

QUEL CHOIX DE STIMULATION DANS L'ENDOMETRIOSE ?

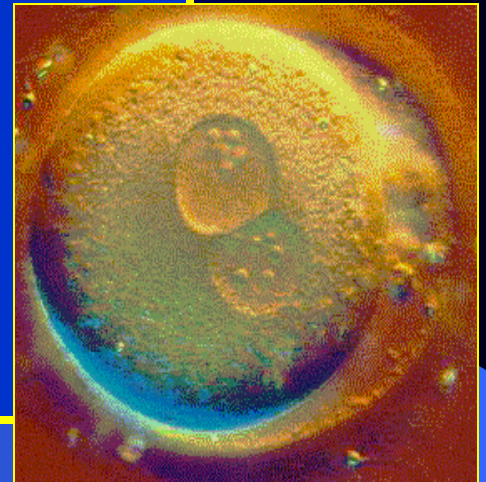
Pr Jean-Marie ANTOINE

*Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la Reproduction*

Hôpital TENON

4 rue de la Chine - 75020 PARIS

jemantoine@aol.com



ENDOMETRIOSE

Quel protocole de stimulation ?

TYPE D'ENDOMETRIOSE

- Péritonéale
 - stades I et II
 - stades III et IV
- Ovariennne
- Profonde
- Adénomyose associée

TYPE D'INFERTILITE

- Âge de la femme
- Durée de l'infertilité
- Facteurs associés :
 - tubaires
 - masculins
- Souhails du couple

ENDOMETRIOSE STADES I et II

Quel protocole de stimulation ovarienne ?

Peu de particularités liées à l'endométriose

Situation proche de l'infertilité inexplicquée

- **Stimulation ovarienne simple**
- **Stimulation ovarienne + IAC : avant 38 ans**
- **FIV / ICSI**
 - **d'emblée** en cas d'indications propres : âge, facteur masculin associé
 - **secondaire** en cas d'échec d'autres traitements

ENDOMETRIOSE STADES I et II

Quel protocole en insémination ?

- *Deaton JL, Fertil Steril 1990, 54, 1083–1088*

Effet bénéfique du clomiphène : 9,5% de grossesse contre 3,3%

- *Tummon IS, Fertil Steril 1997, 68, 8-12*

Effet bénéfique de l'hMG : 11% de naissance contre 2%
($p=0,002$)

- *Guzick DS, N Engl J Med 1999, 340, 177–183*

Effet bénéfique de la FSH : taux cumulatif de grossesse sur 4 cycles : 33% contre 10% ($p < 0,0001$)

- *Werbrouk E, Fertil Steril 2006, 86, 566-571*

Mêmes taux de grossesse clinique pour endométriose minime ou légère (21% ou 18,9%) et infertilité inexplicquée (20,5%)

ENDOMETRIOSE STADES I et II

Quel protocole en FIV / ICSI ?

Mêmes protocoles que pour les autres indications de FIV avec une **préférence pour le protocole GnRH agoniste long + FSH ou hMG**

- **Meilleur contrôle de l'endométriose** avant la mise en route de la stimulation : réduction de l'inflammation pelvienne
- **Homogénéisation de la cohorte folliculaire**

ENDOMETRIOSE STADES I et II

Mêmes résultats en FIV que les infertilités tubaires

Opøien HK, Fertil Steril 2012, 97, 912–928

	Endométriose I-II n = 724	Infertilité tubaire n = 1.171	
UI FSH	1965 +/- 930	2081 +/- 1046	NS
Ovocytes	9,3 +/- 5,2	9,2 +/- 5,6	NS
% matures	90,3%	90,4%	NS
Taux fécondation	59,6%	63,5%	NS
Taux d'implantation	27,8%	24,9%	NS
grossesse / cycle	36%	34,7%	NS
évolutives / cycle	25,8%	25,3%	NS

ENDOMÉTRIOSE STADES III / IV

Quel protocole de stimulation / AMP ?

FIV / ICSI plus largement indiquée :

- D'emblée : chirurgie impossible ou difficile
- Absence de grossesse après chirurgie

Protocole de stimulation préférentiel :

- GnRH agoniste ultra-long
- GnRH agoniste long

ENDOMÉTRIOSE STADES III / IV

Protocole GnRH agoniste ultra-long

GnRH agoniste 3 à 6 mois + stimulation par hMG ou FSH + LH (déplétion en FSH et LH endogènes)

Indiqué en cas de lésions résiduelles :

- Chirurgie impossible ou incomplète
- Récidive clinique ou échographique avant la FIV

- *Sallam HN, Cochrane Database Syst Rev 2006;1 (CD004635)*

Méta-analyse de 3 études

Taux de grossesses clinique : OR 4,28 (IC 95% : 2-9,15)

- *Ma C, Int J Gynaecol Obstet 2008, 100, 167-170*

- Quantité de FSH plus importante ($p < 0,001$),
- Durée de stimulation plus longue ($p < 0,05$)
- Nombre d'ovocytes plus faible ($p < 0,05$)
- Taux d'implantation meilleur ($p < 0,02$) : effet sur l'adénomyose ?

ENDOMETRIOSE STADES III et IV

Agoniste long : stimulation ovarienne plus poussée

Opøien HK, Fertil Steril 2012, 97, 912–928

	Endométriose III-IV n = 350	Infertilité tubaire n = 1.171	
UI FSH	2313 +/- 1024	2081 +/- 1046	p<0,01
Ovocytes	8,0 +/- 5,3	9,2 +/- 5,6	p<0,01
% matures	91,3%	90,4%	NS
Taux fécondation	62,9%	63,5%	NS
Taux d'implantation	25%	24,9%	NS
grossesse / cycle	36,7%	34,7%	NS
évolutives / cycle	24,3%	25,3%	NS

ENDOMETRIOSE STADES III et IV

Les fortes stimulations sont liées aux endométrïomes

Opøien HK, Fertil Steril 2012, 97, 912–928

	III – IV sans endométrïomes n = 164	III – IV avec endométrïomes n = 186	
UI FSH	2152 +/- 924	2446 +/- 1124	P<0,01
Ovocytes	8,6 +/- 5,3	7,6 +/- 5,5	NS
Taux fécondation	62,5%	61,6%	NS
Taux d'implantation	26,9%	20,9%	NS
grossesse / cycle	40,2%	26,3%	P<0,01
évolutives / cycle	30,5%	18,8%	P<0,05

ENDOMETRIOSE OVARIENNE

Quel protocole de stimulation / AMP ?

- **Réduction du capital folliculaire ovarien liée :**
 - aux endométriomes, surtout volumineux et bilatéraux
 - à la kystectomie, surtout itérative
- **Protocole adapté à la réserve ovarienne à J3 : CFA, AMH, FSH**
 - **Conservée : FIV / ICSI standard**
 - **Altérée : protocole risque de réponse ovarienne insuffisante**
 - . GnRH agoniste flare-up microdosé
 - . Clomid + FSH / hMG + GnRH antagoniste
 - **Très altérée : méthodes palliatives**
 - . Don d'ovocytes
 - . Accueil d'embryons
 - . Adoption

Préservation de la fertilité pour endométriose ovarienne sévère ?

Elizur, Fertil Steril 2009;91:293.e1–e3

- Habituellement réservée aux pathologies malignes ou auto-immunes
- **Peut également être proposée avant intervention à risque pour la fertilité : ovaire unique, chirurgie itérative**
- **Cas rapporté d'une femme de 25 ans nullipare célibataire avec endométriose sévère symptomatique :**
 - 4 interventions dont une ovariectomie droite
 - 3 follicules antraux sur l'ovaire gauche unique
 - 3 cycles de stimulation : vitrification de 21 ovocytes

ENDOMETRIOSE PROFONDE

Quels mécanismes de l'infertilité ?

- **Isolée ou associée à :**
 - une endométriose ovarienne
 - une endométriose péritonéale +/- sévère
- **Tableau clinique plutôt de douleurs**
- **L'infertilité est rarement au premier plan**
- **Mais il s'agit le plus souvent de femmes :**
 - . très jeunes nullipares
 - . qui n'ont pas encore eu le temps d'être infertiles
 - . et sont surtout désireuses de préserver leur fertilité

ENDOMETRIOSE PROFONDE

Quel protocole de stimulation ovarienne / AMP ?

52 résections colorectales :

Darai E, Fertil Steril 2011, 95, 1903–1908

- 24 sans désir de grossesse
- **28 avec désir de grossesse : 11 (39,3%) ont obtenu des grossesses dans un délai de 1 à 24 mois (moyenne : 14 mois)**
 - 6 grossesses spontanées (75%)
 - **5 grossesses après FIV (25%) : à débiter**
 - . rapidement si $>/ 38$ ans
 - . ou après 1 an sans grossesse spontanée

Adénomyose utérine

Quel protocole de stimulation / AMP ?

Evaluation de l'extension (échographie / IRM)

- **Adénomyose débutante :**

- AMP rapide

- Protocole GnRH ultra-long ?

Tremmellen K, Aust N Z J Obst Gyn 2011, 51, 280-3

- **Adénomyose diffuse sévère :**

- Contre-indication à l'AMP : grossesse pour autrui interdite en France

STIMULATION / AMP ET ENDOMETRIOSE

Bénéfices / risques

- **Bénéfices :**
 - Obtention d'une grossesse
 - Amélioration de l'endométriose
- **Risques de l'effet flare up des GnRH agonistes et de la stimulation (oestrogénodépendance)**
 - Poussée évolutive en cours de stimulation
 - Augmentation du risque de récurrence à long terme
- **Risques de la ponction ovarienne :**
 - Abscès de l'ovaire sur endométriomes

ENDOMETRIOSE URINAIRE

Cas d'occlusion urétérale sous stimulation ovarienne

Renier M, Eur J Obst Gyn Reprod Biol 1995, 63, 187-189

Antécédent de kystectomie pour endométriome

Stimulation par hMG en vue d'une 1ère FIV

10 jours après la FIV : colique néphrétique et hydronéphrose par sténose urétérale gauche

Drainage urinaire, puis résection urétérale montrant un envahissement intra-luminal par du tissu endométrial

ENDOMETRIOSE DIGESTIVE

Cas d'occlusion digestive sous stimulation ovarienne

Anaf, V Hum Reprod 2000, 15, 790-794

4 cas de complications digestives sévères par croissance rapide sous stimulation ovarienne en vue de FIV (1^{ère} à 7^{ème} tentative) : lésions sigmoïdiennes auparavant asymptomatiques

Saito S Fertil Steril 2007, 88, 969.e7-9

Un cas de perforation de l'intestin grêle sous GnRH agoniste pour endométriose

Vieille P, J Gyn Obst Biol Reprod 2012, 41, 668—671

Un cas d'occlusion digestive sous agoniste de la GnRH par effet flare up sur endométriose sigmoïdienne

Récidives d'endométriose : plutôt après IAC qu'après FIV

D'Hooghe TM, Fertil Steril 2006, 86, 283–290

Taux cumulatif de récurrence chez 67 femmes avec endométriose de stade III ou IV

- 17 IAC : 70%
- 11 IAC puis FIV : 43%
- 39 FIV : 7%
- L'exposition temporaire à des taux d'estradiol très élevés en FIV n'est pas un facteur de risque majeur de récurrence

Biais possibles :

- Plus de régurgitation menstruelle par les trompes perméables des IAC qu'en cas de FIV pour infertilité tubaire ?
- Effet protecteur des GnRH agonistes utilisés en FIV ?

Pas d'augmentation des récurrences d'endométriose après FIV

Coccia ME, J Womens Health 2010, 19, 2063-2069

Etude rétrospective sur 592 patientes ayant eu une coelioscopie pour endométriose, dont 177 avec infertilité liée à l'endométriose suivies de 1 à 15 ans après la coelioscopie :

Le taux cumulatif de récurrence chez les femmes ayant eu une AMP après la coelioscopie (n = 90) est identique à celui du groupe contrôle sans AMP (n = 87) : 28.6% contre 37.9% (p = 0,471).

Pas d'augmentation des récurrences d'endométriose après FIV

Benaglia L, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010, 148, 49-52

189 femmes avec endométriose :

- **Après un ou plusieurs cycles de FIV : 41 (22%) récurrences d'endométriose**
- **Pas de lien significatif avec :**
 - le nombre de cycles de FIV
 - ni l'intensité de la réponse ovarienne.

Pas de progression de l'endométriose ni d'aggravation fonctionnelle après FIV

Benaglia L, Hum Reprod 2011, 26, 2368-72

64 femmes avec endométriose traitées par FIV:

- **Pas de modifications du nombre et de la taille des endométriomes, ni des localisations d'endométriose profonde**
- **Pas d'aggravation des scores de dysménorrhée, dyspareunie et douleur pelvienne chronique**
- **Globalement, 14 (22%) améliorations et 7 (11%) aggravations**

CONCLUSION :

Deux particularités de la stimulation en cas d'endométriose

- **Le blocage ultra-long par GnRH agoniste dans l'endométriose sévère, qui permet à la fois :**
 - le traitement médical de l'endométriose
 - le blocage hypophysaire préalable à la FIV
- **L'altération prématurée de la réserve ovarienne par les endométrïomes, surtout bilatéraux - selon son degré :**
 - Stimulation ovarienne standard
 - Protocole adapté au risque de réponse ovarienne insuffisante
 - Don d'ovocytes, accueil d'embryons, adoption
- **Quelques cas d'obstruction urinaire ou digestive**
- **Pas d'augmentation du risque de récïdive de l'endométriose**