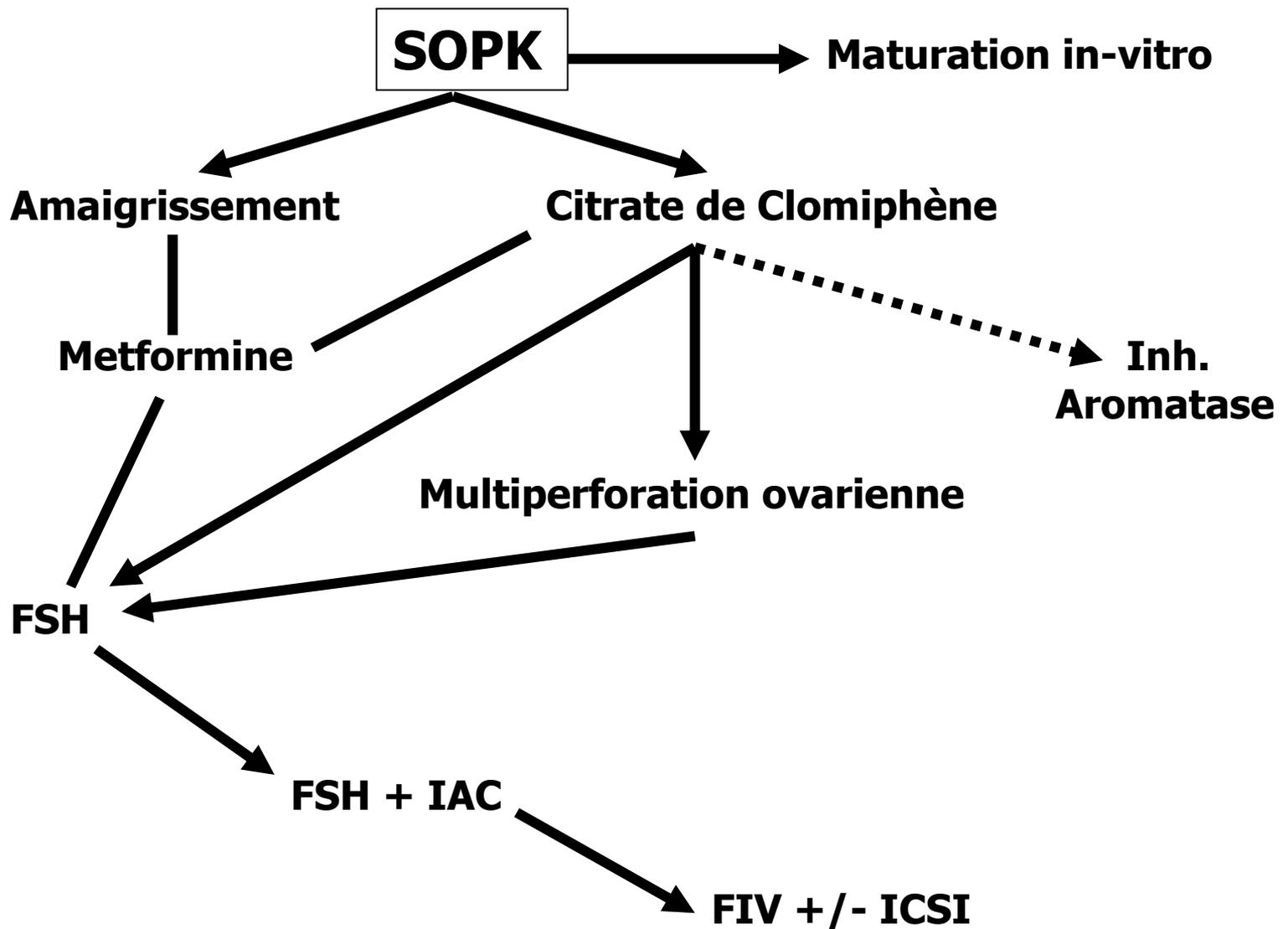


Que faire après échec du Clomid: Drilling ou gonadotrophines ?

Philippe Merviel, Marie-Thérèse Le Martelot
Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la
Reproduction
CHU Brest



Prise en charge d'un syndrome des ovaires polykystiques

AMAIGRISSEMENT DES PATIENTES

Les troubles du cycle sont % à l'obésité:

- * Δ 4 androstène dione \rightarrow oestrone (% de conversion corrélé au poids)
- * Androgènes \rightarrow diminution SHBG \rightarrow augmentation E2 et T libre
- * Sensibilité des Cs β du pancréas, persistante après l'amaigrissement

Amaigrissement 10-15% \rightarrow amélioration profil hormonal

Normaliser le poids si BMI < 20 ou > 35

Particulièrement difficile à obtenir dans le cas de OPK, mais utile avant la mise en route d'une stimulation :

- Réduire l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie,
- Augmenter la SHBG et réduire la fraction libre de la testostérone,
- Diminution I et IGF BP-1 \rightarrow diminution production ovarienne des androgènes et de la testostérone
- Augmenter le taux de grossesses évolutives sous stimulation,
- Faciliter la surveillance échographique des ovaires
- Réduire les complications de la grossesse : FCS, HTA gravidique, dystocie, hémorragie, phlébite

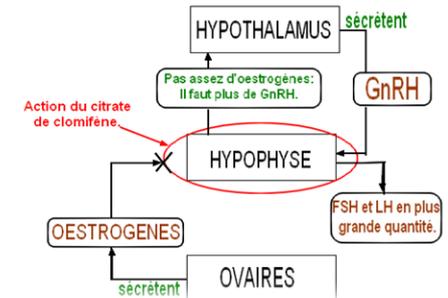
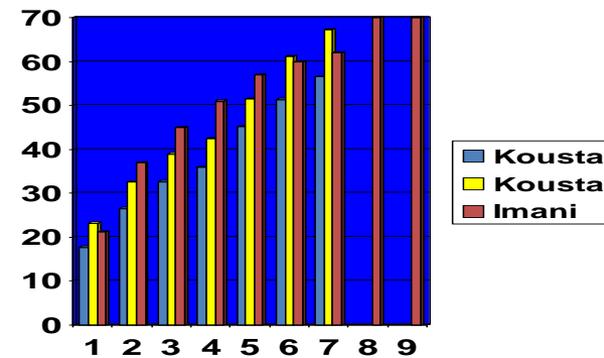
Citrate de clomiphène

Stimulation de première intention en cas de SOPK

- ovulation dans 60-80% des cas
- taux de grossesse d'environ 15-25%/cycle et 40-80% pour 6 cycles
- De 25 (1/2 cp) à 250 mg/j (obèses) pendant 5 à 10 j (début J2 à J5)
- Monitoring ++ en cas de SOPK
- 75% des grossesses sont obtenues avec des doses < 100 mg/j
- **6-10% de G multiples (x 3 si posologie de 100 mg/j) dont 7% de jumeaux**

20-25 % des patientes sont résistantes au CC

- Facteurs prédictifs d'absence d'ovulation au-delà de 150 mg /j:
 - Hyperandrogénie: Testostérone / SHBG = androgènes libres
 - Aménorrhée
 - BMI, leptine
 - Volume ovarien (stroma)
- Facteurs prédictifs d'absence de conception > 6 cycles: Si ovulation
 - Age
 - Aménorrhée



Step-up low dose vs CC

CC	rFSH
38	38
30 (79%)	35 (92%)
9 (24%)	16 (42%)
3 (33%)	5 (31%)
0	2
6 (16%)	9 (23%)

Lopes, RBM Online, 2004

	CC	rFSH
n	100	100
Ovulation	75	85
Conception	33	45
FCS	8	9
G multiple	3	2
Naissance vivante simple	22	34

Homburg, HR, 2004

CHRONIC LOW DOSE

Doses faibles de FSH de 37,5-50 UI/j pendant 14 jours puis augmentation des doses par paliers de 25 – 37,5 UI /j de 7 jours jusqu'à l'initiation d'un développement folliculaire
Dose maintenue jusqu'au déclenchement de l'ovulation

Augmentation des ovulation mono folliculaires **70%**
Taux de grossesse : **15%** par cycle

Risque HSO et grossesse multiple

7,7 % GG

1,4 % GGG

3,6 % HSO par cycle

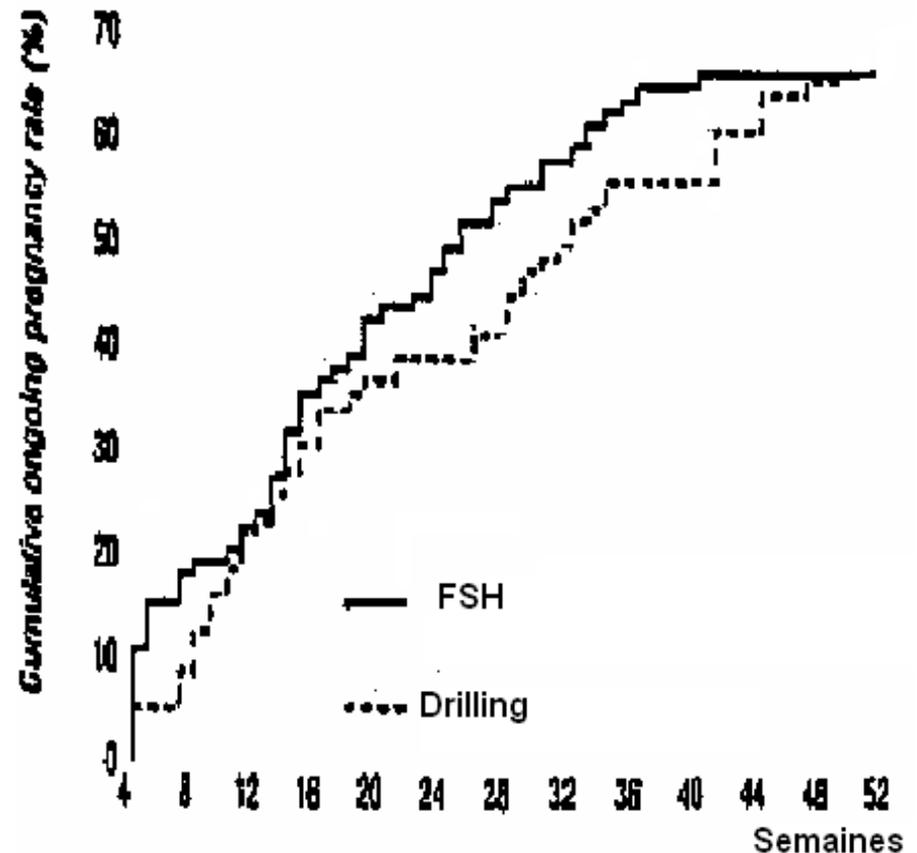
6 X moins de grossesse multiple , 10 X moins d'HSO par rapport au Protocole STEP UP



Quelle attitude en cas de résistance au CC ?

BAYRAM, BMJ 2004

- En cas de résistance au CC
 - Drilling \pm CC \pm rFSH
 - Stimulation par rFSH
- 2 stratégies équivalentes pour
 - l'induction de l'ovulation
 - le taux de grossesse évolutive
- Mais moins de grossesse multiple avec le Drilling et coût moindre.



Taux cumulé de grossesses évolutives

Multiperforation ovarienne

Option thérapeutique en cas patientes SOPK anovulatoires résistantes au CC en alternative aux gonadotrophines

1^{ère} résection cunéiforme des ovaires en 1935

Nombreuses techniques chirurgicales décrites

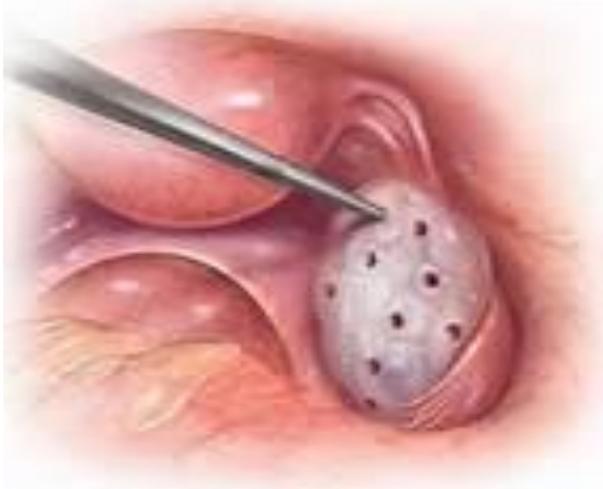
Mécanisme d'action : obscur

A 6 semaines \searrow des androgènes, \searrow des pulses de LH et \nearrow de la FSH

Modification de la sensibilité aux gonadotrophines *Shibahara FS 2006*

Peut être renouvelé si persistance du trouble ovulatoire

Série Amiens (2005-2013; n: 121): Taux de grossesse cumulée de 65 %, dont la moitié spontanées



Par Coéloscopie :

Utilisation d'une pointe mono polaire ou un laser Nd-Yag

Coagulation de 4-10 points (40 à 100 watts) à la surface de chaque ovaire avec une profondeur de 5 à 8 mm

87 % d'ovulation / 57 % Grossesse (33-80% après électrocoag, 42-57% après multiples biopsies et 0-56% après laser)

Merchant, JAAGL 2000

Par Fertiloscopie : hydrolaparoscopie transvaginale

91 % d'ovulation / 60 % Grossesse à 18 mois (dont 40% liée au Drilling) *Fernandez et al, FS 2001*

Méta-analyse de Campo, Obstet Gynecol Surv 1998

Aucune technique chirurgicale n'a fait la preuve de sa supériorité

TG après chir ovarienne en cas d'OPK: **55%**

Farquhar et al, Méta analyse 2001

Drilling ovarien par laparoscopie VS Traitement par Gonadotrophines

Taux comparables de grossesses évolutives à 12 mois

52 VS 62 % **OR 0,66 % [IC 95% 0,21-2,07]**

DRILLING OVARIEN



<u>AVANTAGES</u>	<u>INCONVENIENTS</u>
Effet à long terme	Complications peropératoires RARES
↘ risque HSO et Grossesse multiple	Complications post opératoires Adhérences péri-annexielles
Pas de surveillance	Echec du traitement
↗ sensibilité au CC et aux Gonadotrophines	Pas de cas rapporté d'insuffisance ovarienne après Drilling

En alternative aux Gonadotrophines si :

- Absence d'ovulation après 6 cycles de CC**
- Absence de grossesse malgré présence d'une ovulation sous CC**
- HSO sous Gonadotrophines**
- Exploration chirurgicale dans le cadre du bilan d'infertilité**

Fernandez, et al. RBM 2011

Table 1 Predictive factors for ovarian drilling success.

Publication	PCOS recruited (n)	Duration of follow up (months)	Evaluation criterion	Favourable elements	Unfavourable elements
Li et al. (1998) (logistic regression)	118	12	Pregnancy	Infertility < 3 years LH > 10 IU/l Diathermy > laser	
Kriplani et al. (2001, ID 186) (logistic regression)	66	54	Pregnancy	LH > 10 IU/l Infertility < 3 years	Associated tubal or masculine factors
Stegmann et al. (2003)	86	—	Pregnancy	Young age Moderate weight	Insulin resistance Surgical adhesions Insulin resistance
Dale et al. (2004) (univariate analysis)	64	12–18	Ovulation and pregnancy after LOD ± IVF		
Amer et al. (2004) (retrospective, logistic regression)	200	12	Ovulation and pregnancy	LH > 10 IU/l	BMI > 35 kg/m ² Testosterone > 4.5 nM Free androgen index > 15 Infertility > 3 years
Al-Ojaimi (2004) (univariate analysis)	181	—	Ovulation	Obesity LH and LH/FSH initially elevated Fall in LH and LH/FSH	
van Wely et al. (2005) (prospective, cohort part of an RCT, logistic regression)	83	2	Ovulation		Early menarche Low LH/FSH Moderate glycaemia
Demirturk et al. (2006) (univariate analysis)	25	—	Ovulation	Thinness	
Kato et al. (2007) (univariate analysis)	32	—	Ovulation	Testosterone > 50 ng/dl	

BMI = body mass index; LOD = laparoscopic ovarian diathermy; PCOS = polycystic ovary syndrome; RCT = randomized controlled trial.

Taux de grossesse / gonadotrophines

Table 3 Clinical pregnancy rates.

<i>Publication</i>	<i>Ovarian multiperforation</i>	<i>Gonadotrophins</i>	<i>Odds ratio (95% CI)</i>
6-Month follow-up			
Farquhar et al. (2002)	5/29	5/21	0.67 (0.17–2.68)
Kaya et al. (2005)	6/17	6/18	1.09 (0.27–4.41)
Sub-total	11/46	11/39	1.05 (0.73–1.56)
12-Month follow-up			
Bayram et al. (2004)	56/83	57/85	1.02 (0.53–1.94)
Lazovic et al. (1998)	17/29	9/28	2.99 (1.01–8.84)
Vegetti et al. (1998)	2/16	5/13	0.23 (0.04–1.46)
Sub-total	75/128	71/126	1.15 (0.69–1.93)
Total	86/174 49,4%	82/165 49,7%	1.08 (0.69–1.71)

Values are *n*/total, unless otherwise stated.

Table 4 Rate of multiple pregnancies.

<i>Publication</i>	<i>Ovarian multiperforation</i>	<i>Gonadotrophins</i>	<i>Odds ratio (95% CI)</i>
Bayram et al. (2004)	1/56	2/57	0.10 (0.01–0.79)
Farquhar et al. (2002)	0/5	0/5	0
Kaya et al. (2005)	0/6	2/6	0.14 (0.01–3.63)
Lazovic et al. (1998)	0/17	2/9	0.10 (0–2.44)
Vegetti et al. (1998)	0/2	1/5	0.43 (0.01–14.08)
Total	1/84 1,2%	7/82 8,5%	0.13 (0.03–0.52)

Values are *n*/total, unless otherwise stated.

Ovulations et grossesses

Table 5 Results reported in respect of ovulations, pregnancies and miscarriages following ovarian drilling on non-ovulating polycystic ovary syndrome patients resistant to clomiphene citrate treatment.

<i>Publication</i>	<i>Patients recruited (n)</i>	<i>Drilling technique</i>	<i>Average follow-up (months)</i>	<i>Spontaneous ovulation (%)</i>	<i>Pregnancies n (%)</i>	<i>Miscarriages (%)</i>
Daniell and Miller (1989)	85	Laser	6	71	48 (56)	17
Utsunomiya et al. (1990)	16	Multiple biopsies	ND	94	8 (50)	ND
Campo et al. (1993)	23	Multiple biopsies	ND	43	13 (56)	8
Merchant (1996)	74	Electrocoagulation	42.4	87	42 (57)	9.7
Felemban et al. (2000)	112	Electrocoagulation	24	73.2	65 (58)	7.7
Kriplani et al. (2001)	66	Electrocoagulation	54	82	36 (55)	16
Stegmann et al. (2003)	86	Electrocoagulation	ND	66	43 (50)	3.5
Fernandez et al. (2004)	80	Electrocoagulation	18.1	91	48 (60)	18
Al-Ojaimi (2004)	181	Electrocoagulation	ND	70.1	59 (32.5)	ND
Amer et al. (2004)	200	Electrocoagulation	12	57	100 (50)	9
van Wely et al. (2005)	83	Electrocoagulation	2	67.5	41 (49)	0
Api et al. (2005)	45	Electrocoagulation	29.73	93.3	29 (64.4)	ND
Marianowski et al. (2006)	135	Electrocoagulation	12	74.8	27 (20)	ND
Kato et al. (2007)	32	Electrocoagulation	ND	78.1	17 (53.1)	27.8

ND = not determined.

Adhérences post-drilling

Tableau 10. Adhésion post-opératoire après LOD (laparoscopic ovarian drilling).

Auteurs, année	année	Type de « drilling »	SOPK inclus dans la série (n)	Deuxièmes looks réalisés (n)	Adhérence (%)	Grossesse spontanée (%)
Portuondo <i>et al.</i> , 1984 (61)	1984	Biopsies multiples	24	24	0	54
Daniell et Miller, 1989 (40)	1989	Laser	85	8	0	56
Corson et Grochmal, 1990 (63)	1990	Laser	?	30	3	?
Keckstein <i>et al.</i> , 1990 (64)	1990	Laser	30	11	3	37
Weise <i>et al.</i> , 1991 (65)	1991	Électro coagulation	39	10	70	59
Dabirashrafi <i>et al.</i> , 1991 (66)	1991	Électro coagulation*	31	22	18	?
Gurgan <i>et al.</i> , 1992 (62)	1992	Laser	40	20	68	50
Armar et Lachelin, 1993 (67)	1993	Electro coagulation	50	9	0	44
Greenblatt et Casper, 1993 (60)	1993	Electro coagulation	8	8	100	88
Naether, 1995 (68)	1995	Électro coagulation	215	78	15,4	?
Saravelos et Li, 1996 (69)	1996	Électro coagulation	21**	21	10	30
Merchant, 1996 (10)	1996	Électro coagulation	74	20	10	57
Felemban <i>et al.</i> , 2000 (43)	2000	Électro coagulation	112	15	27	58

Pouly et al, GOF 2013

Drilling par fertiloscopie

- Taux d'ovulation post-drilling: **62%**
- 31% de G spontanées
- 58% de G totales (avec les stimulations secondaires)
- **Diminution des chances de G si pas d'ovulation après drilling vs ovulation sans G (28,8 vs 58,1%; $p < 0,003$)** → passage en FIV direct ?
- 20% des fertiloscopies converties en coelioscopie

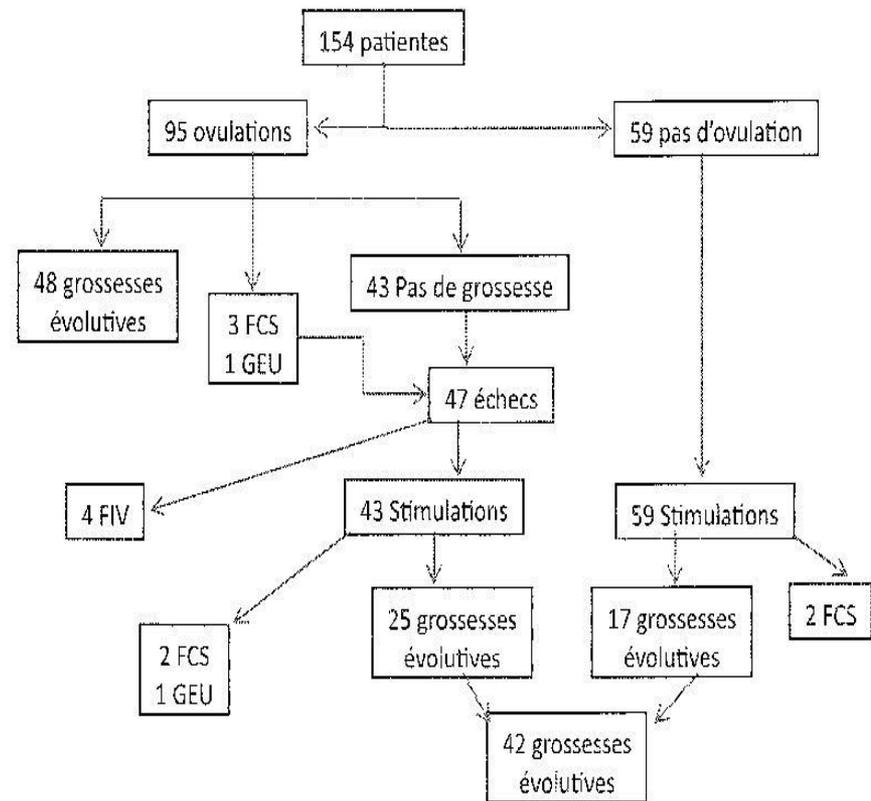
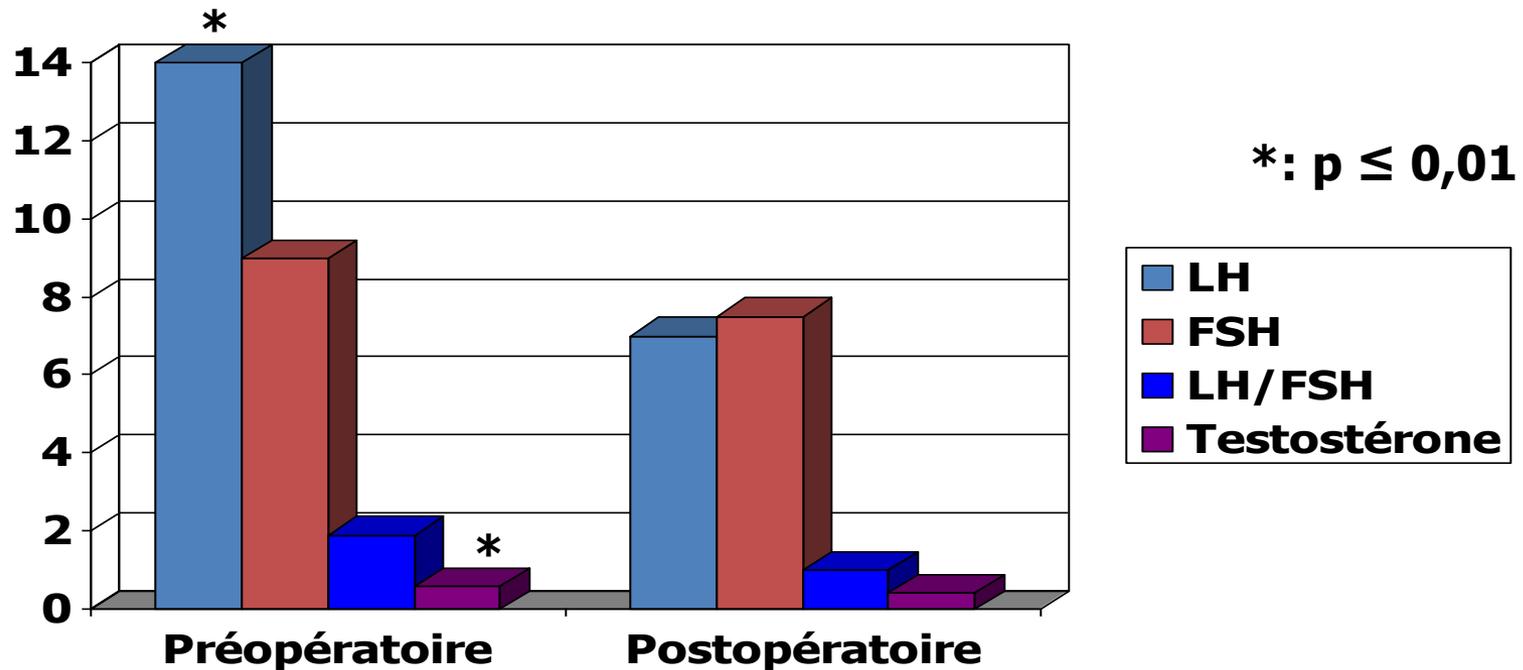


Fig. 1. Devenir des 154 patientes prises en charge.

Effets hormonaux du Drilling par Fertiloscopie (Shibahara, FS 2006)



Dans les 6 semaines, baisse des androgènes, diminution des pulses de LH et de la LH bioactive, augmentation de la FSH

Egalement, modification de la vascularisation de l'ovaire → modification de la sensibilité aux gonadotrophines

Variations Doppler / Drilling

(Gad Al-Rab MT, MEFS J 2015)

Table 2 Pre LOD versus post LOD hormonal profile and 3D Doppler blood flow indices in the two groups.

Hormonal profile and 3-D Doppler blood flow indices	Pre LOD	1-week post LOD		3-months post LOD		6-months post LOD	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	<i>p</i> value*	Mean \pm SD	<i>p</i> value**	Mean \pm SD	<i>p</i> value***
Androgens:							
T (nmol/l)	2.8 \pm 0.2	1.5 \pm 0.1	<0.001	1.56 \pm 0.2	<0.001	1.58 \pm 0.1	<0.001
DHEAS (μ g/dl)	134.5 \pm 12.2	132.5 \pm 10.2	NS	134.1 \pm 11.5	NS	135.2 \pm 10.3	NS
SHBG (nmol/l)	42 \pm 2.9	33.3 \pm 3.1	<0.001	37.1 \pm 2.6	<0.001	33.2 \pm 4.5	<0.001
FAI	6.6 \pm 1.2	4.5 \pm 0.8	<0.001	4.2 \pm 0.4	<0.001	2.5 \pm 0.2	<0.001
LH (IU/l)	11.4 \pm 1.4	7 \pm 1.3	<0.001	6.18 \pm 1.4	<0.001	6.14 \pm 1.4	<0.001
FSH (IU/ml)	4.3 \pm 1.2	4.6 \pm 2.3	NS	4.5 \pm 2.1	NS	4.45 \pm 2.4	NS
LH/FSH ratio	2.65 \pm 0.3	1.52 \pm 0.2	<0.001	1.37 \pm 0.2	<0.001	1.38 \pm 0.3	<0.001
VEGF (pg/ml)	669.4 \pm 98.2	452 \pm 95.3	<0.001	369.4 \pm 88	<0.001	239.7 \pm 92.2	<0.001
Total AFC	22 \pm 2.5	16.75 \pm 3.2	<0.001	15.2 \pm 2.8	<0.001	14.5 \pm 2.6	<0.001
Total OV (cm ³)	18.9 \pm 1.7	11.2 \pm 1.6	<0.001	10.5 \pm 1.8	<0.001	8.5 \pm 2.1	<0.001
Total ovarian VI (%)	4.29 \pm 1.8	2.3 \pm 1.2	<0.001	2.25 \pm 1.3	<0.001	2.28 \pm 1.1	<0.001
Total ovarian FI	57.4 \pm 4.6	45.8 \pm 4.2	<0.001	46 \pm 4.5	<0.001	44.3 \pm 4.6	<0.001
Total ovarian VFI	2.1 \pm 0.5	1.7 \pm 0.4	<0.001	1.73 \pm 0.3	<0.001	1.69 \pm 0.6	<0.01

Data are shown as mean \pm SD.

* Pre LOD vs. 1-week post LOD.

** Pre LOD vs. 3-months post LOD.

*** Pre LOD vs. 6-months post LOD.

VI: index de vascularisation

FI: index de flux

VFI: index de vascularisation flux

Metformine et Drilling ovarien

Abd Elgafor I, MEFS J 2013: 58 femmes MF 850 mg x 2 vs 62 femmes avec drilling unilatéral, suivi 6 mois

Table 2 Before and after metformin and unilateral drilling.

	Metformin group N. (58)		P-value	Unilateral drilling group N. (62)		P-value
	Before	After ¹		Before	After ²	
BMI (kg/m ²) mean ± (SD)	31.6 (3.2)	30.48 (3.7)	0.56	32.2 (4.5)	32.15 (4.7)	0.96
<i>Menstrual history</i>						
Regular N. (%)	0 (0)	30 (51.7)	<0.001*	0 (0)	34 (54.8)	<0.001*
Amenorrhea N. (%)	20 (34.5)	12 (20.7)		24 (38.7)	10 (16.1)	
Oligomenorrhea N. (%)	38 (65.5)	16 (27.6)		38 (61.3)	18 (29.1)	
<i>Hormonal profile</i>						
FSH mean ± (SD)	5.23 (1.2)	4.96 (1.9)	0.43	5.9 (1.5)	4.3 (1.28)	<0.001*
LH mean ± (SD)	10.89 (3.7)	9.45 (4.2)	0.17	10.36 (2.9)	7.42 (3.8)	0.001*
Testosterone mean ± (SD)	4.81 (1.2)	3.59 (1.1)	<0.001*	4.65 (1.15)	4.11 (1.2)	0.074
FG mean ± (SD)	85.6 (7.6)	82.4 (6.8)	0.096	88.4 (8.1)	86.3 (7.6)	0.295
FI mean ± (SD)	12.7 (3.4)	8.9 (2.6)	<0.001*	13.1 (4.1)	11.4 (3.9)	0.099
FG/FI ratio mean ± (SD)	6.4 (1.8)	9.45 (2.7)	0.029*	6.7 (2.1)	7.52 (2.8)	0.196
HOMA mean ± (SD)	2.72 (0.37)	1.89 (0.45)	<0.001*	2.85 (0.61)	2.59 (0.47)	0.062

* P < 0.05.

¹ Number 50 after therapy, as 8 patients got pregnant in first 3 months.

² Number 47 after therapy, as 15 patients got pregnant in first 3 months.

Nahuis, et al; FS 2014

Complications de la grossesse sur 10 ans entre Drilling et gonadotrophines en cas d'OPK résistant au CC

- RCT, 69 femmes dans les deux groupes, suivi de 9 à 12 ans
- Pas de différence en terme de complications gravidiques (19 vs 22%): diabète gestationnel, HTAG, prééclampsie, HELLP
- Pas de différence pour les pathologies chroniques (13 vs 14%): DBT 2, HTA, accident cardiovasculaire
- **Seul facteur significatif: IMC < 25 ou > 30**



SOPK

Maturation in-vitro

Amaigrissement

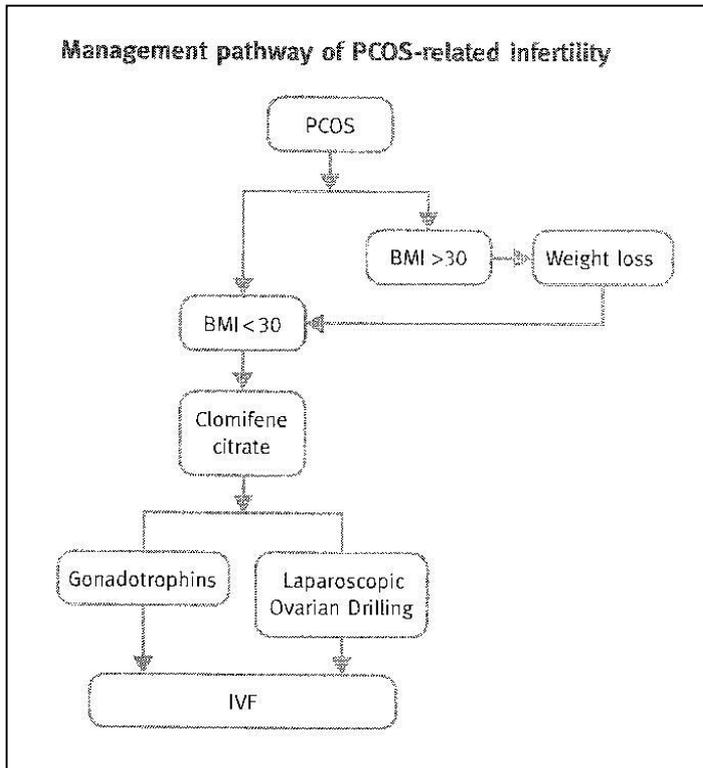
Citrate de Clomiphène

Metformine

Multiperforation ovarienne

FSH +/- IAC

FIV +/- ICSI



El Achami et al, 2015

Quelles gonadotrophines ? : FSHr ou hMG, stimulation simple ou avec antagoniste (< HSO), mono- ou pauci-folliculaire, ...