauffour  , J.-L. Pouly, A.-S. Gremeau

Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge en FIV en cas d'endométriose,  
RPC Endométriose CNGOF-HAS

- L'endométriose, quel que soit le stade, n'aurait pas d'effet sur les résultats de la FIV en termes de taux de grossesse et de naissance vivante (NP3).
- Le nombre d'ovocytes recueillis semble être plus faible notamment en cas d'endométriose sévère (NP3)
- Les études sur la stimulation de l'ovulation pour FIV ne montrent pas d'aggravation des symptômes liés aux lésions d'endométriose, ni d'accélération de son évolution ou d'augmentation du taux de récurrence de la maladie (NP2). (*Coccia, 2011, Santulli, 2016*)

# Endométriose et succès en AMP?

- *Feichtinger, 2018*
- Endométriose N= 172 vs témoins N=2585
- 4598 cycles transferts frais, 3638 TEC
- **Ovarian Sensitivity Index** (OSI) calculé sur ovocytes recueillis/dose de FSH et **LBR/OPU**
- Résultats: si endométriose moins d'ovocytes, (8,47 vs 9,54  $p=0,015$ ), OSI plus bas ( $p=0,011$ )
- **Naissances cumulées par Ponction (LBR/OPU) sans différence (35,6% vs 34,7%  $p=0,83$ )**, même % de femmes ayant SET+FET (60%)
- Pas de différence selon endométrioses ou non

Although a reduced ovarian sensitivity index was demonstrated in the group of patients with endometriosis, the practice of SET and consecutive frozen embryo transfer can be encouraged in this patients group, as the cumulative live-birth rate was not reduced in patients with endometriosis.

Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2019) 36:1649–1656  
<https://doi.org/10.1007/s10815-019-01519-5>

ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES

**Endometriosis and cumulative live birth rate after fresh and frozen IVF cycles with single embryo transfer in young women: no impact beyond reduced ovarian sensitivity—a case control study**

Michael Feichtinger<sup>1,2,3,4</sup> · Emelie Nordenhök<sup>1</sup> · Jan I. Olofsson<sup>1,5</sup> · Nermin Hadziosmanovic<sup>6</sup> · Kenny A. Rodriguez-Wallberg<sup>1,4</sup>

	Model 1: crude	Model 2: age adjusted	Model 3: further adjusted for IVF/ICSI and stimulation protocol
<b>LBR per stimulation start</b>			
Fresh cycle	1.08 (0.82–1.43), $p=0.57$	1.09 (0.83–1.43) $p=0.55$	1.03 (0.78–1.36) $p=0.86$
Fresh and thawed cycles	1.08 (0.84–1.39) $p=0.55$	1.08 (0.85–1.39) $p=0.52$	1.01 (0.78–1.31) $p=0.94$
<b>LBR per OPU</b>			
Fresh cycle	1.05 (0.79–1.39) $p=0.75$	1.05 (0.80–1.39) $p=0.72$	1.03 (0.77–1.36) $p=0.86$
Fresh and thawed cycles	1.04 (0.81–1.34) $p=0.76$	1.05 (0.81–1.35) $p=0.73$	1.01 (0.78–1.31) $p=0.94$
<b>LBR per embryo transfer</b>			
Fresh cycle	1.04 (0.78–1.39) $p=0.79$	1.04 (0.78–1.39) $p=0.78$	1.01 (0.75–1.35) $p=0.96$
Fresh and thawed cycles	1.06 (0.81–1.39) $p=0.66$	1.07 (0.82–1.39) $p=0.64$	1.02 (0.78–1.34) $p=0.89$

# Pré-traitement

---

- Unanimité depuis la fin des années 90
- Quel pré-traitement?

# Désensibilisation prolongée par analogues GnRH avant stimulation?

---

- Protocole long (injection d'agoniste de la GnRH en début de cycle avant la stimulation) ou ultra-long (plusieurs injections mensuelles d'agonistes de la GnRH les 3 à 6 mois précédents la stimulation pour FIV)
- Nombreuses publications en faveur d'une désensibilisation prolongée jusqu'à il y a une douzaine d'années (*Dicker, 1990, 1992, Nakamura, 1992, Curlis, 1993, Marcus & Edwards, 1994, Ruiz Velasco, 1998, Rickes, 2002, Surrey, 2002...*)
- **Cochrane 2006** (*Sallam & al*): 3 essais contrôlés randomisés (*Rickes, 2002 ; Surrey, 2002 et Dicker, 1992*) montre un **bénéfice du protocole ultralong** avec un taux de grossesse clinique multiplié par 4 en faveur d'un blocage par **agonistes GnRH pendant 3 à 6 mois**

# Désensibilisation prolongée par analogues GnRH avant stimulation?

---

- Revue de la littérature de *Surrey, 2015*: augmentation du taux de grossesse en FIV après traitement ultra-long de 2 à 7 mois. Cependant, le bénéfice n'est pas toujours retrouvé de façon systématique.
- L'étude de *Tamura et al. 2014* confirme l'effet bénéfique du protocole UL dans les stades **III-IV**. Comparaison de 11 cycles UL vs 12 L. Le taux d'implantation et le taux de grossesse tendent à être plus élevés en cas de protocole UL (21,4 % et 27,3 % versus 8,3 % et 8,3 % respectivement)
- *Decleer et al. 2016*, étude contrôlée prospective randomisée compare l'effet d'un traitement **UL** (N=61) au **long** agoniste (N=58) sur en FIV dans l'endométriose superficielle après chirurgie. → **pas de supériorité**

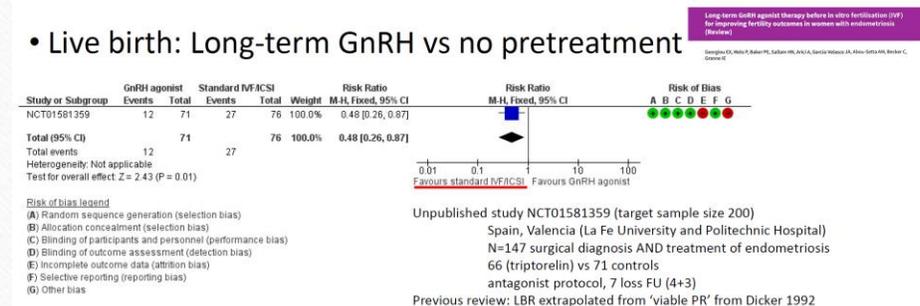
# Désensibilisation prolongée par analogues GnRH avant stimulation?

---

- Il n'y aurait pas d'effet négatif à l'utilisation prolongée d'un prétraitement par agonistes de la GnRH sur les résultats en FIV,
- mais son effet serait plutôt en faveur d'une amélioration des résultats en cas d'endométriose sévère (grade B)

# Désensibilisation prolongée par analogues GnRH avant stimulation?

- Cochrane 2019 (8 études -5 articles, 1 abstract, 2 non-publiées), N=640
- Comparaison
  - protocole ultra-long vs pas de pré-traitement
  - protocole ultra-long vs CO (de Ziegler & al 2010: bénéfique potentiel)
- **Bénéfice faible ou très faible sur LBR**



# Pré-traitement par oestro-progestatifs

---

- *De Ziegler et al. 2010*
  - utilisation prolongée de contraception OP (**6–8 semaines**) en cas d'endométriose
  - groupe sans prétraitement avec et sans endométriose.
- l'utilisation d'une contraception OP 6 à 8 semaines avant la stimulation pour FIV →
  - **résultats en AMP similaires aux patientes sans endométriose**
  - **endométrioses sans prétraitement : moins bons résultats.**
  - **Amélioration des résultats de la FIV en cas d'endométriose et ce quel que soit le stade de la maladie**

# Dienogest (Pg 4ème generation)

---

- *Barra & al, 2020*, étude du taux cumulé d'implantation et grossesse clinique > 24 SA après 1 échec de FIV
- Préparation Dienogest 2MG/J ou non
- groupe DNG N=63, témoins N=88
- Taux cumulatifs d'implantation, grossesse, naissance supérieurs significativement (39,7, 39,3, 28% vs 33,9, 18,3, 14,8%, P=0,049; 0,037; 0,043), dans le groupe DNG
- Nécessité de connaissances supplémentaires

# Protocoles agonistes ou antagonistes?

---

- **Antagonistes** versus agonistes en population générale: **reduction des risques d'HSO**
- **Protocole agoniste** classiquement recommandé en cas d'endométriose:
  - Traitement médical de l'endométriose
  - Recos reposent sur données de Cochrane ancienne (2006)

- Protocoles agonistes ou antagonistes?

- *Pabuccu, 2007*: étude comparative 124 protocoles antagonistes versus 122 protocoles agonistes pour 3 groupes (stade I-II (N=98), endométrïomes opérés (N=81), endométrïomes non opérés (N=67), stades III-IV exclus:

→ PAS DE DIFFERENCE / % GROSSESSES CLINIQUES

- *Bastu, 2014*: étude rétrospective après chirurgie d'endométrïomes (N=44 vs 42):

→ MEME % DE GROSSESSES (N ovos > en agoniste)

- *Rodriguez-Purata, 2013*: étude retrospective cas-témoins, tous stades d'endométrïose (N=1180, dont 261 antagonistes):

→ MEME % de GROSSESSES

- Protocoles agonistes ou antagonistes?

- 
- *Drakopoulos, 2018*: étude rétrospective, tous stades d'endométriose, analyse de sous-groupes, agonistes versus antagonistes: stade I-II (42 VS 75): & Stades III-IV (143 vs 126):

→ MEMES TAUX DE GROSSESSES et NAISSANCES VIVANTES

- *Ruggiero, 2012*, (N=101 stade III-IV)

→ MEME nombre d'ovocytes ponctionnés, de nombre d'embryons obtenus, de taux d'implantation et de TAUX DE GROSSESSE CLINIQUE (NP4)

- Protocoles agonistes ou antagonistes?



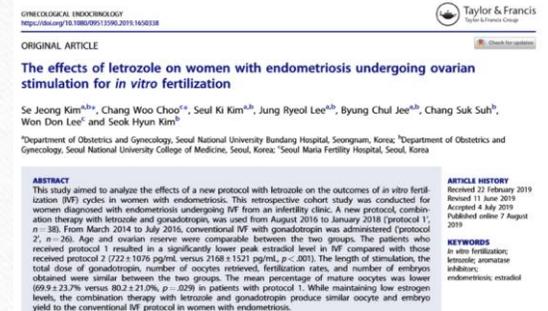
- Il n'y a pas de différence en en termes de taux de grossesse après FIV entre un protocole agoniste ou antagoniste chez les patientes présentant une endométriose (NP3).
- Les données de la littérature ne permettent pas de recommander le choix d'un protocole agoniste ou antagoniste chez les patientes atteintes d'endométriose

# Anti-aromatases, Letrozole? (taux d'E2 < favorable)

L'utilisation des anti-aromatases semble intéressante, mais les données actuelles sont encore insuffisantes pour l'utiliser en pratique courante.



- **Abu Hashim & al, 2016**, revue de la littérature: anti-aromatase + traitement agoniste permettrait d'obtenir des taux de grossesse  $>$ , mais avec des % de FCS élevés (45 % de grossesse biochimique et 22 % de fausse couche) et un taux de naissance vivante de 15 %
- **Se Jung Kim & al, 2019**
  - Etude retrospective faible effectif Letrozole+ gonadotrophines (N=38) versus Gonadotrophines (N=26)
  - Protocoles mélangés antagonistes et agonistes



# Freeze all?

## Intérêt spécifique dans l'endométriose?

---

- L'effet délétère de l'hyperstimulation sur l'endomètre serait majeur dans l'endométriose
- A l'heure actuelle aucune preuve de l'intérêt de congélation totale pour transfert différé dans l'endométriose

# TEC: Préparation par agoniste?

- 
- **Van der Houwen et al. 2014**: étude rétrospective comparant les taux de grossesse en transfert d'embryon frais et congelés en cas **d'endométriose sévère** avec ( $n = 68$ ) ou sans traitement prolongé par agoniste de la GnRH ( $n = 45$ ). :
    - Intérêt possible de l'agoniste de la GnRH avant transfert des embryons congelés en cas d'endométriose sévère
  - **Mohammed et al. 2011** étude rétrospective qui compare 415 cycles de FIV chez des patientes endométriosiques avec 6871 cycles de patientes non endométriosiques transfert frais et congelés avec des transferts avec GnRH agoniste.
    - **Taux de grossesse clinique (18,2 versus 12,7 %,  $p = 0,04$ ) et taux de naissance vivante (16,9 versus 11,9 %,  $p = 0,07$ ) supérieurs en cas d'endométriose et de transfert d'embryon congelé avec préparation de l'endomètre avec GnRH agoniste.** (pas en) transfert frais entre endométriose ou non

# TEC

---

- **Aucune recommandation sur l'utilisation de protocole agoniste** avant TEC n'est possible du fait du faible niveau de preuve (NP4). Un essai randomisé serait nécessaire pour étudier un éventuel effet bénéfique d'un prétraitement par GnRH agoniste en cas de TEC.
- *He et al.* : essai contrôlé randomisé qui compare l'utilisation d'**atosiban** (inhibiteur de l'ocytocine) avant TEC chez des patientes endométriosiques (60 patientes dans chaque groupe) → augmentation significative du taux de grossesse (58,3 vs 38 %) et du taux d'implantation (41 vs 23,4 %)
- **Type de stimulation** (cycle artificiel ni ovulatoire) ne fait pas l'objet de recommandations

# Synthèse

---

- La revue de la littérature a mis en évidence une amélioration des chances de grossesse en cas de blocage ovarien avant stimulation pour FIV par un analogue agoniste de la GnRH et par la contraception œstroprogestative,
- Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'un plus que l'autre.
- Les autres possibilités de prétraitement n'ont pas été évaluées dans l'endométriose, DNG si évaluations accrues
- Agonistes=antagonistes en-dehors de la prévention HSO, freeze-all non préconisé en systématique
- Cas particuliers non abordés: Agonistes si adénomyose, place de la chirurgie si échecs de stimulation