

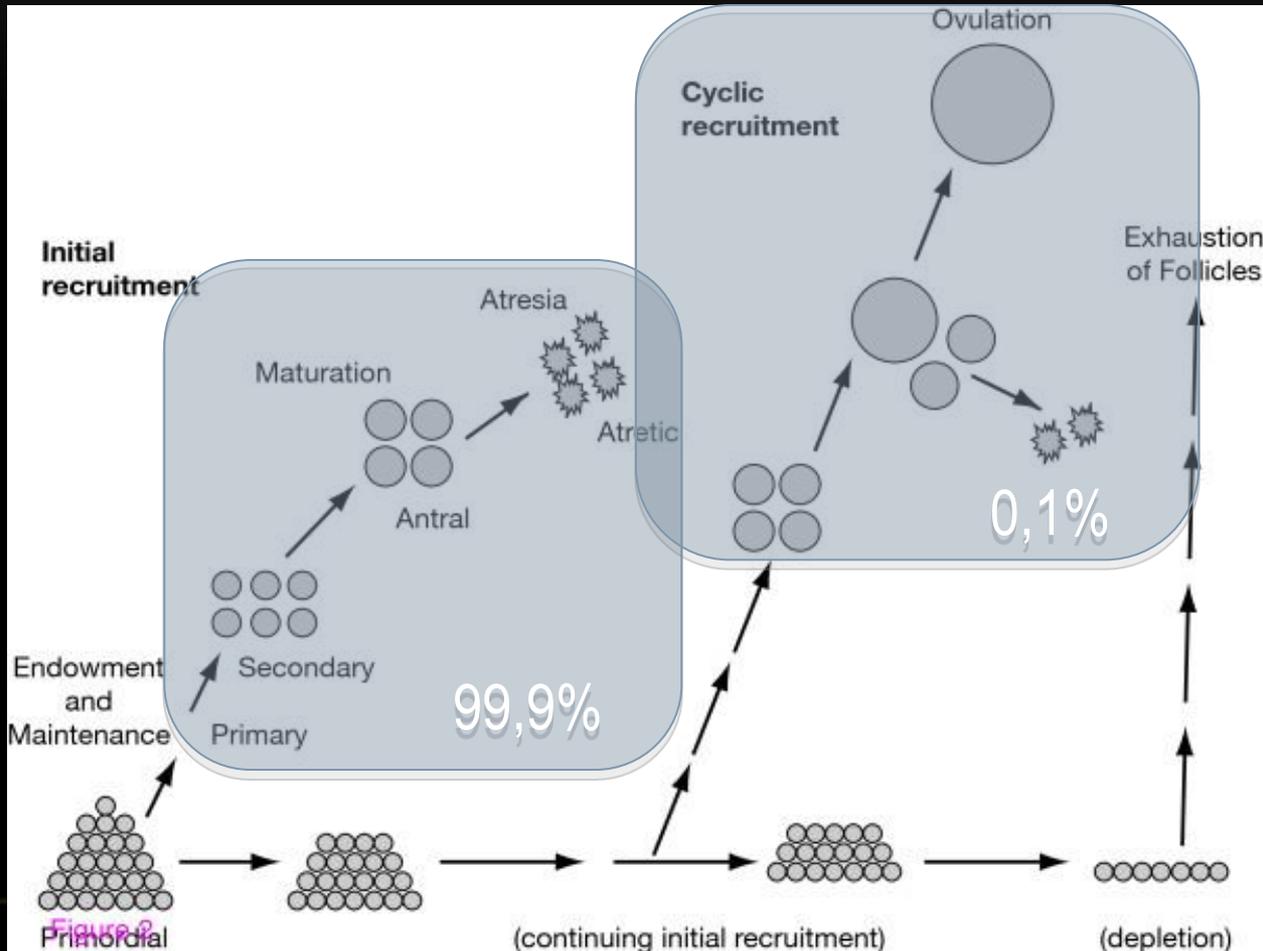
# *ACTUALITE EN PHYSIOLOGIE DE L'OVULATION*

Didier DEWAILLY

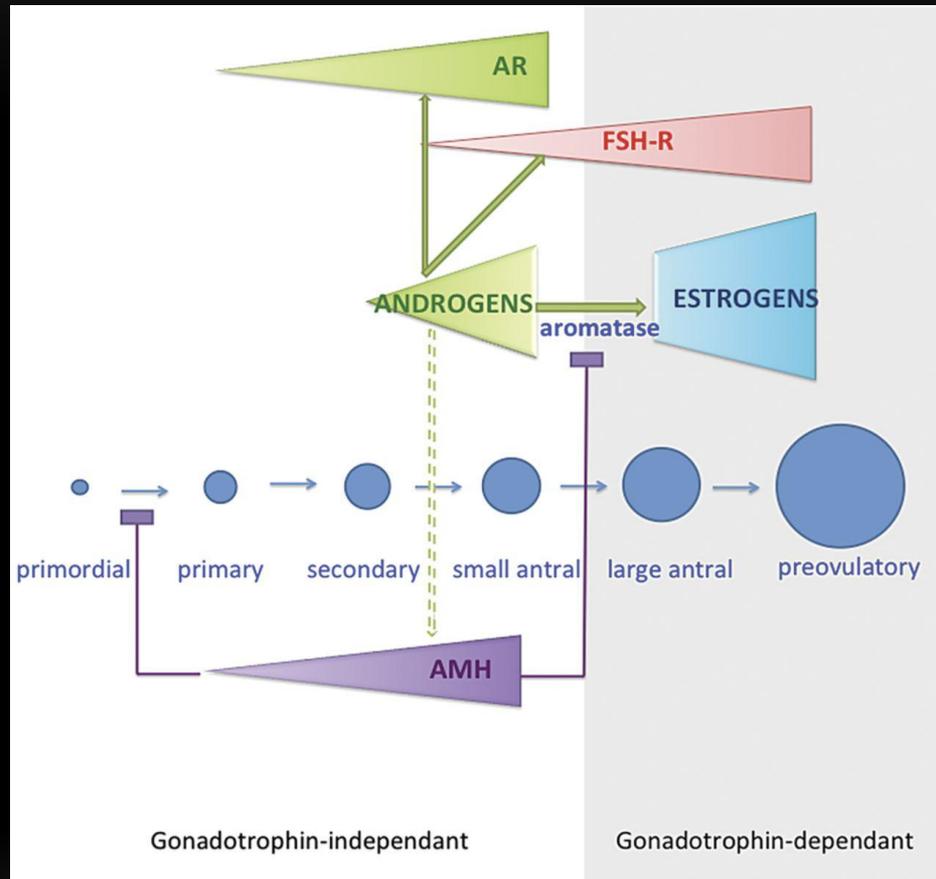
*Service de Gynécologie Endocrinienne et Médecine de la Reproduction,  
Hôpital Jeanne de Flandre,  
Centre Hospitalier Régional de Lille*

*Aucun conflit d'intérêt*

# La perte folliculaire: un phénomène très virulent



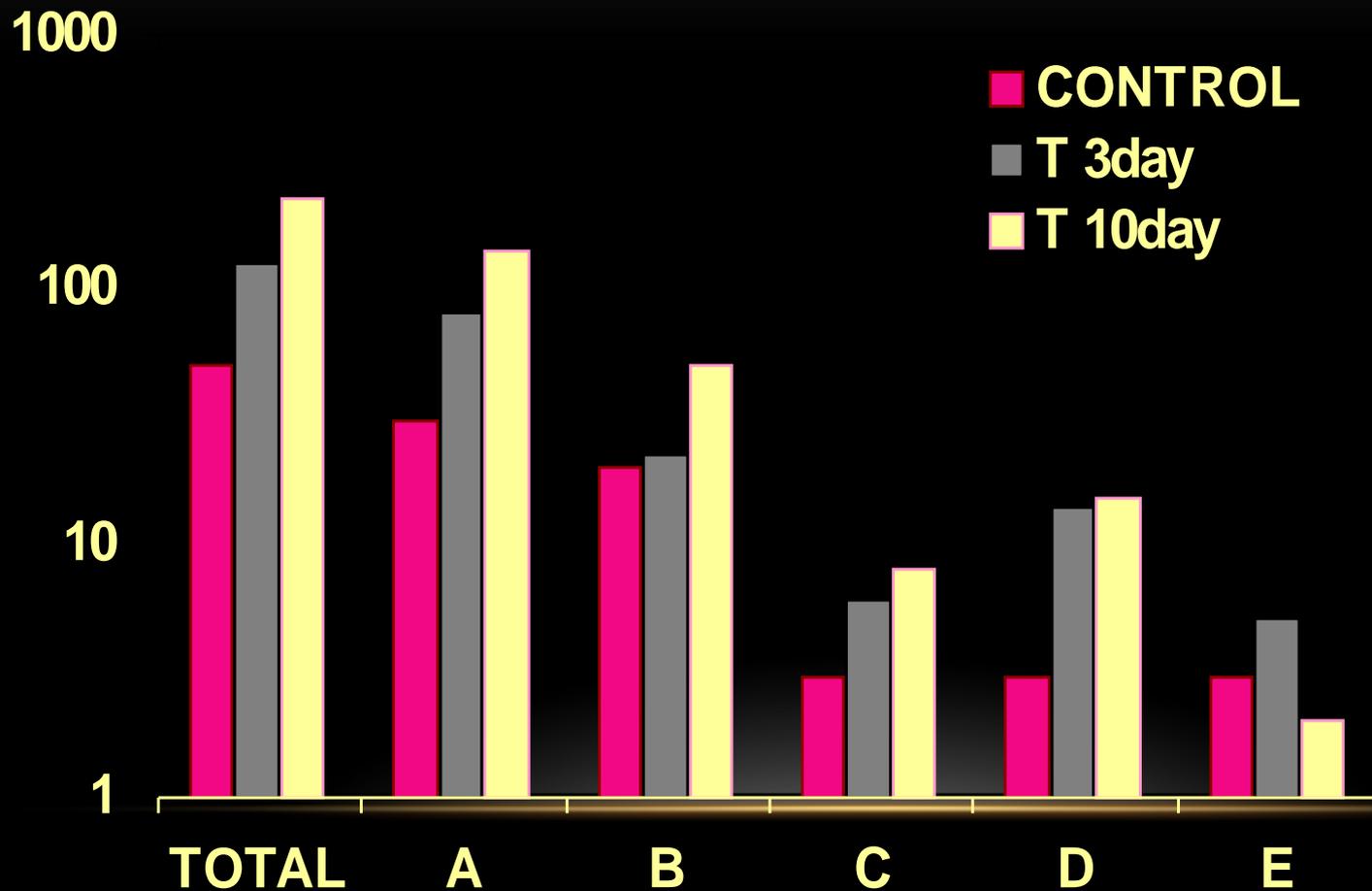
# Le contrôle de la croissance et de l'atrésie folliculaire: *Le triangle Androgènes, FSH-R, AMH*



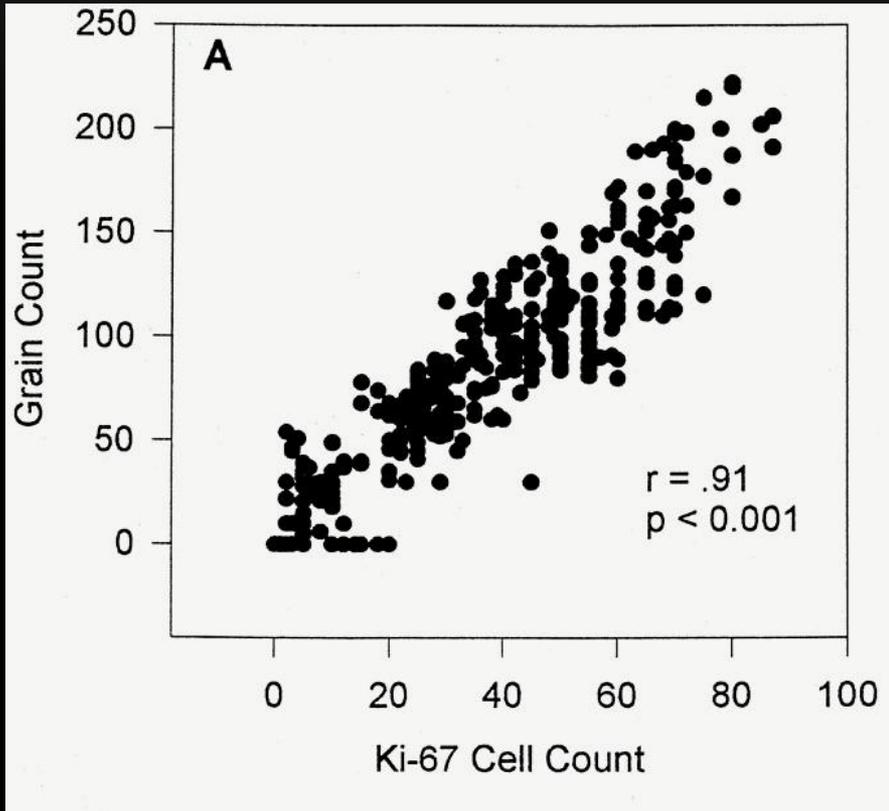
Lebbe M , and Woodruff T Mol. Hum. Reprod. 2013; 19 : 828-837.

*Les androgènes sont de puissants stimulants de la richesse folliculaire*

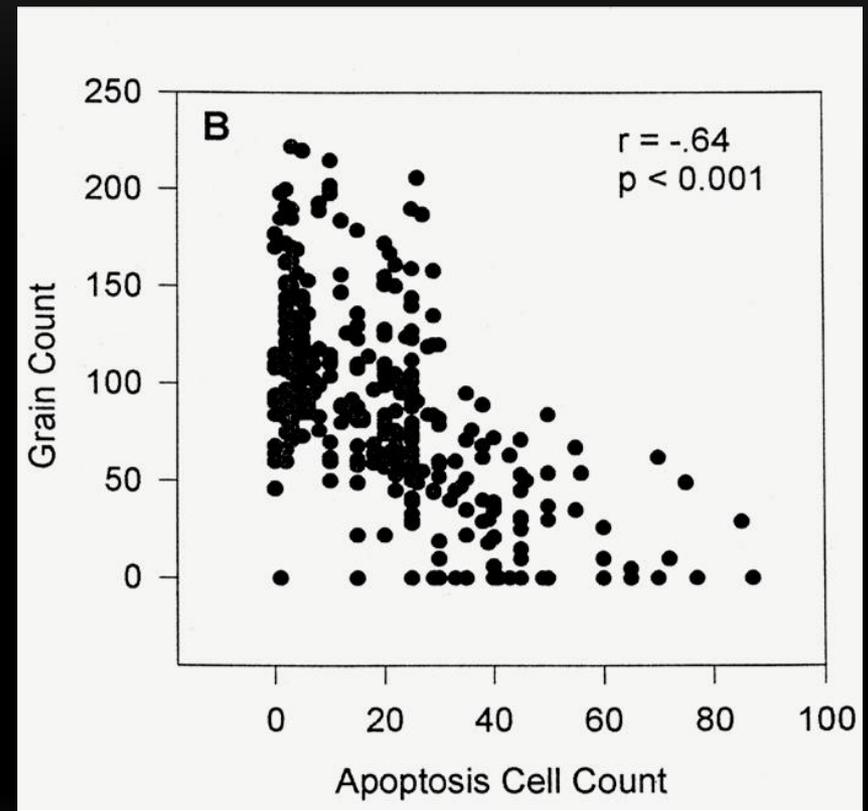
VENDOLA et al, JCI, 1998, 101:2622-9



In GC, androgen receptor level is...

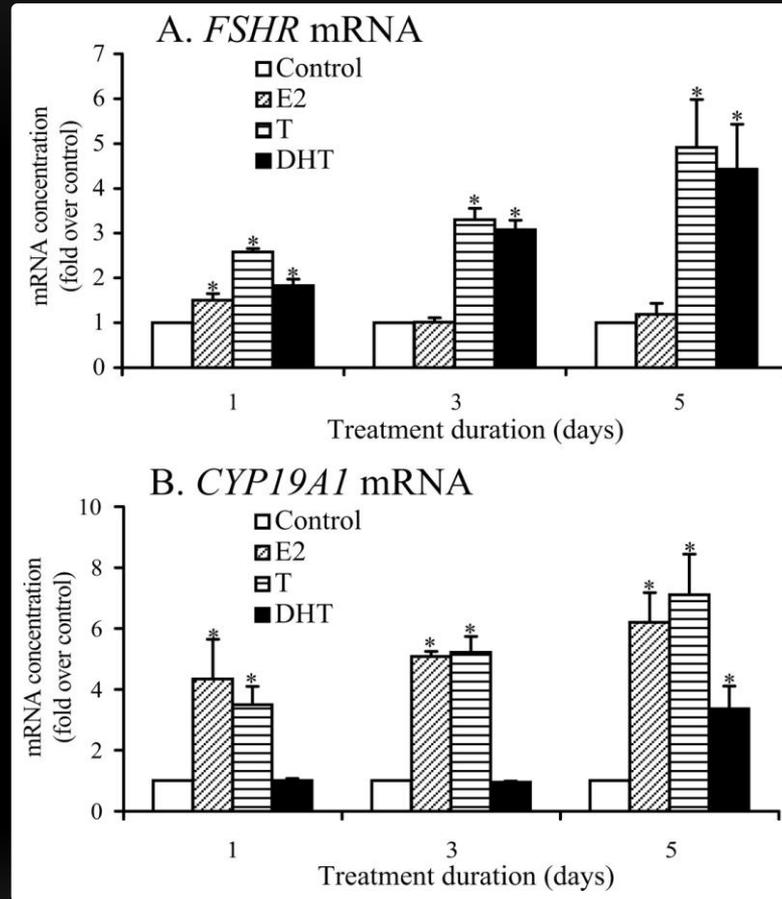


...correlated to mitotic indexes



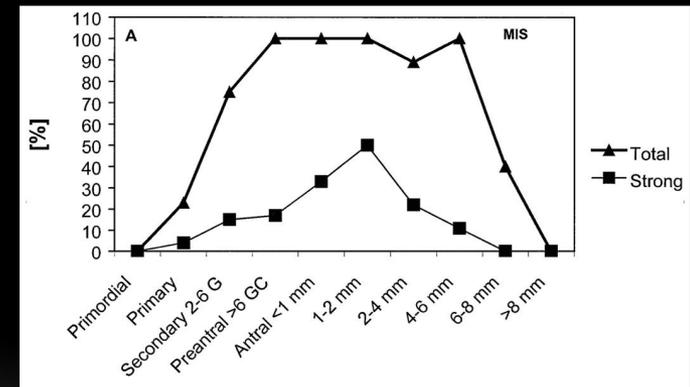
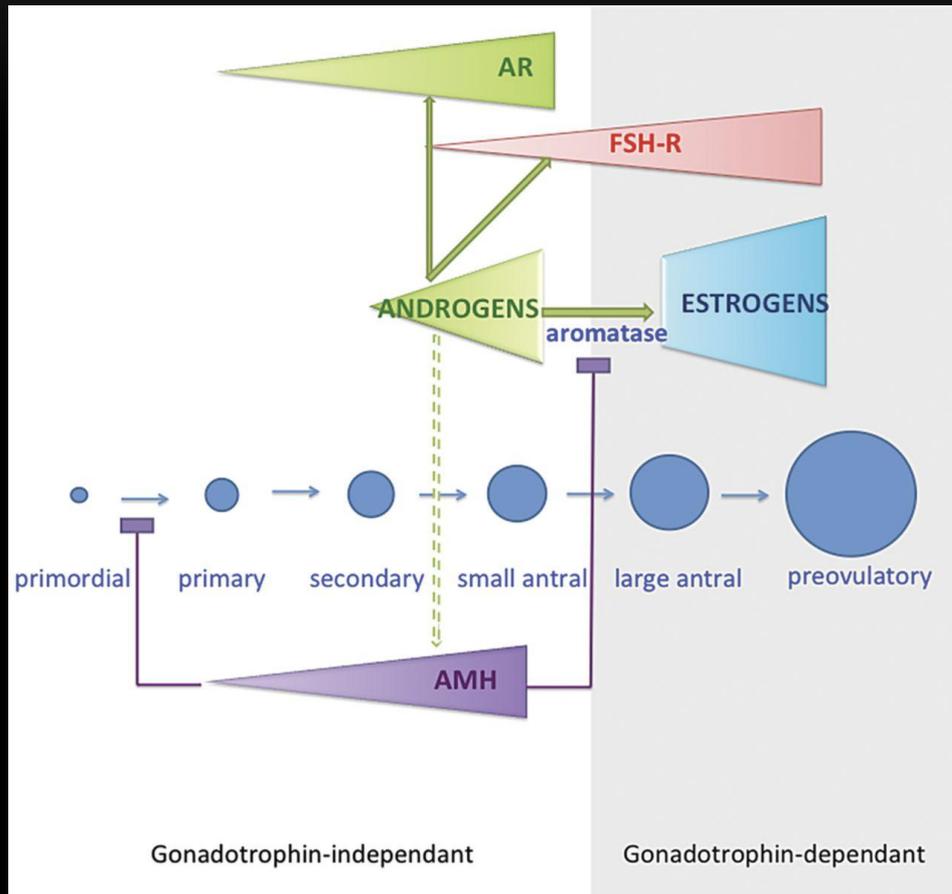
...and inversely correlated to apoptosis

# Les androgènes sont de puissants stimulants de l'expression du FSH-R



Time course for expression of mRNAs for FSHR (A) and CYP19A1 (B) after treatments with 17 $\beta$ -estradiol (E2), testosterone (T), and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) (all at 30 ng/ml).

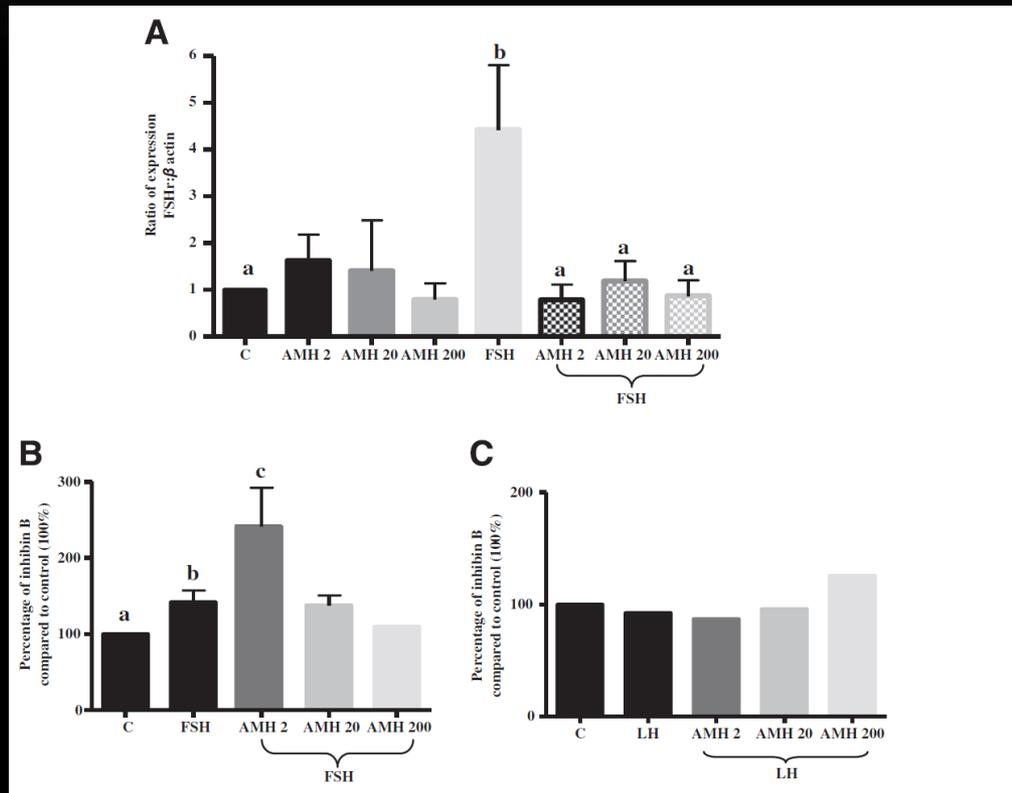
# L' AMH: un frein physiologique de la synergie Androgènes-FSH?



Weenen et al., Hum Reprod 2004, 10:77-83

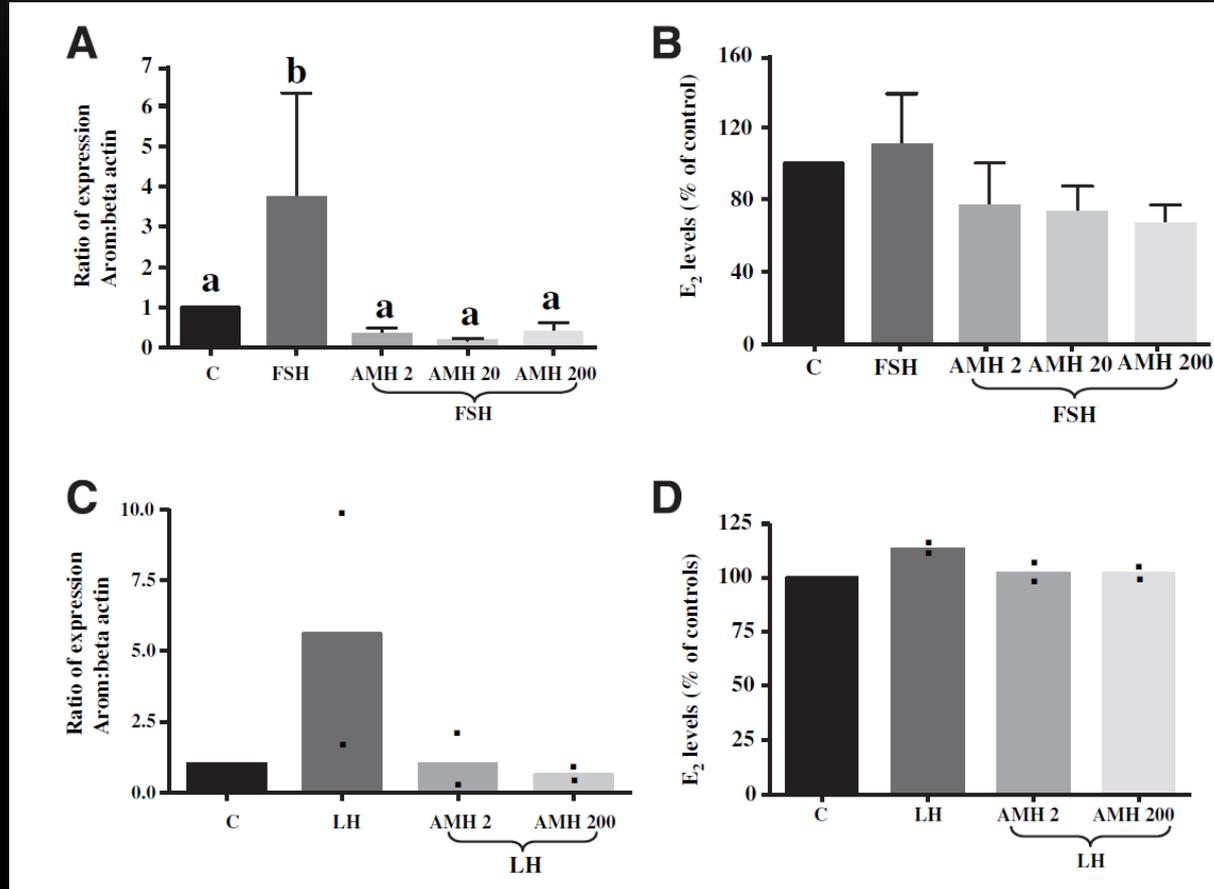
Lebbe M, and Woodruff T Mol. Hum. Reprod. 2013; 19 : 828-837

# L'AMH régule négativement l'expression des FSH-R et les effets de la FSH



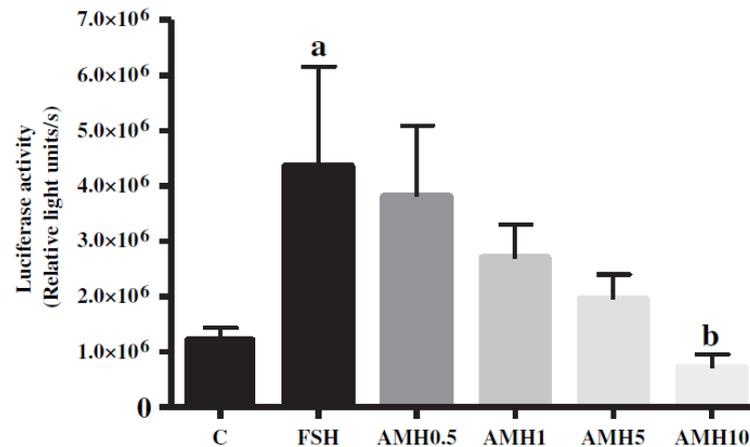
Pellatt et al., *Fertility and Sterility* 2011; 96, 1246 – 1251

# L'AMH: un anti-aromatase physiologique



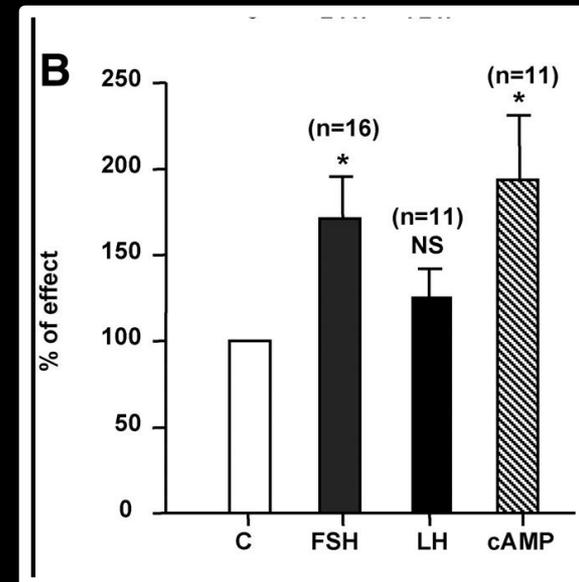
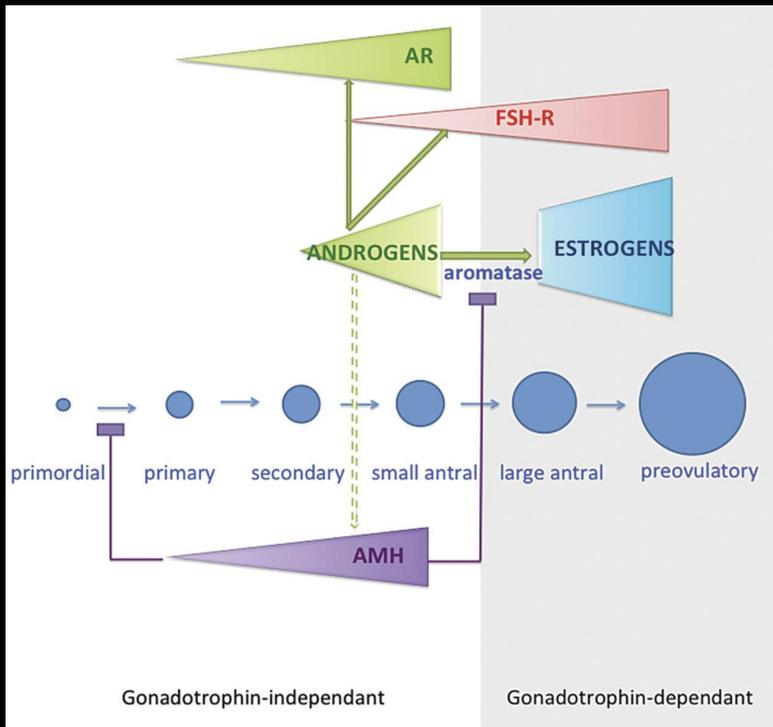
# L'AMH: un anti-aromatase physiologique d'action génomique

Promoter II activity in KGN cells treated with FSH (5 ng/mL) and anti-Müllerian hormone (AMH) doses (in nanograms per milliliter) for 24 hours (n = 3). Activity was measured by a luciferase activity assay and expressed as relative light units per second. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM (analysis of variance [ANOVA]  $P = .01$ , post hoc test, different letters indicate different significances at  $P < .05$ ). C = control.



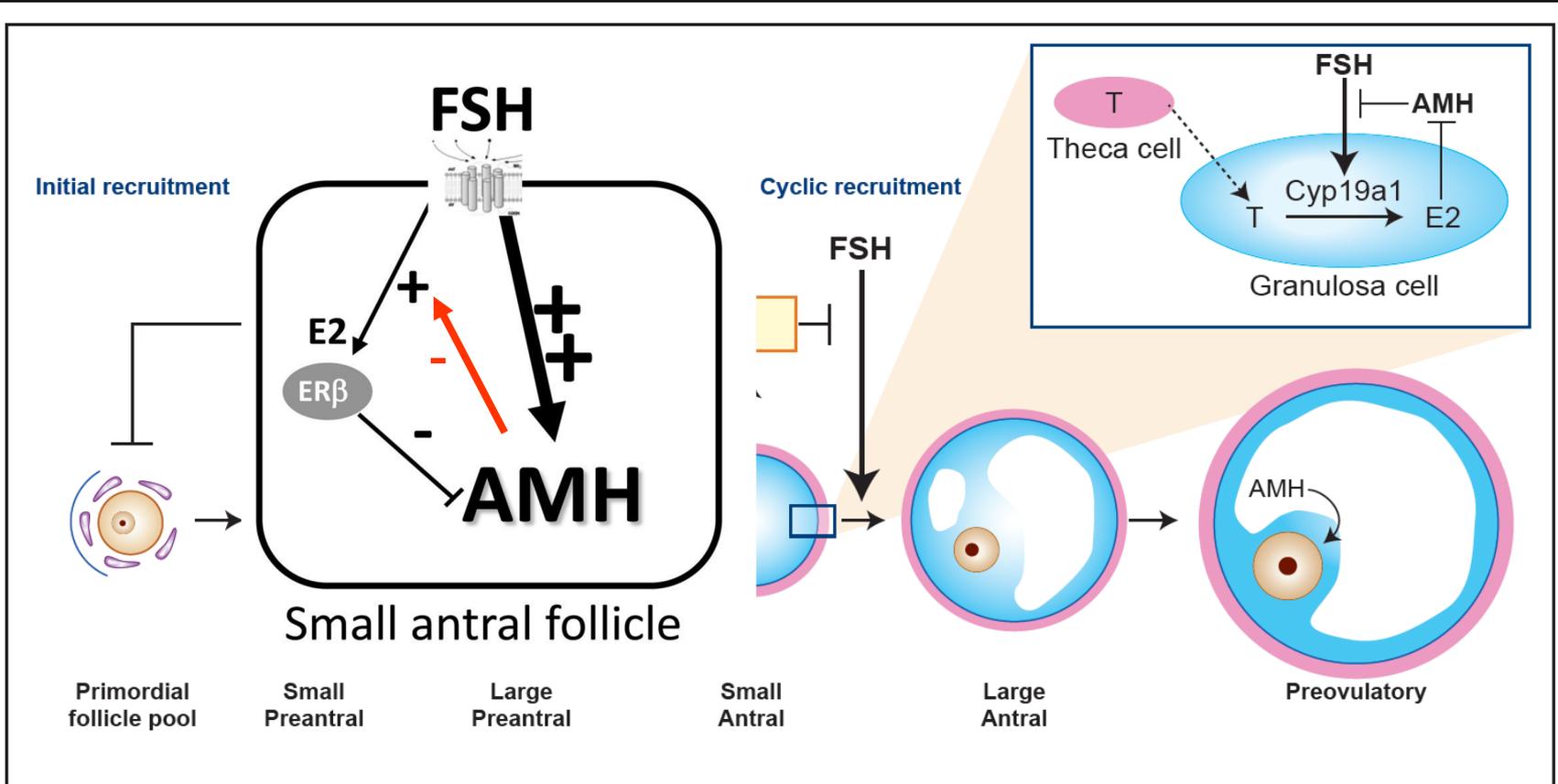
Pellatt. AMH affects follicle sensitivity to FSH. *Fertil Steril* 2011.

# La FSH stimule directement l'expression de l'AMH: un mécanisme d'auto-régulation?

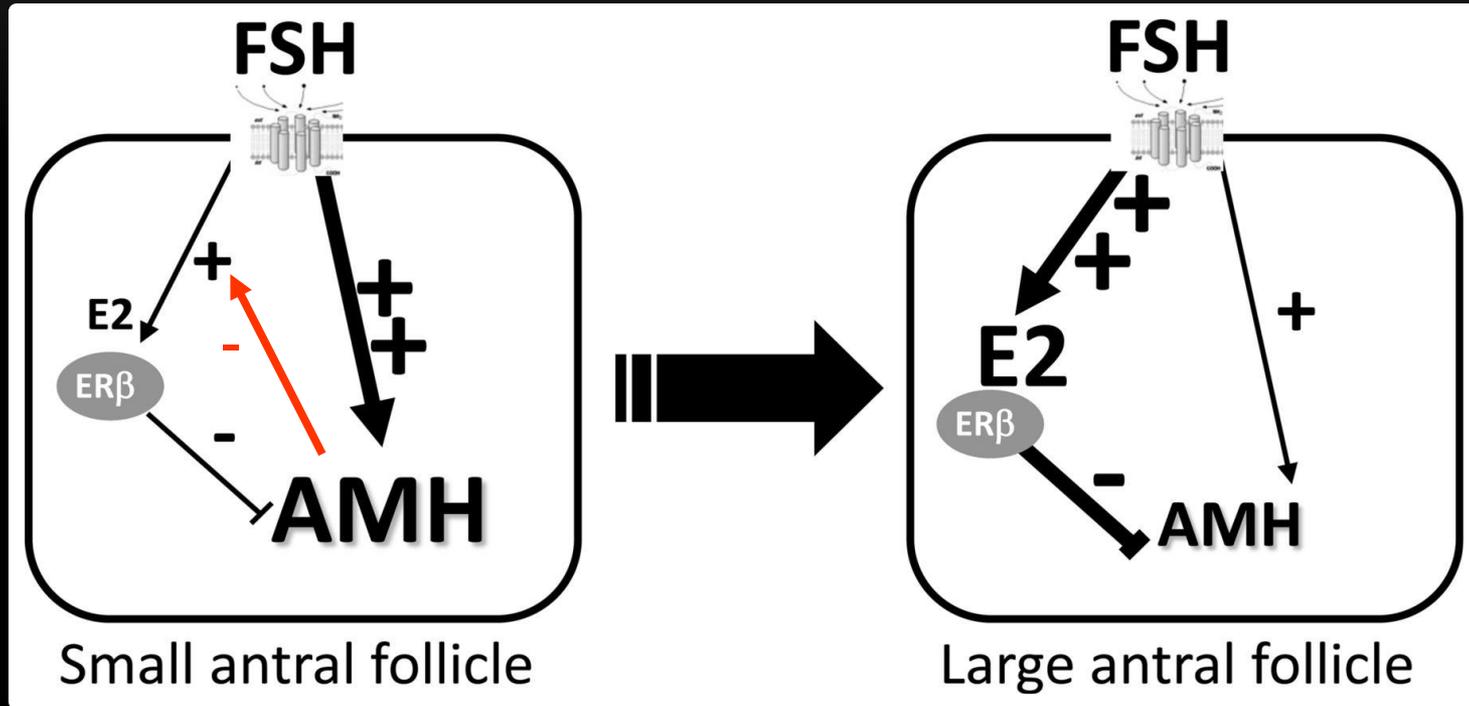


Taieb J et al. Mol Endocrinol 2011;25:645-655

# La FSH stimule l'expression de l'AMH: *un mécanisme d'auto-régulation?*



La FSH stimule indirectement la chute de l'expression de l'AMH dans les gros follicules via la montée de l'estradiol et sa liaison à ER $\beta$



Grynberg M et al. JCEM 2012;97:E1649-E1657

# *La perte folliculaire: un phénomène très virulent, soumis à des variations pathologiques*

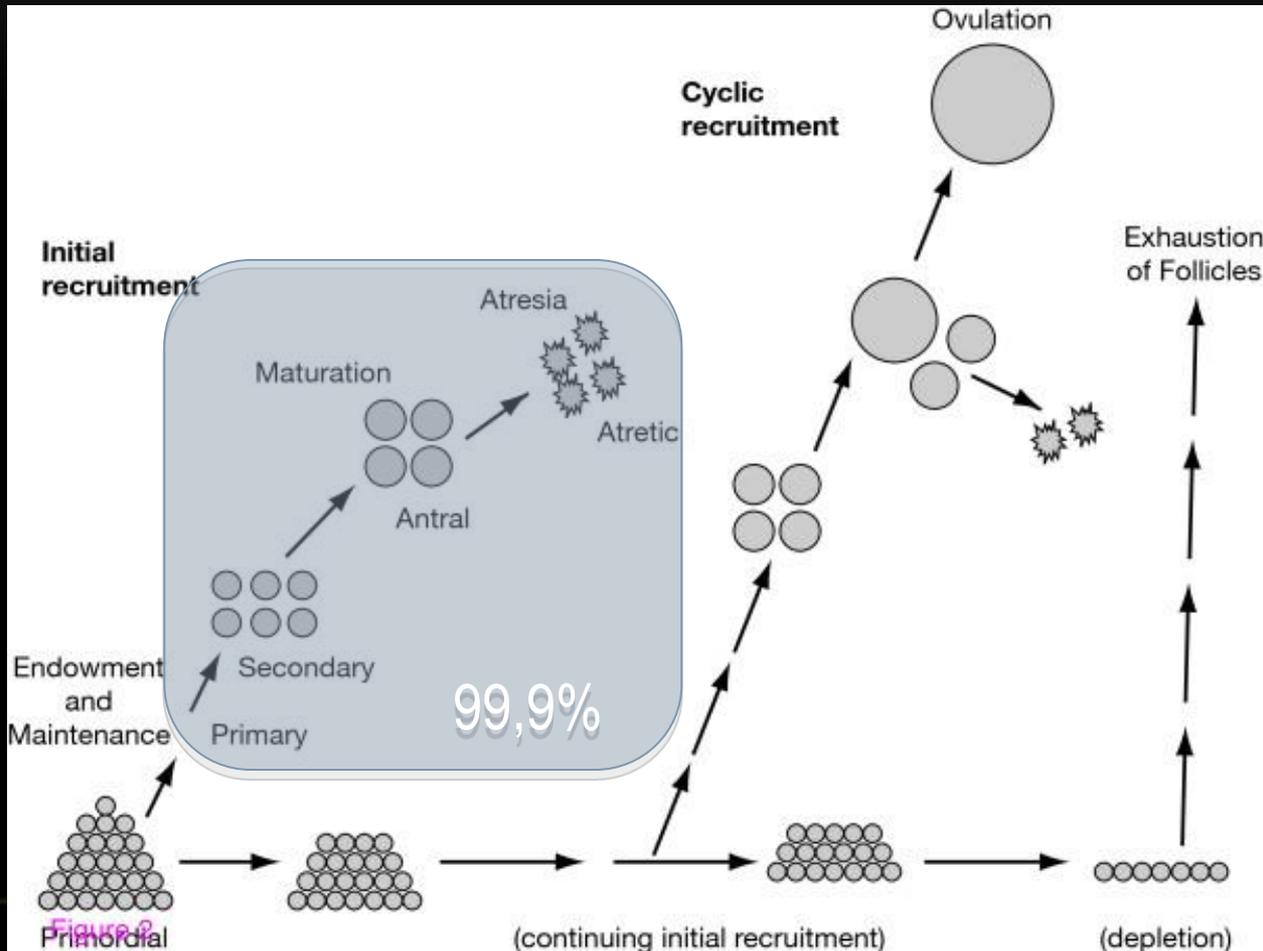
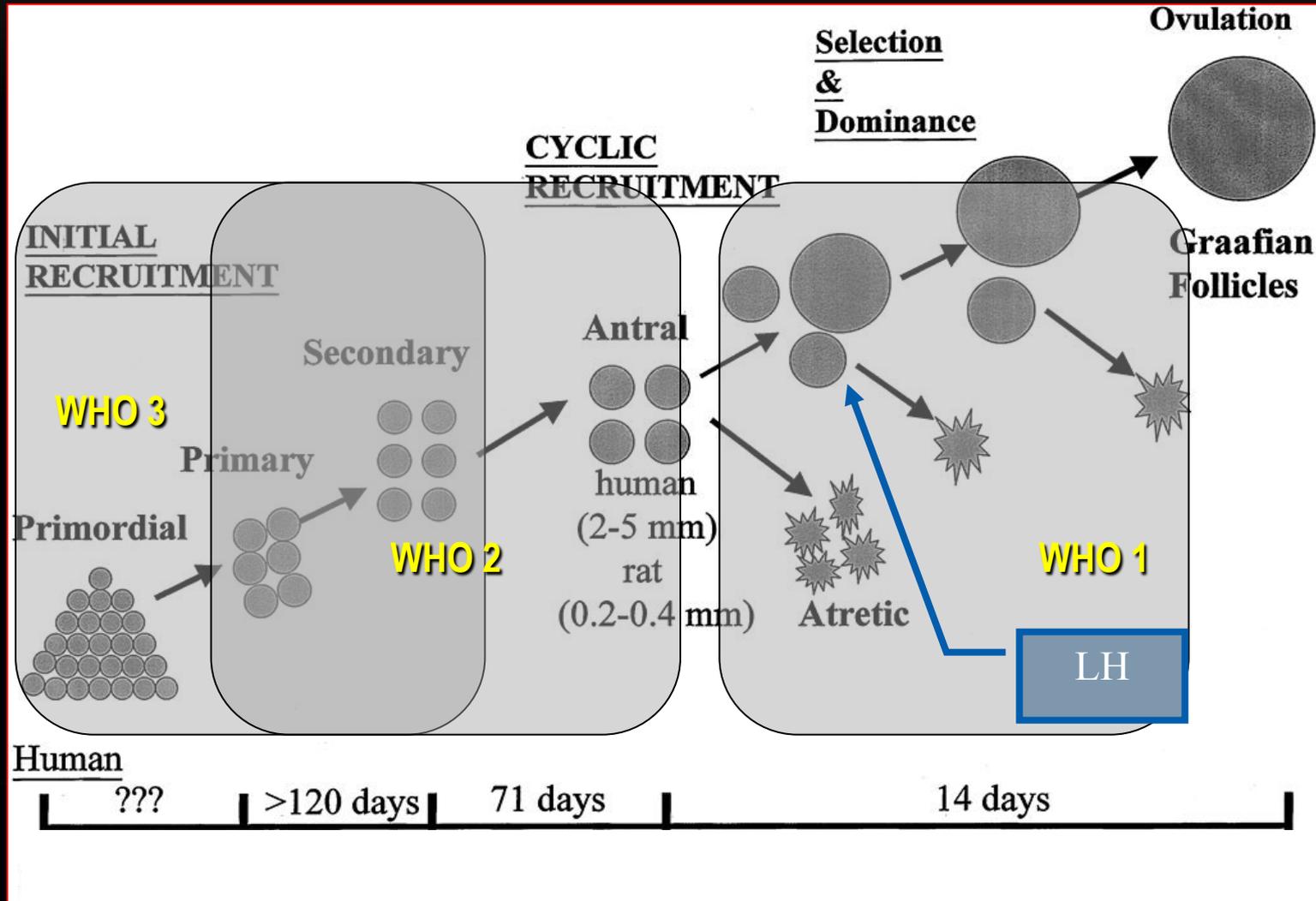
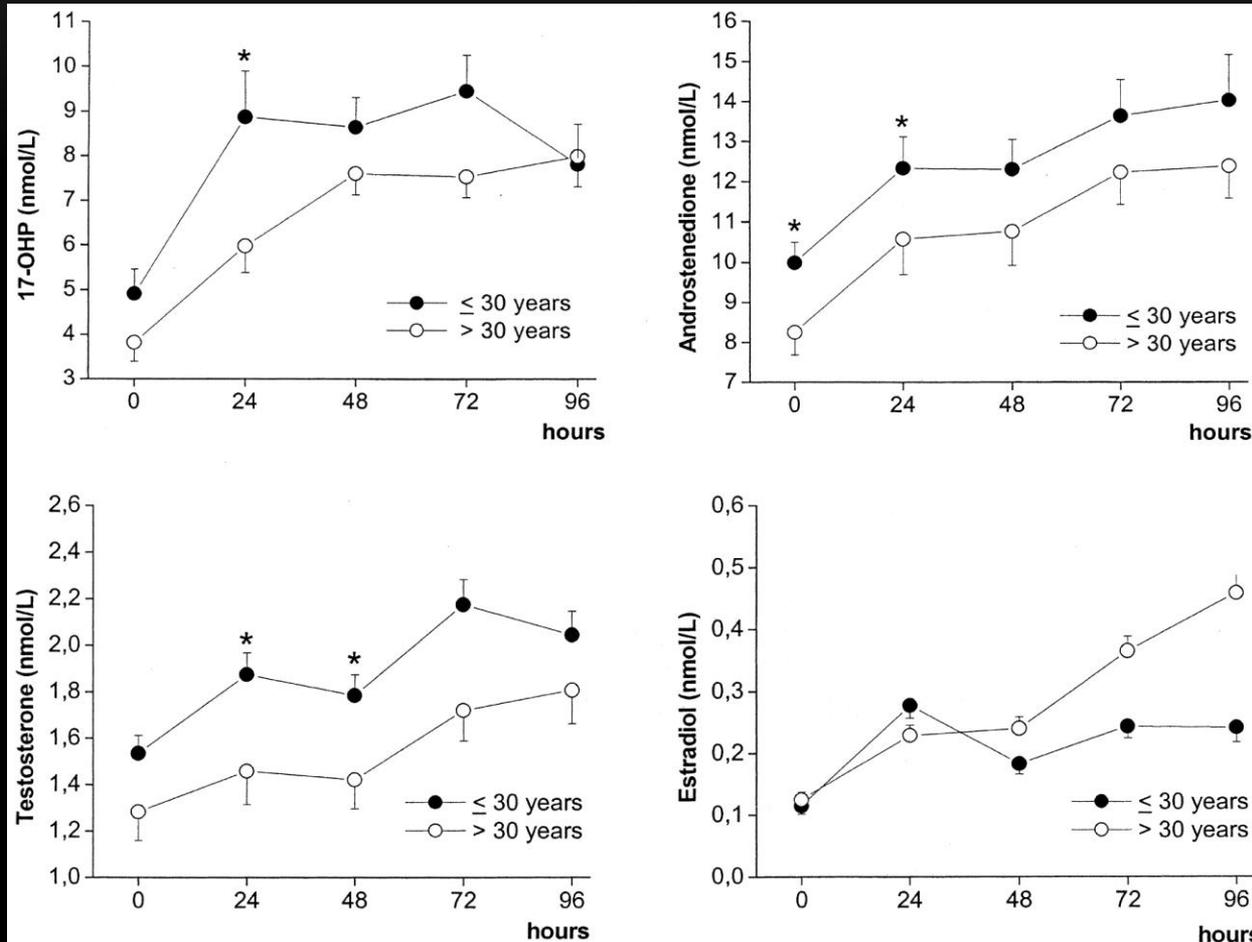


Figure 2

# Le triangle Androgènes, FSH-R, AMH et Les TROUBLES DE L'OVULATION



# Le vieillissement thécal: cause ou conséquence de la perte folliculaire liée à l'âge?



Piltonen T et al. JCEM 2003;88:3327-3332

## Prédiction d'une mauvaise réponse à la FSH par le GAST test.

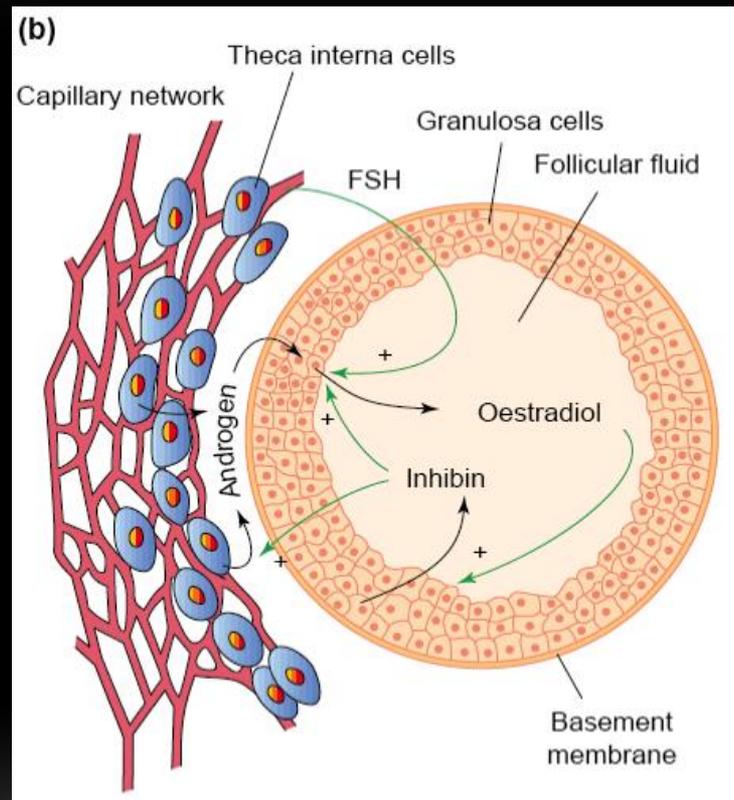
Hugues et al., *Hum Reprod* 2010;25:228-34

	AUC	Signification	Intervalle de confiance 95%
AMH	0.833	0.0001	0.701 - 0.963
CFA	0.719	0.009	0.557 - 0.882
17OHP Basale	0.624	0.139	0.459 - 0.789
17OHP Stimulée	0.721	0.008	0.591 - 0.850
$\Delta$ 4 Androstènedione basale	0.598	0.241	0.416 - 0.780
$\Delta$ 4 Androstènedione stimulée	0.559	0.482	0.388 - 0.730
Testostérone basale	0.468	0.7	0.276 - 0.660
Testostérone stimulée	0.432	0.424	0.243 - 0.620
Oestradiol basale	0.487	0.88	0.318 - 0.656
Oestradiol stimulé	0.667	0.046	0.509 - 0.824

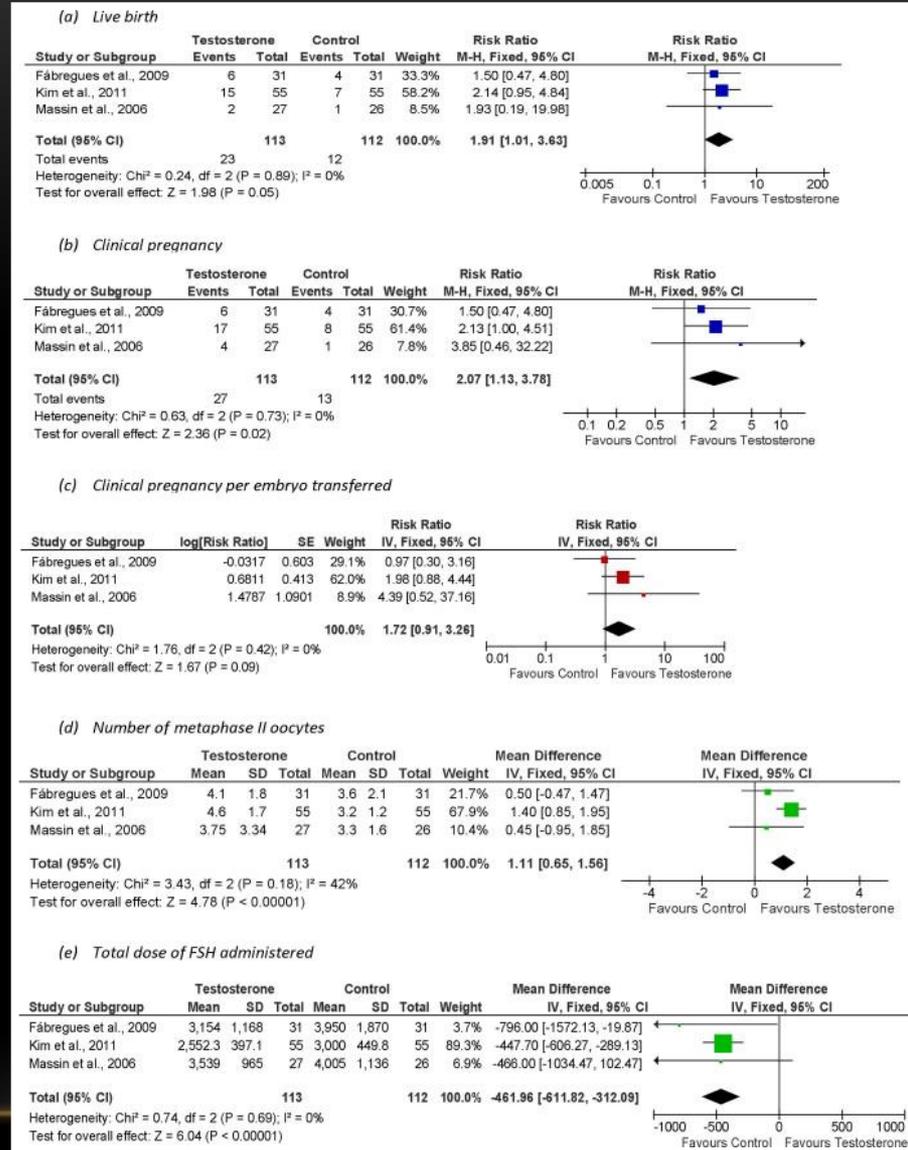
# Le déficit androgénique lié à la perte folliculaire:

-faut-il le traiter?

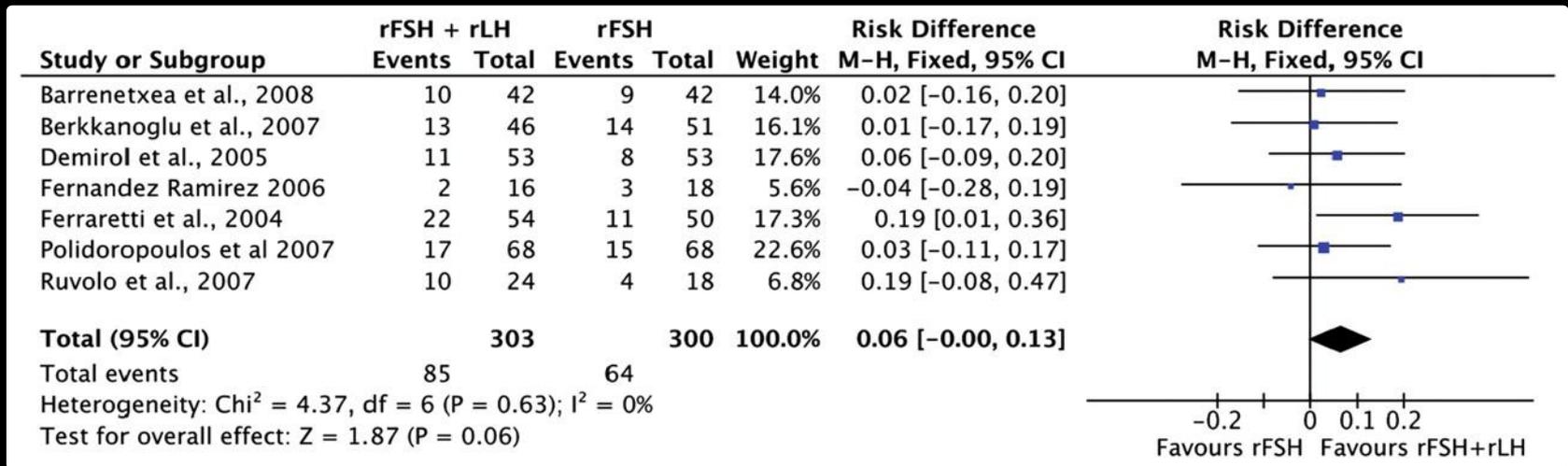
-par voie systémique ou *in situ*?



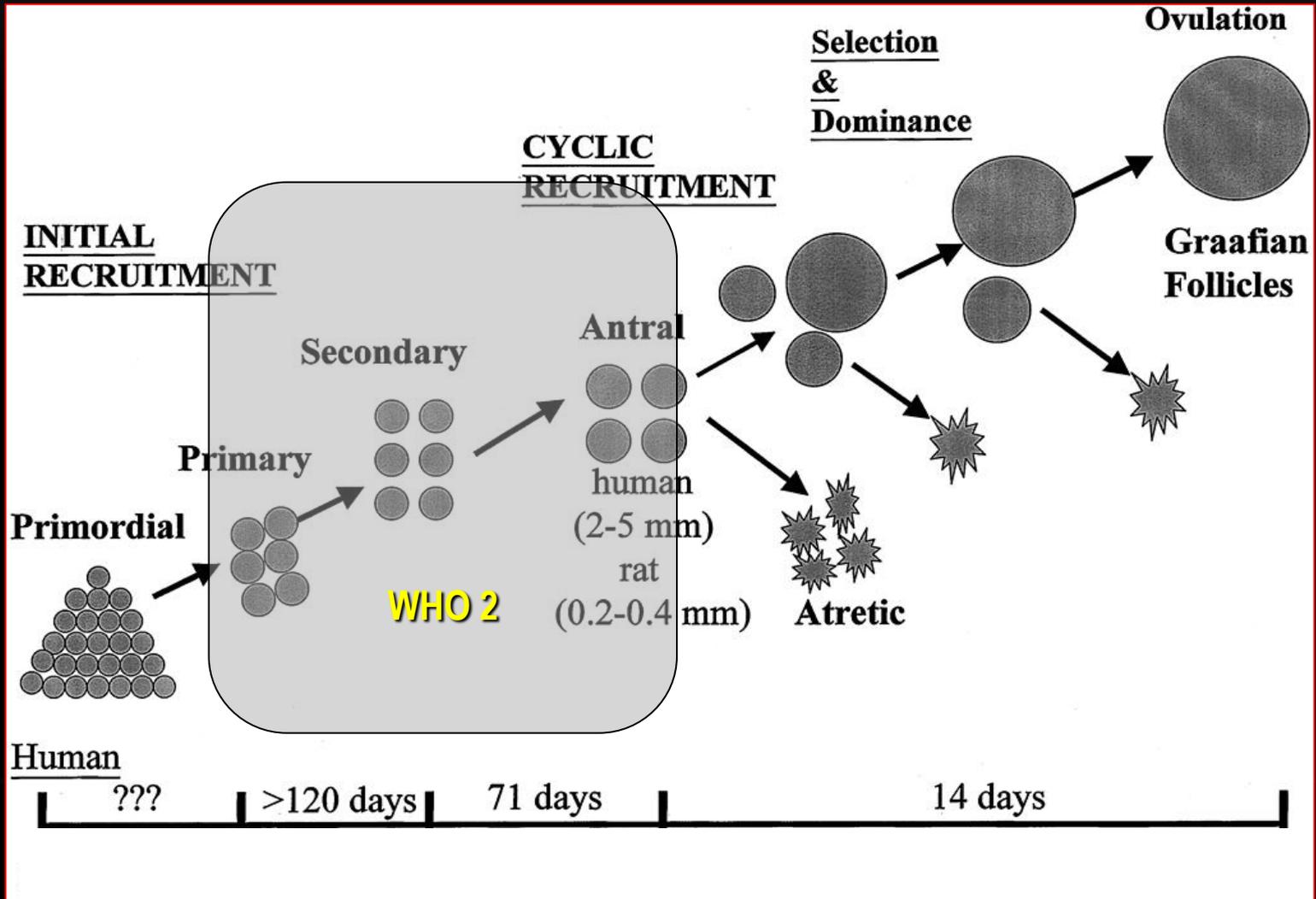
# Effectiveness of transdermal testosterone priming versus standard treatment.



# Le traitement du déficit androgénique lié à la perte folliculaire: *Stimulation de la production d'androgènes in situ*

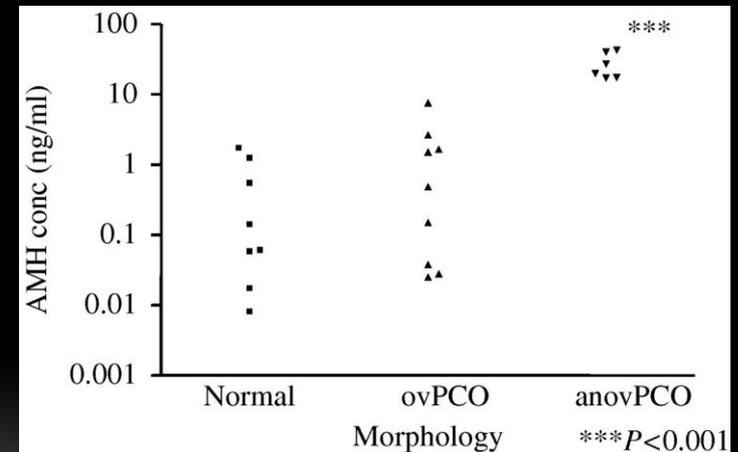
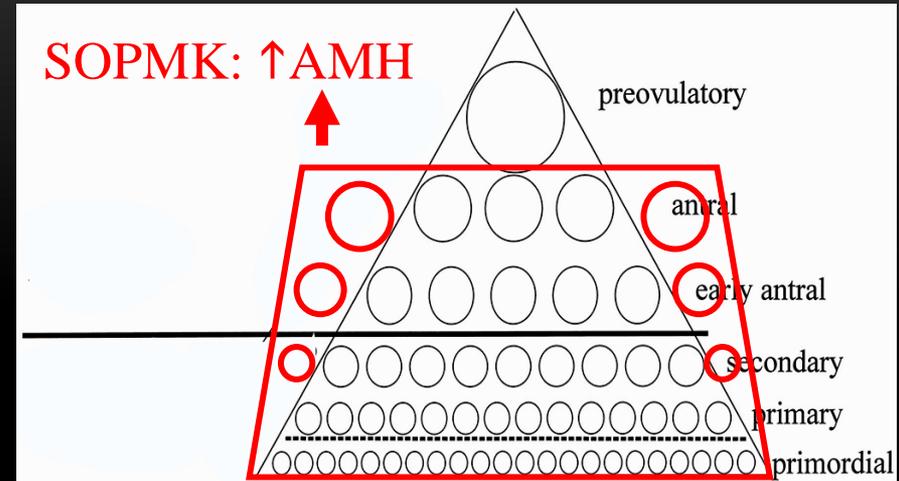


# Le triangle Androgènes, FSH-R, AMH et le SOPK



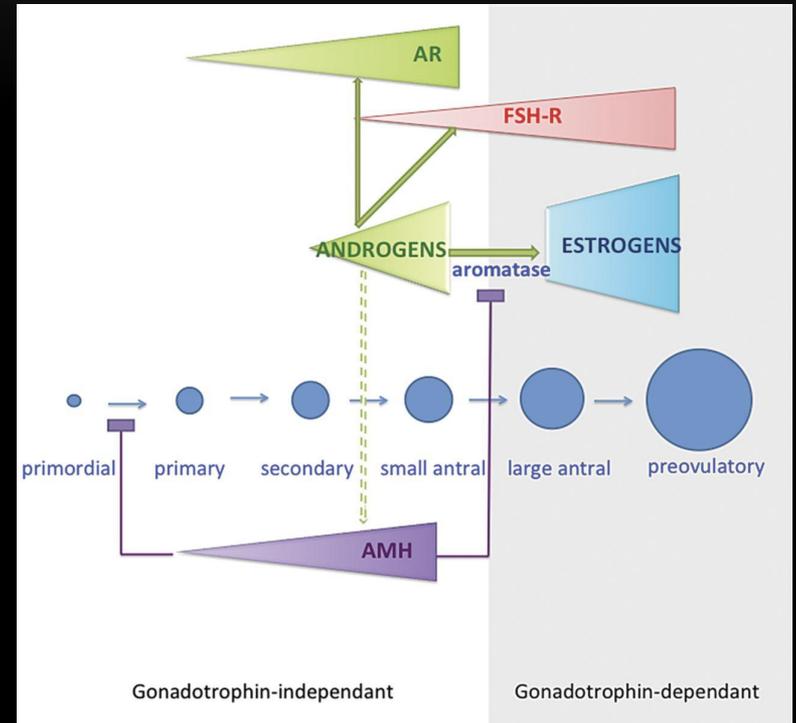
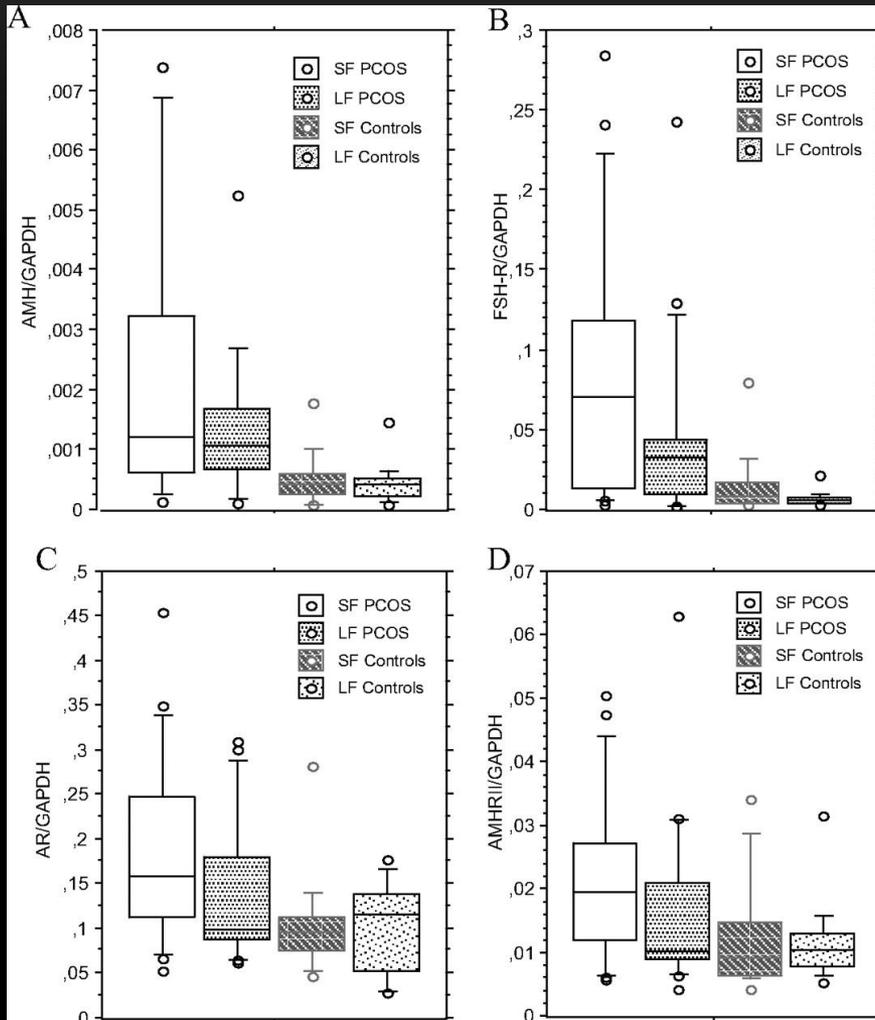
# Elévation des taux plasmatiques de l'AMH dans le SOPMK:

- Par augmentation du nombre de follicules en croissance
- Par « up regulation » du gène de l'AMH
  - Spontanée?
  - Induite?



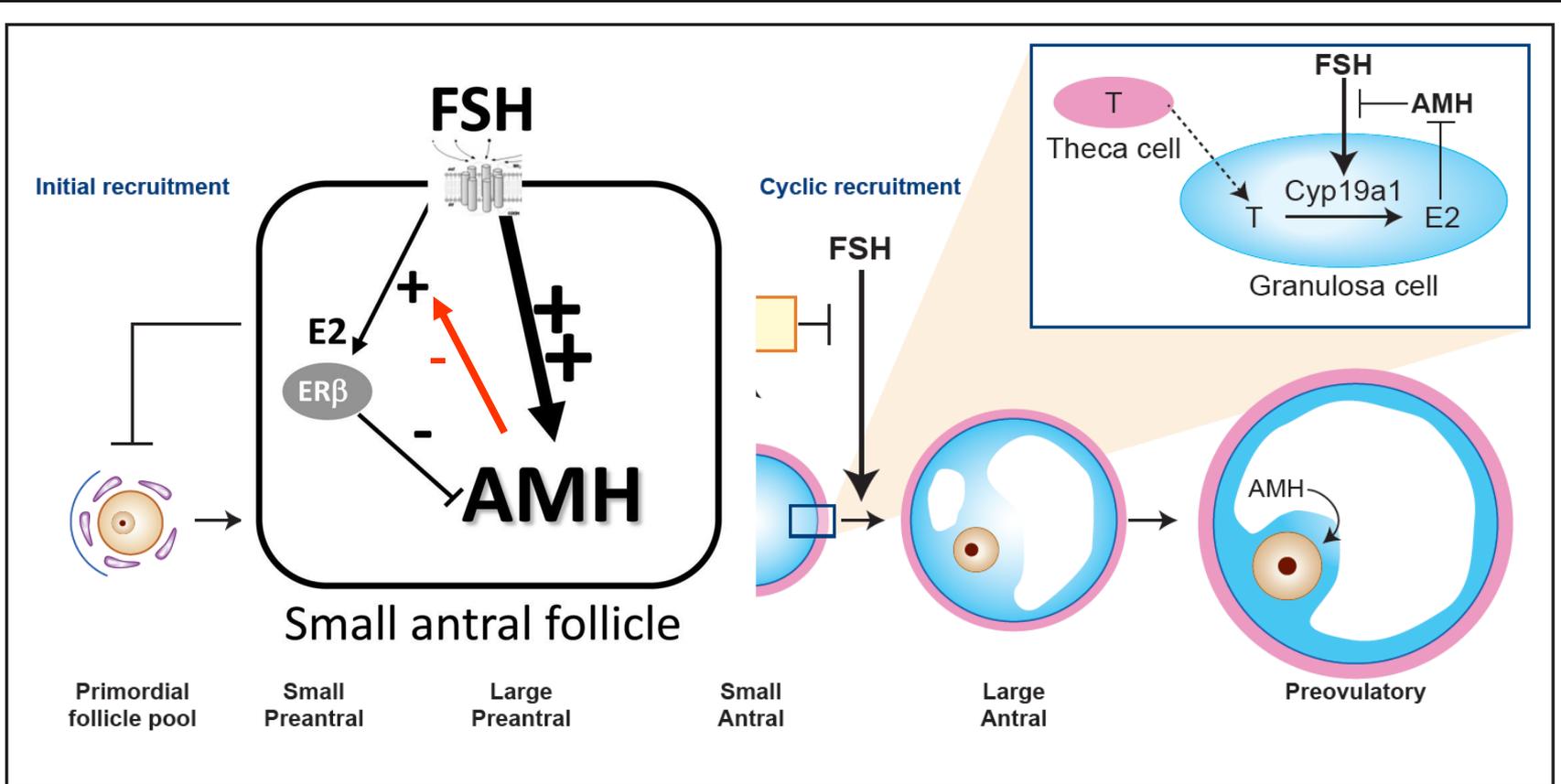
Pellatt L et al. JCEM 2007;92:240-245

# Le triangle Androgènes, FSH-R, AMH dans les OPK

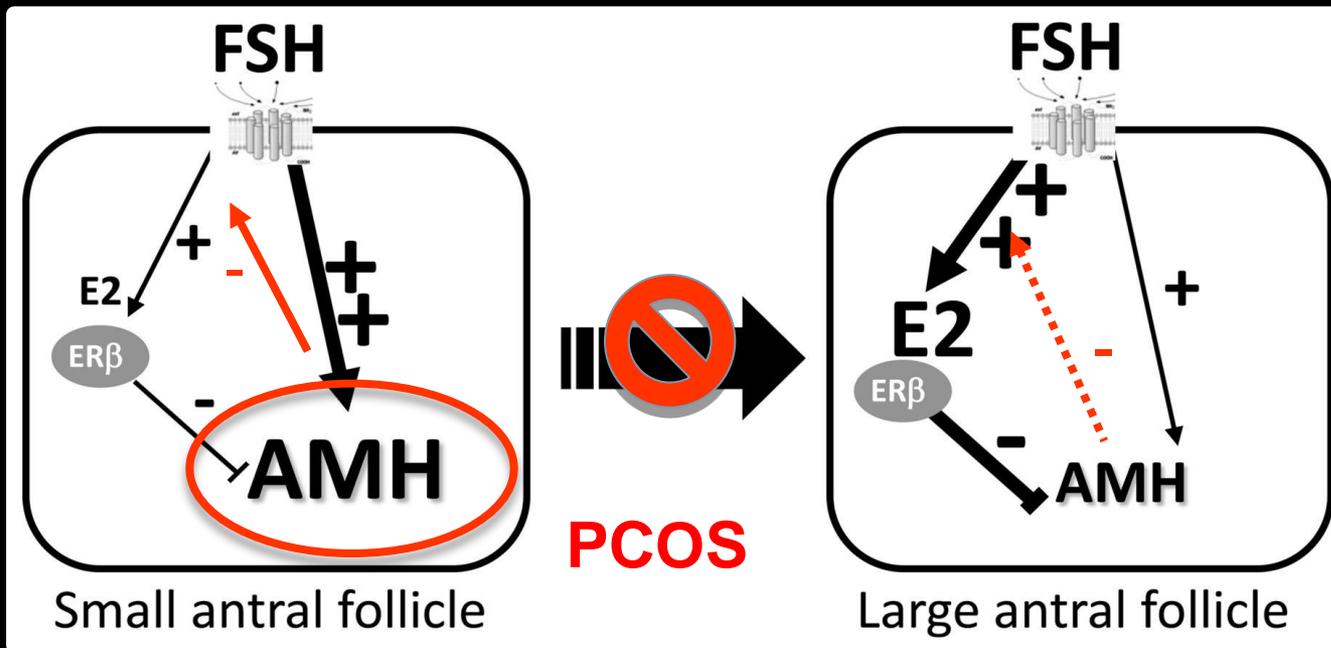


Catteau-Jonard S et al. JCEM 2008;93:4456-4461

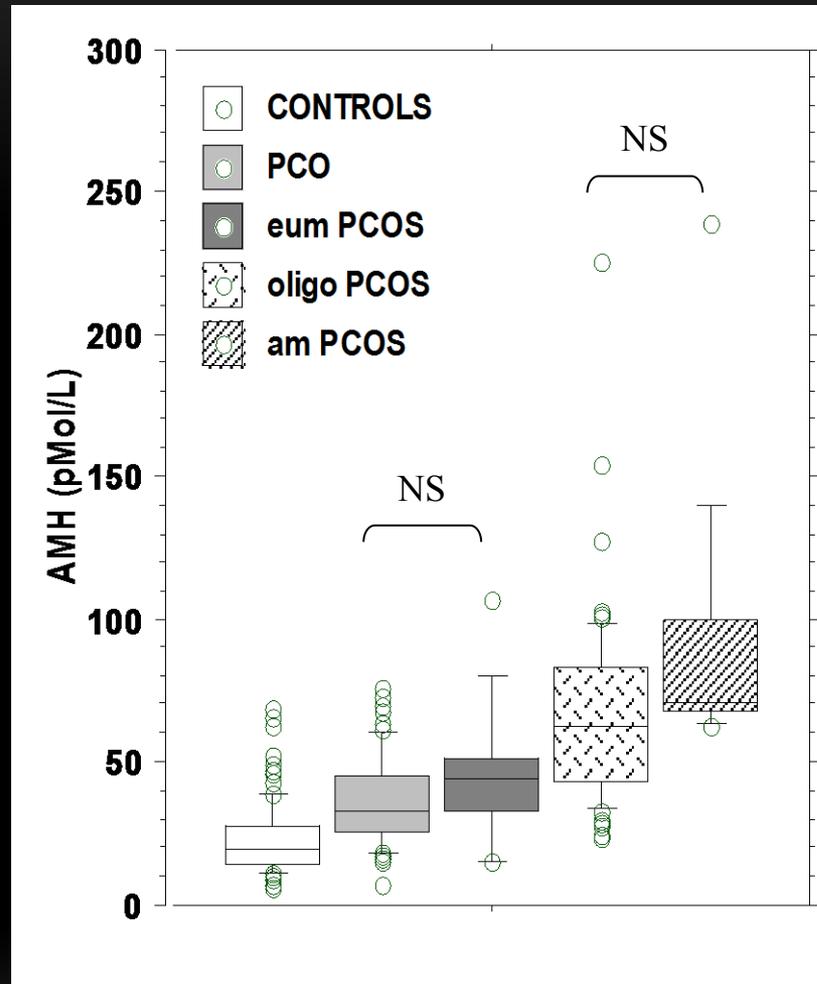
# L' « up regulation » de l' AMH dans le SOPK: un phénomène adaptatif?



Physiologically, in large antral follicles, FSH indirectly suppresses AMH through estradiol binding to ER $\beta$ : an effect that is lacking in anovulatory PCOS?

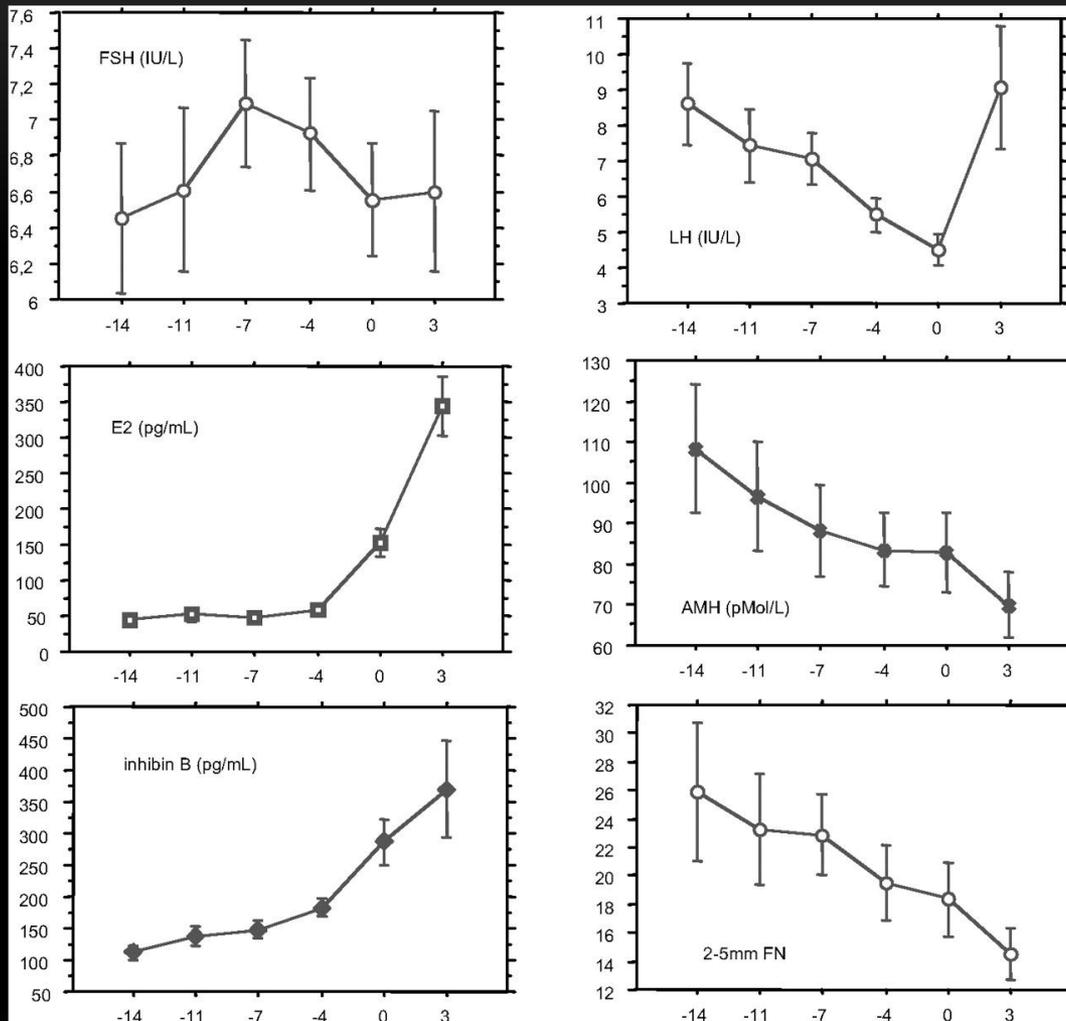


# Serum AMH level in PCOS correlates to the severity of follicular arrest



Catteau-Jonard et al., UOG, 2012, 40:223-9

# La baisse de l'AMH sous apport de *recFSH*: un pré-requis pour la dominance?



*Day 0 = day of dominance*

# CONCLUSIONS

- Le concept du triangle Androgènes, FSH-R, AMH est séduisant, mais certainement réducteur!
- Il peut servir néanmoins de base rationnelle:
  - pour faire des androgènes un marqueur (acteur?) de baisse de réserve ovarienne, complémentaire aux marqueurs classiques
  - pour faire de l' AMH plasmatique un « bio-assay » de l' hyperandrogénie intra-ovarienne dans le SOPK
  - pour des RCT visant à améliorer les protocoles de stimulation en FIV et hors-FIV.

# Merci à l'équipe « foLlC~~L~~LE »!



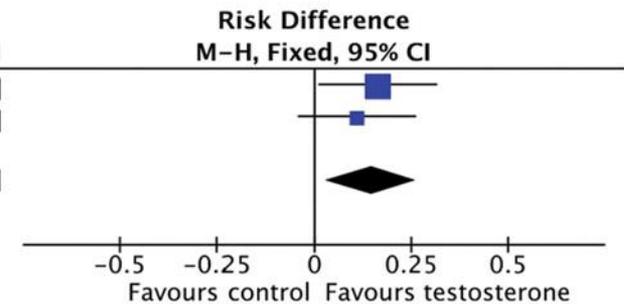
- Yves Ardaens
- Edouard Poncelet
- Yann Robert
  
- Pascal Pigny
- Benoît Soudan
  
- Alain Duhamel

- Sophie Catteau-Jonard
- Christine Decanter
- Catherine Lefebvre
- Maryse Leroy
- Geoffroy Robin
- Patricia Thomas
  
- Lydie Lombardo

# Le traitement du déficit androgénique lié à la perte folliculaire: *La voie systémique*

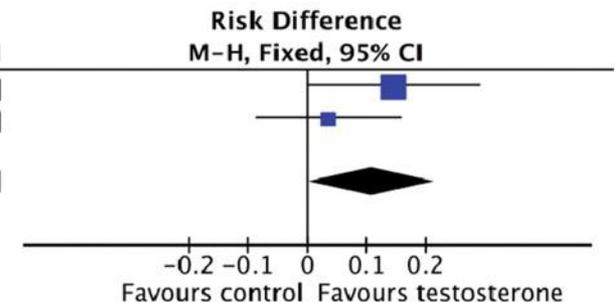
## (a) *Clinical pregnancy*

Study or Subgroup	Testosterone		Control		Weight	Risk Difference
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
Kim et al., 2011	17	55	8	55	67.5%	0.16 [0.01, 0.32]
Massin et al., 2006	4	27	1	26	32.5%	0.11 [-0.04, 0.26]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>82</b>		<b>81</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.15 [0.03, 0.26]</b>
Total events	21		9			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.27$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0.60$ ); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.49$ ( $P = 0.01$ )						



## (b) *Live birth*

Study or Subgroup	Testosterone		Control		Weight	Risk Difference
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
Kim et al., 2011	15	55	7	55	67.5%	0.15 [-0.00, 0.29]
Massin et al., 2006	2	27	1	26	32.5%	0.04 [-0.09, 0.16]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>82</b>		<b>81</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.11 [0.00, 0.22]</b>
Total events	17		8			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.61$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0.20$ ); $I^2 = 38\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.01$ ( $P = 0.04$ )						



# CONCLUSIONS

- Le concept du triangle Androgènes, FSH, AMH est séduisant, mais certainement réducteur!
- Il peut servir néanmoins de base rationnelle pour faire des androgènes un marqueur de baisse de réserve ovarienne, complémentaire aux marqueurs classiques
- Il peut servir néanmoins de base rationnelle pour faire de l' AMH un « bio-assay » de l' hyperandrogénie intra-ovarienne dans le SOPK
- Il peut servir néanmoins de base rationnelle pour des RCT visant à améliorer les protocoles de stimulation en FIV et hors-FIV.
  - En FIV:
    - « Androgénisation folliculaire » des mauvaises répondeuses (sélectionnées?)
    - adaptation des doses de FSH selon le statut androgénique et selon le taux d' AMH (prévention de l' HSO)
  - Hors-FIV: choix du protocole de 1<sup>ère</sup> intention pour les SOPK (CC ou *rec*FSH), choix de la dose initiale, selon le statut androgénique et selon le taux d' AMH .