

Les androgènes dans l'infertilité féminine

Intérêt chez les mauvaises répondeuses

Pr J.N. Hugues

Service de Médecine de la Reproduction

Hôpital Jean Verdier - APHP - Université Paris XIII. France

16^{ème} Journée sur l'Assistance Médicale à la Procréation

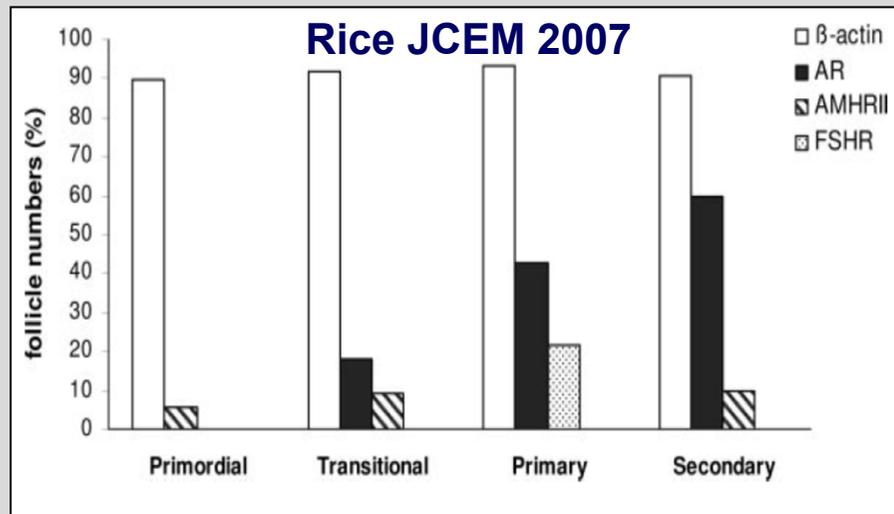
de l'Hôpital Américain de Paris

Paris – 20 Novembre 2015

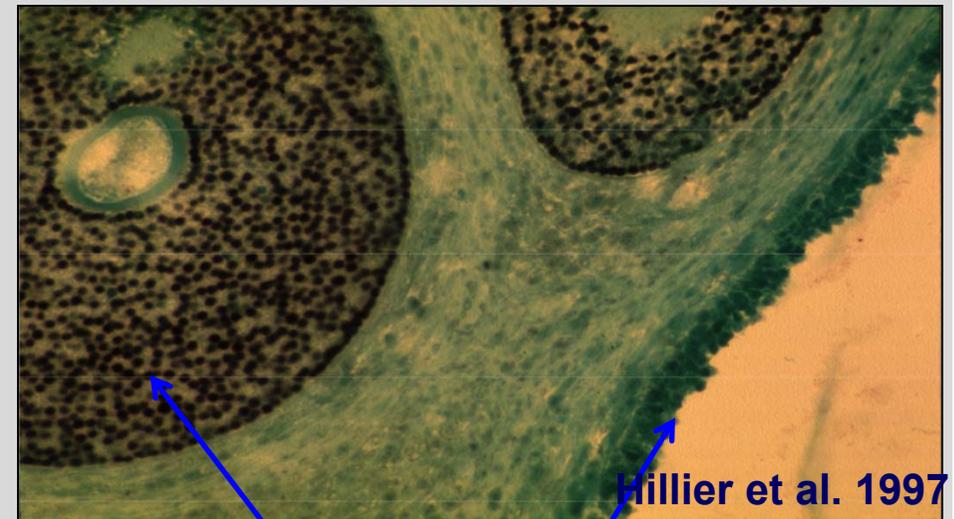
Physiologie des androgènes chez la femme

◆ **Site de production : thèque interne**
sous l'influence de la LH

◆ **Site d'action : granulosa**
via des récepteurs spécifiques présents dans les follicules secondaires et à antrum débutant



La densité en récepteur des androgènes augmente jusqu'au stade antral débutant

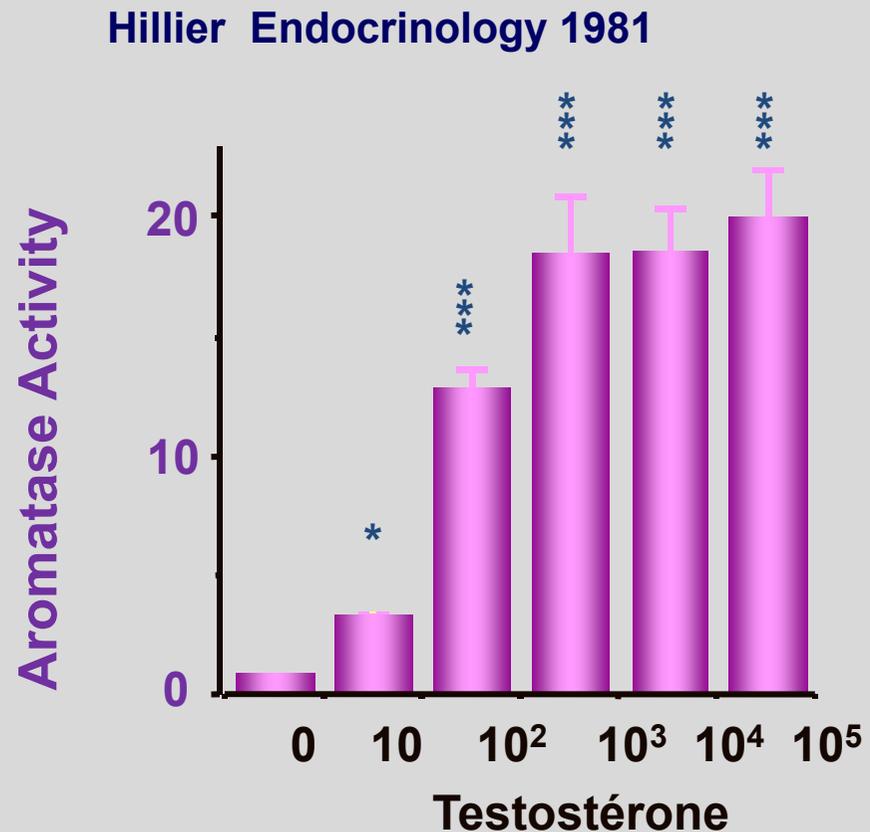


Immuno-staining du RA
4.2 fois plus marqué dans les foll. secondaires vs foll. pré-ovulatoires

Physiologie des androgènes chez la femme

◆ Effets

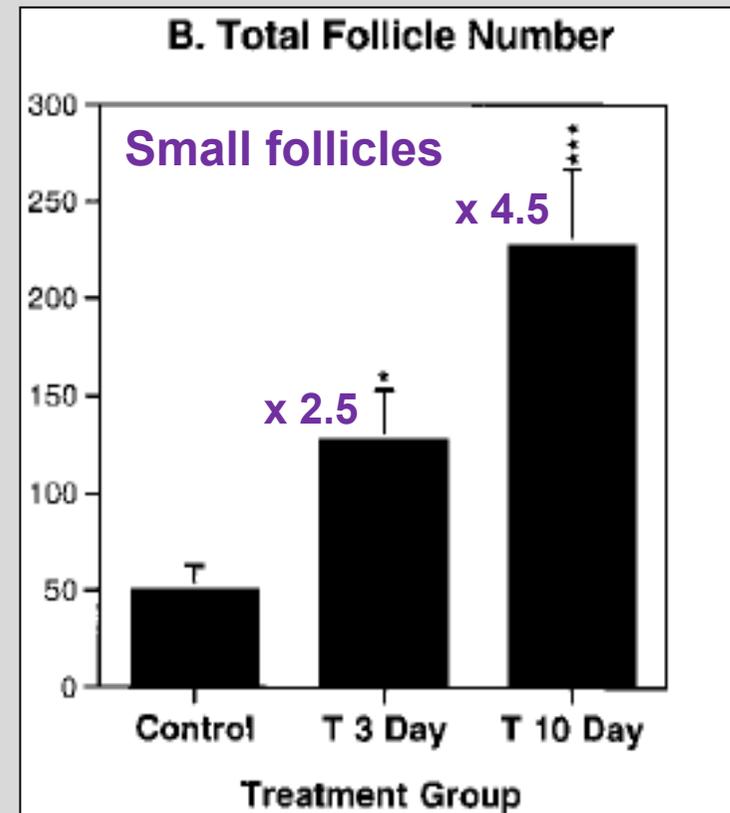
• Stéroïdogénèse



Testostérone augmente in vitro l'activité Aromatase induite par FSH

Folliculogénèse

Vendela JCI 1998



L'administration de Testostérone à des singes stimule la prolifération folliculaire en réduisant l'atrésie

Physiologie des androgènes chez la femme

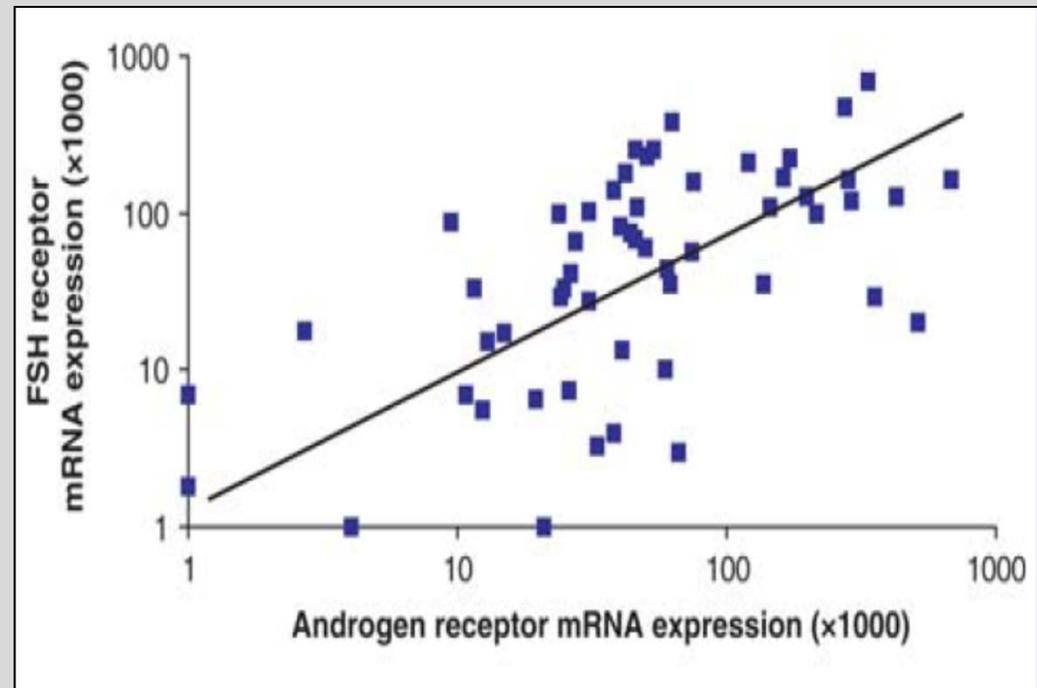
◆ Mécanismes d'action

Augmentation de l'expression des récepteurs de FSH
dans les cellules de la granulosa

Chez l'humain

l'expression du mRNA du récepteur
des androgènes est corrélée
positivement à celle du mRNA du
récepteur FSH des petits follicules
antraux (3-9mm)

Nielsen MHR 2011



Relations androgènes - réponse à FSH

Normo-répondeuses

Barbieri FS 2005
Frattarelli FS 2006
Sun JARG 2014

Testostérone J3 corrélée

- E2 concentration
- Nombre de follicules
- Nombre d'ovocytes

Modèle SOPK

- Humain: corrélation Testostérone - AFC
Jonard HR 2003
- Singes: T administration - aspect SOPK
Vendola JCI 1999
- Transexuels: T administration-aspect SOPK
Grynberg RBM 2010

Corrélation positive entre imprégnation androgénique et

- Nombre de petits follicules
- Réponse ovarienne à FSH

Relations androgènes - réponse à FSH

Les mauvaises répondeuses: sont-elles hypo-androgéniques ?

Etudes récentes (critères de Bologne ESHRE)

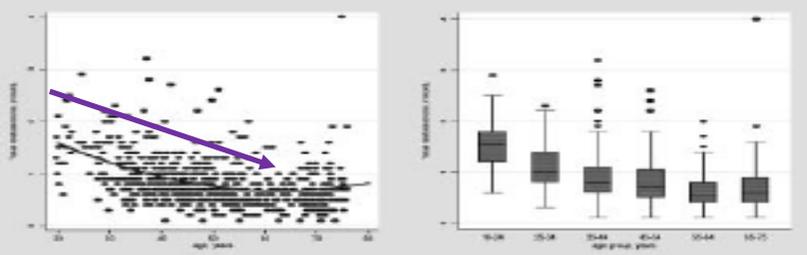
- De Los Santos HR 2013: (n=58) Profil androgénique (S & FF) *normal*
- Gleicher HR 2013: (n=306) DHEA nle - *T diminuée NS*
- Guo RBM 2014: (n=79) *T diminuée* - Faible prédicteur de réponse
- Ferrario GE 2015: (n=148) *DHEA et T nx* - DHEA corrélée à réponse

Corrélation très inconstante entre imprégnation androgénique et réponse ovarienne à FSH

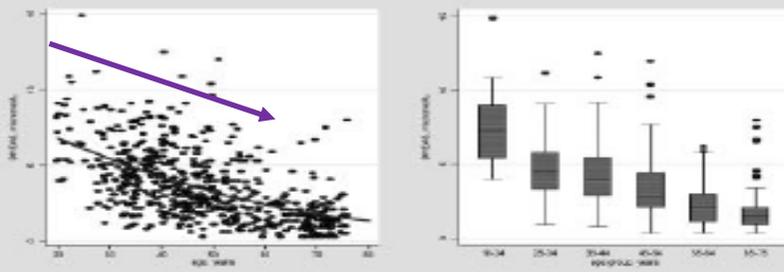
**Pourquoi ? Hétérogénéité des critères de Bologne
Rôle de l'âge +++**

Changements endocrines liés à l'âge

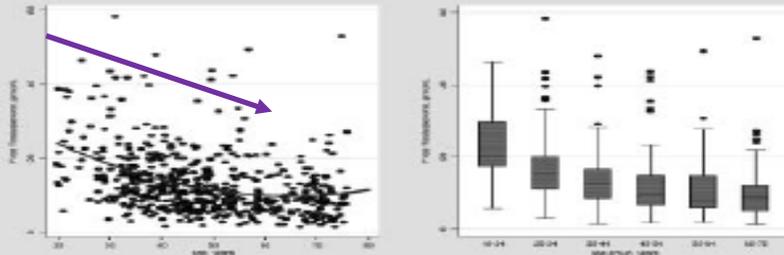
Total Testo
↓ 55%



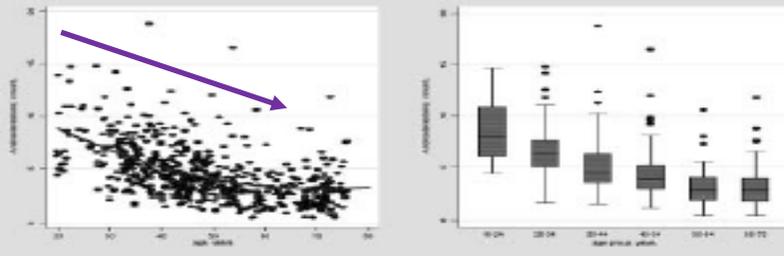
DHEAS
↓ 77%



Free Testo
↓ 49%



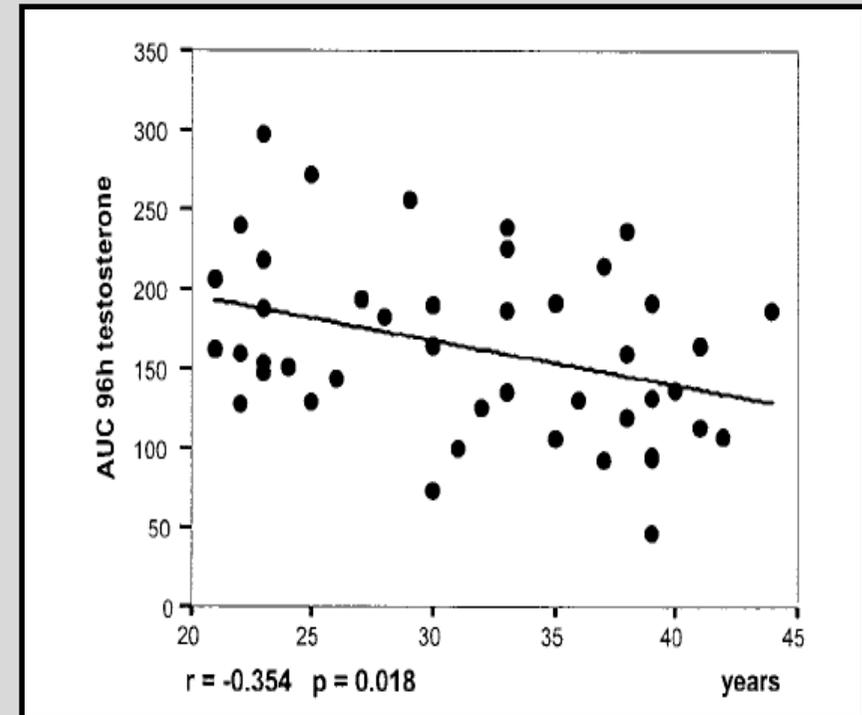
Androst
↓ 64%



n = 1423

Davison JCEM 2005

Diminution de la production d'androgènes à partir de 35 ans



Réponse T à hCG négativement corrélée à l'âge

Piltonen HR 2003

Rationnel pour une supplémentation par androgènes

Les androgènes participent à la folliculogénèse
en augmentant la sensibilité à la FSH des petits follicules antraux

L'âge est associé à un relatif déficit androgénique
Production basale et stimulée d'androgènes

Indication de supplémentation par androgènes

Les faibles ou mauvaises répondeuses à FSH

Surtout si âgées de plus de 35 ans

Supplémentation androgénique: les outils

Administration systémique d'androgènes

- DHEA
- Testostérone

Booster la production intra-ovarienne d'androgènes

- Inhibiteurs de l'aromatase
- LH/ hCG

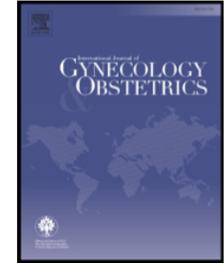


www.figo.org

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo



REVIEW ARTICLE

A meta-analysis of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection

Jie Li ^{a,1}, Hua Yuan ^{a,1}, Yang Chen ^{b,1}, Hongbo Wu ^a, Huimei Wu ^a, Liuming Li ^{a,*}

DHEA

8 études (2 RCT)

Outcome	Pooled RR (95% CI)	I ² , %	P value for heterogeneity
Implantation rate	1.89 (0.91–3.94)	0.00	0.40
Clinical pregnancy rate	2.13 (1.12–4.08)	50.90	0.06
Spontaneous abortion rate	1.09 (0.39–3.07)	0.00	0.74
Number of oocytes retrieved	−0.23 (−1.43 to 0.96) ^a	97.60	<0.001

- Ovocytes n = 585 : *diminués*
- Tx G clin n = 555 : Amélioré mais *NS si RCT et case-control*
- Tx Implant n = 306 : *NS*
- Tx FCS n = 281 : *NS*

Bénéfices d'une supplémentation par DHEA

Conclusion

Pas d'évidence scientifique en faveur d'un bénéfice

DHEA : activité androgénique faible - 50% d'origine surrénalienne - partiellement convertie en Testostérone

- **Avantages: pas cher. Pas d'effets secondaires**
 - **Posologie: 25 mg x 3 / J**
 - **Durée d'administration (?) : 6 - 18 semaines**

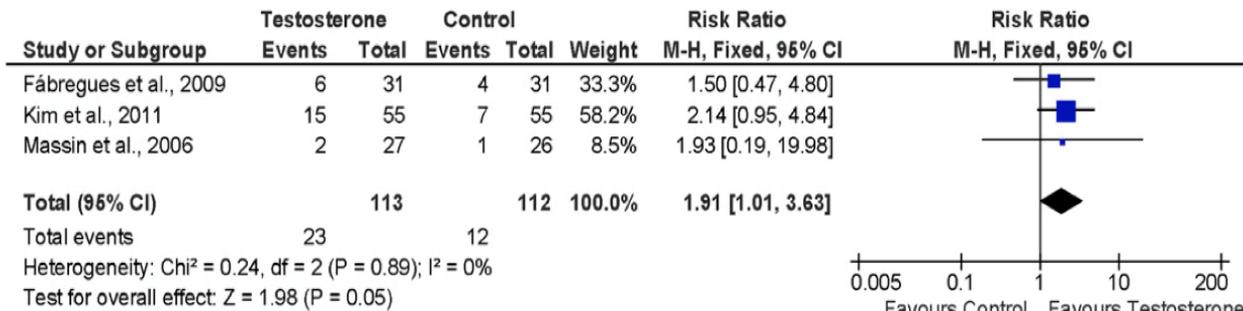
Nécessité d'études prospectives randomisées plus larges

Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis

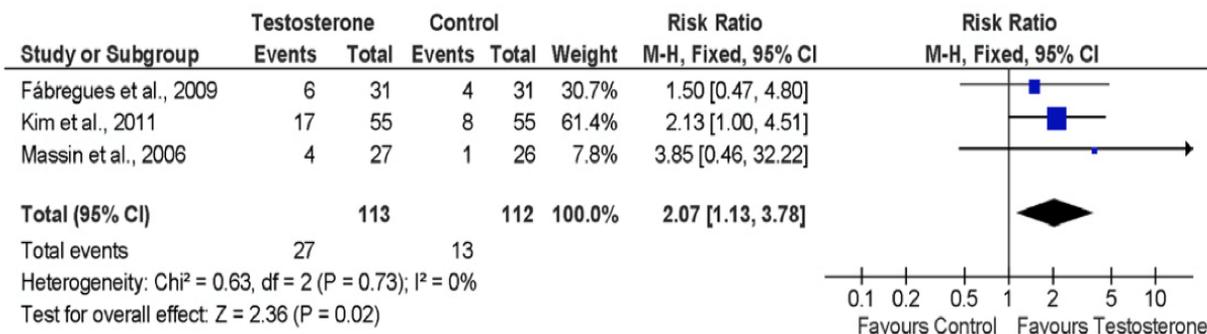
Mireia González-Comadran ^{a,b}, Montserrat Durán ^b, Ivan Solà ^{c,d}, Francisco Fábregues ^e, Ramón Carreras ^{a,f}, Miguel A Checa ^{a,f,g,*}

Reproductive BioMedicine Online (2012) 25, 450–459

(a) Live birth



(b) Clinical pregnancy



3 RCT
(1 vs placebo)
n= 113 vs n= 112
Durée : 5 à 21 J
(gel ou patch)

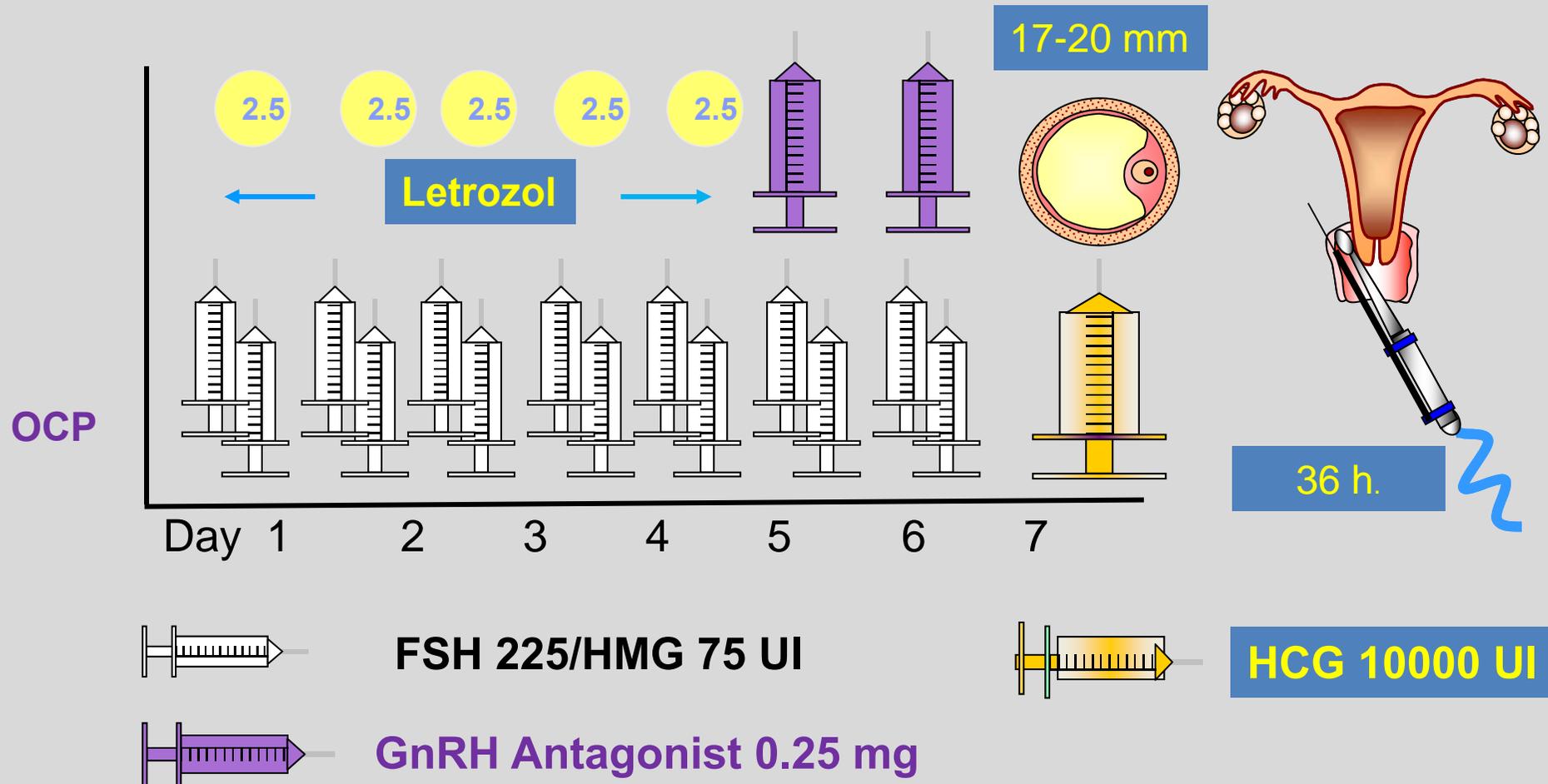
FSH dose: *diminuée*

Ovocytes : *idem*

Tx de G: *augmenté (?)*
Tx de nais: *augmenté (?)*

Hétérogénéité: patientes (critères de Bologne ?, protocoles...)

Utilisation des inhibiteurs de l'aromatase



Bénéfice du Letrozole

8 études (5 prospectives randomisées)

Garcia-Velasco 2005 – Goswami 2006 – Schoolcraft 2008 – Ozmen 2009 –
Yarali 2009 – Davar 2010 – Elassar 2011 – Lee 2011

Consensus

- Diminution de la dose totale de FSH
- Diminution des taux E2

Conclusions divergentes

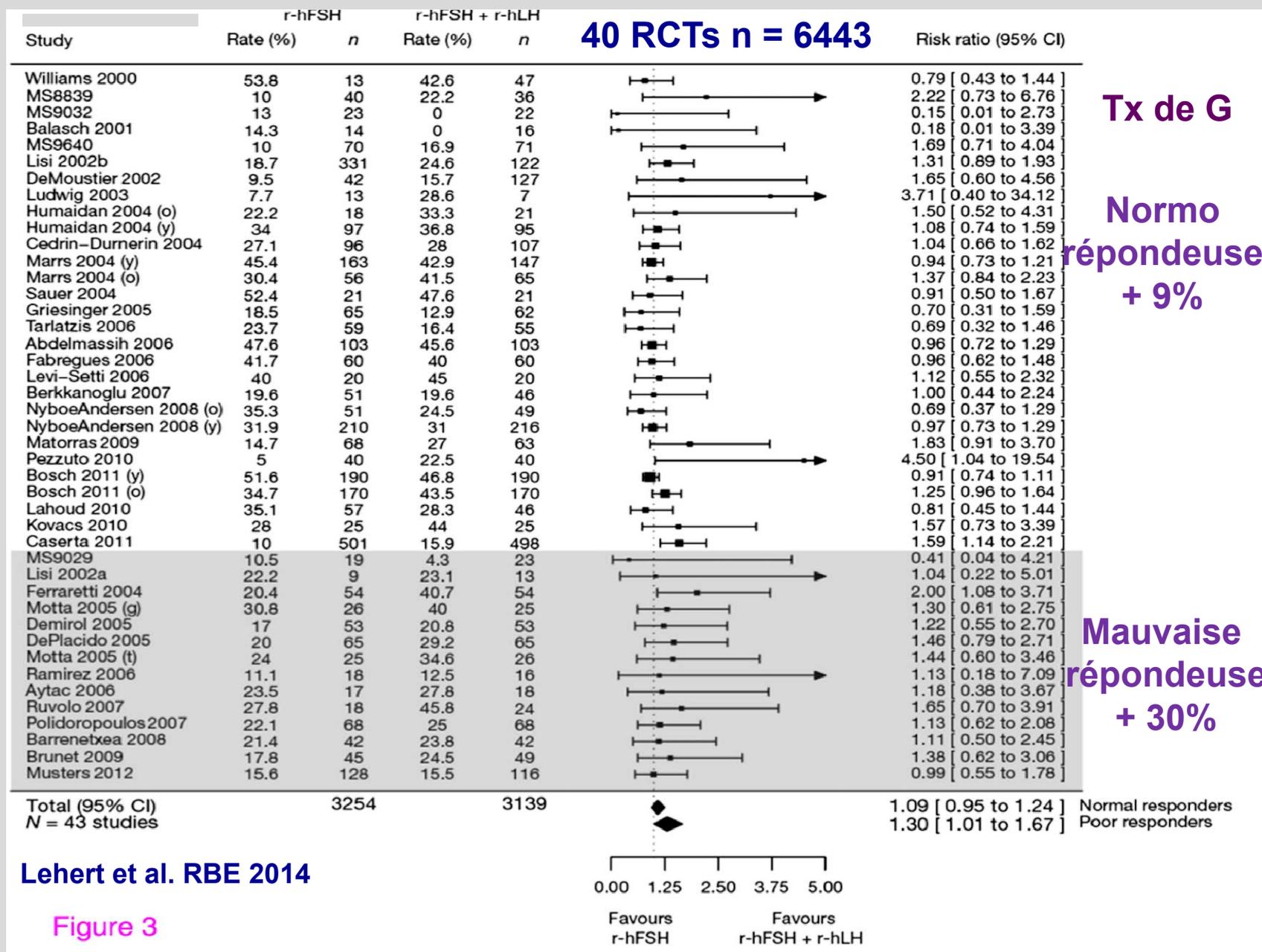
- Taux d'annulation
- Nb d'ovocytes (5 NS; 2 diminué; 1 augmenté)
- Taux de naissance et de grossesse

Pas d'évidence actuelle pour un effet bénéfique

Supplémentation en r.LH en fonction de l'âge

		< 36 yrs	≥ 36 yrs
GnRH agonist	Marrs. 2004	FSH = FSH + LH (n=310)	FSH + LH > FSH (n=88)
	Humaidan. 2004	FSH = FSH + LH (n=192)	FSH + LH > FSH (n=38)
	Andersen..2008	FSH = FSH + LH (n=426)	FSH + LH = FSH (n=100)
	Fábregues. 2006		FSH + LH = FSH (n=120)
	Matorras. 2009	LH : pas d'effet	FSH + LH > FSH (n=131)
GnRH antago	Sauer.2004	FSH = FSH + LH (n=49)	LH : effet positif
	Griesinger..2005	FSH = FSH + LH (n=126)	
	Levi-Setti. 2006	FSH = FSH + LH (n=40)	
	Bosch. 2008	FSH = FSH + LH (n=333)	

Bénéfice d'une supplémentation en LH chez femmes ≥ 36 ans



Lehert et al. RBE 2014

Figure 3

L'amélioration des tx de G est-elle corrélée à l'imprégnation androgénique ?

Peu d'évidence – pour quelles raisons ?

Mauvaises répondeuses: une population hétérogène

Leur fonction thécale

- Est rarement évaluée
- Est difficile à évaluer

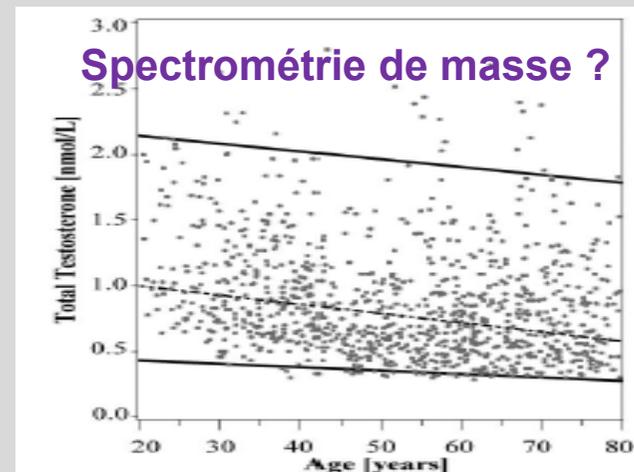
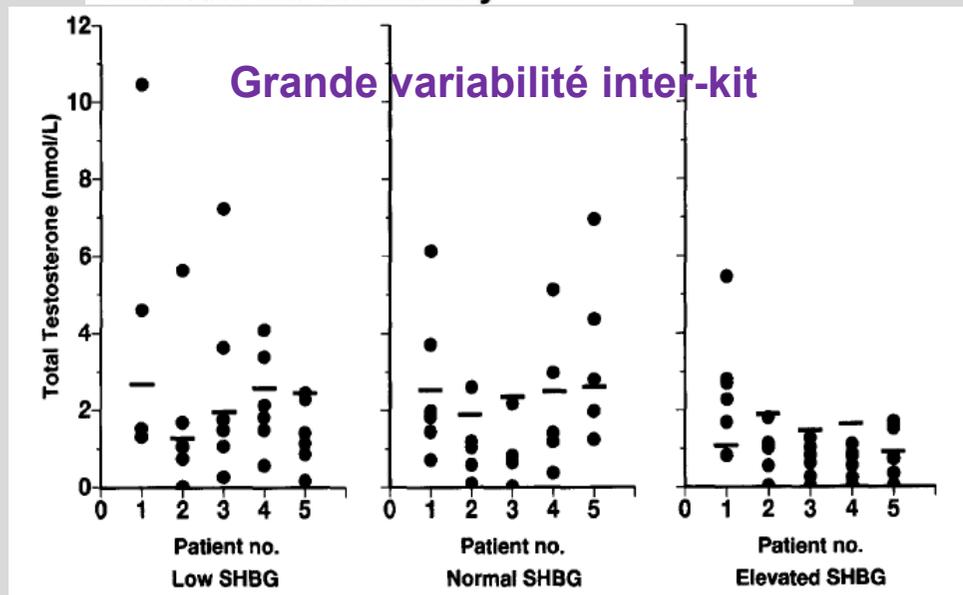
Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability Boots FS 1998

Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle

J M Young and A S McNeilly

Reproduction 2010

Age-Specific Reference Ranges for Serum Testosterone and Androstenedione Concentrations in Women Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Haring JCEM 2012



Autre marqueur – tests dynamiques ?

17 OHP: index fiable de sensibilité ovarienne à LH

		<u>Group 1 low AFC (n = 21)</u>	<u>Group 2 normal AFC (n = 55)</u>
17-OHP, ng/ml	T0	0.74 ± 0.34	0.89 ± 0.42
	T24	1.26 ± 0.5	1.63 ± 0.57 *
T, ng/ml	T0	0.41 ± 0.19	0.41 ± 0.16
	T24	0.44 ± 0.18	0.46 ± 0.18
A, ng/ml	T0	1.4 (0.72–2.74)	1.7 (1–2.4)
	T24	1.52 (0.73–2.15)	1.74 (1.13–2.8)
E2, pg/ml	T0	31 (19–49)	33 (20–52)
	T24	70 (39–93)	119 (82–217)

GAST Test : 0.1 mg Decapeptyl

**17 OHP Post GnRHα
(≠ T)**

**significativement différent
(nl vs faible AFC)**

**17 OHP Post GnRHα
corrélé à la
réponse ovarienne à FSH
(avec AMH & AFC)**

**Assessment of theca cell
function prior to controlled
ovarian stimulation: the predictive
value of serum basal/stimulated
steroid levels** Hugues HR 2010

	AUC	Significance	95% Confidence Interval	
AMH	0.833	0.0001	0.703	0.963
AFC	0.719	0.009	0.557	0.882
Basal 17-OHP	0.624	0.139	0.459	0.789
Stimulated 17-OHP	0.721	0.008	0.591	0.850
Basal A	0.598	0.241	0.416	0.780
Stimulated A	0.559	0.482	0.388	0.730
Basal T	0.468	0.7	0.276	0.660
Stimulated T	0.432	0.424	0.243	0.620
Basal E2	0.487	0.88	0.318	0.656
Stimulated E2	0.667	0.046	0.509	0.824

Comment améliorer l'efficacité de la supplémentation androgénique?

- **Durée de l'administration**

Une administration prolongée est nécessaire pour améliorer

le recrutement folliculaire (DHEA)

- **« Timing » de la stimulation**

Stimuler le recrutement avant la croissance folliculaire terminale

Effet « Priming » de LH

Effet "Priming" de LH

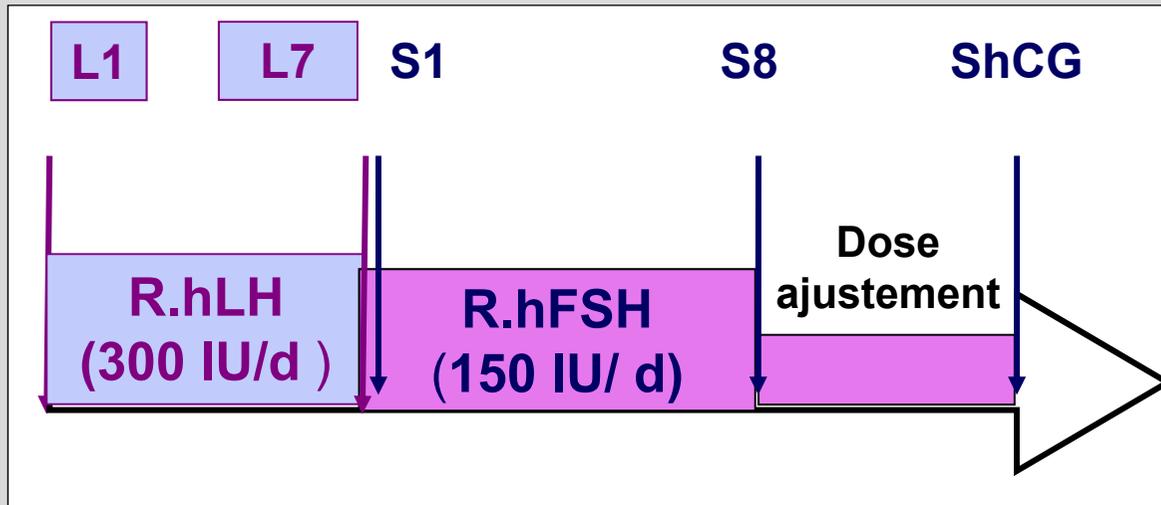
Hypo – hypo

LH « priming » diminue la dose efficace de FSH

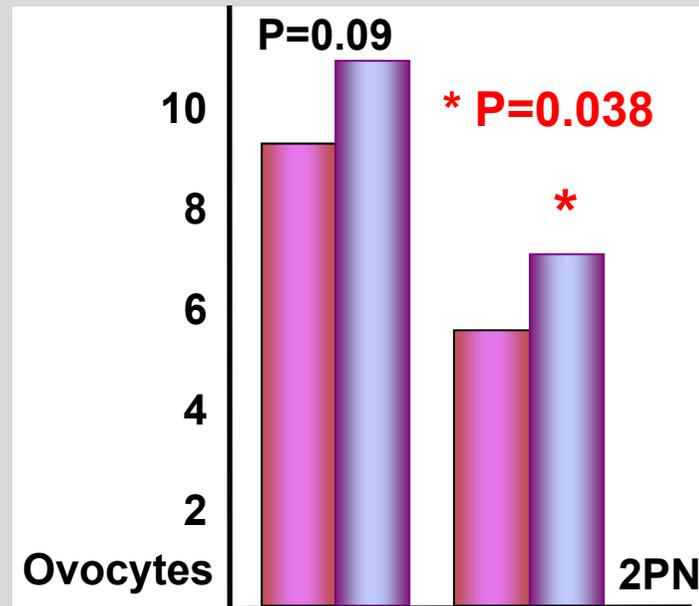
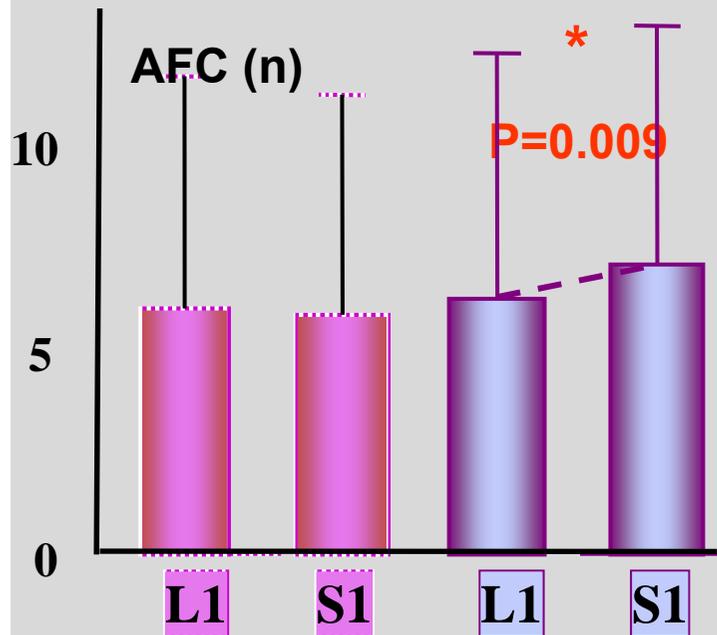
Balash JCEM 2009

Normo – répondeuses

Long Depot GnRHa protocole
LH priming au moment de désensibilisation



Cedrin-Durnerin HR 2008



Take home message

Androgènes: impliqués dans le recrutement folliculaire et dans la sensibilité à la FSH.

Chez les femmes de ≥ 36 ans: la sécrétion ovarienne d'androgènes est diminuée

Chez les faibles répondeuses: pas d'évidence pour un état d'hypoandrogénie dans toutes les situations

DHEA: pas d'évidence pour efficacité

Testostérone application: pourrait améliorer la sensibilité ovarienne à FSH (s'il persiste une réserve ovarienne !)

LH administration: probablement efficace chez les femmes les plus âgées (à tester si sécrétion androgénique réduite mais stimuable)

Une meilleure évaluation de la fonction thécale
Testostérone ? 17OHP...tests de stimulation

Assessment of theca cell function: a prerequisite to androgen or luteinizing hormone supplementation in poor responders

Hugues JN, Massart P, Cedrin-Durnerin I. Fertil Steril 2013

