

Physiologie et exploration de la fonction ovarienne

Congrès GynAzur le 27/06/2019

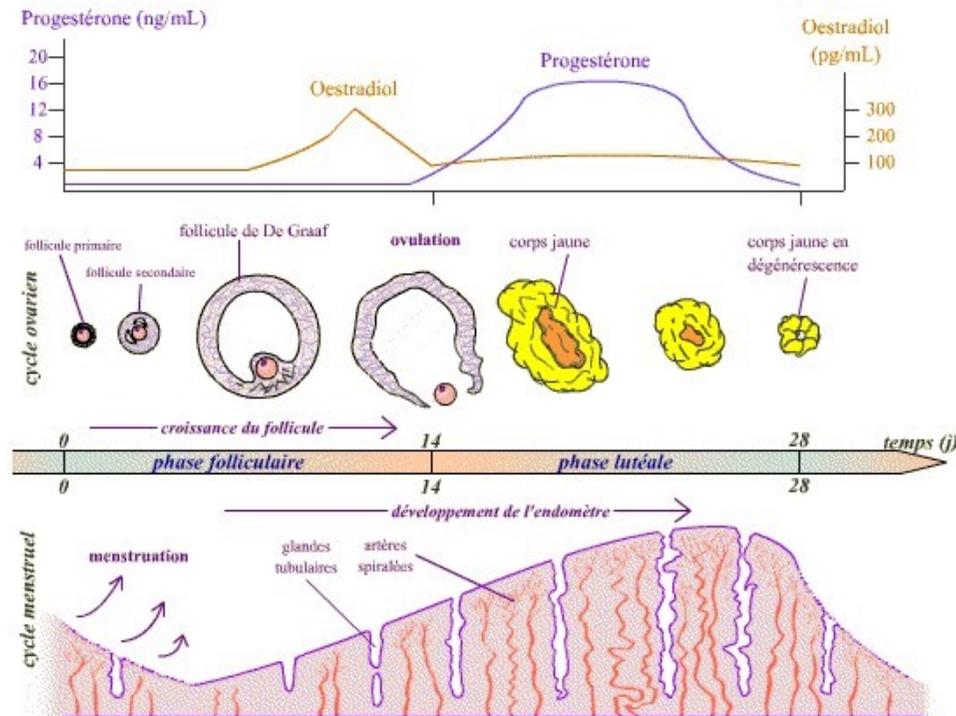
Dr Marine QUINQUIN

Service de Gynécologie obstétrique et reproduction
Aide médicale à la procréation et CECOS
CHU de Nice



La fonction ovarienne

Comprendre la fonction ovarienne est indispensable à l'information éclairée des patientes qui se questionnent sur leur fertilité ou des couples dans le cadre de la reproduction



L'exploration de cette fonction ovarienne est nécessaire afin d'orienter leur prise en charge, leur suivi etc

La fonction ovarienne

⇒ Rôle endocrine : hormones stéroïdes (17 β estradiol + progestérone)

Indispensables à la reproduction mais pas seulement !

Effets des œstrogènes

Cerveau

- Aident à réguler la température corporelle

Sein

- Stimulent le développement à la puberté et préparent les glandes mammaires à la production de lait maternelle

Ovaires

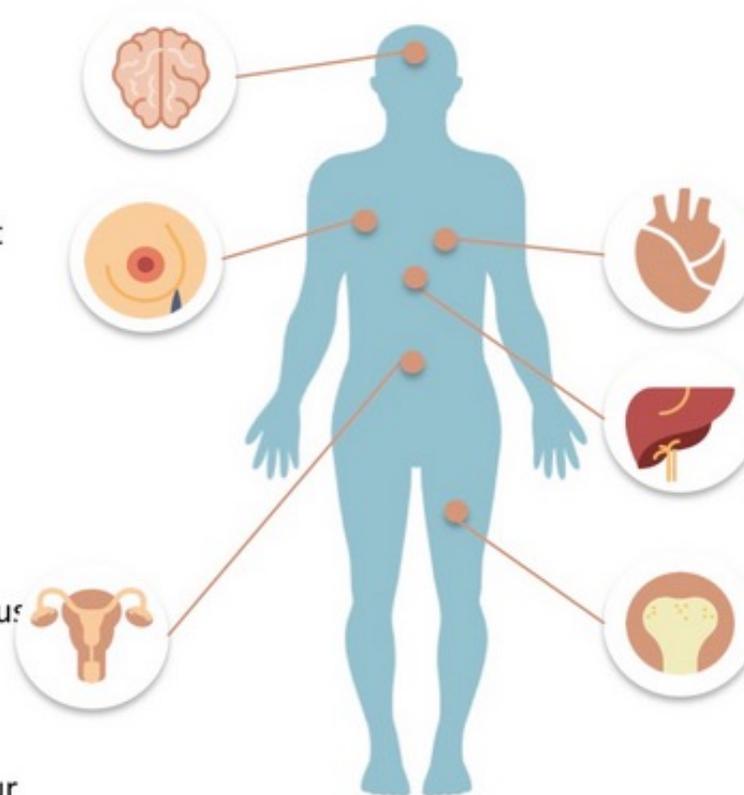
- Stimulent la maturation et déclenchent le cycle menstruel

Utérus

- Stimulent la maturation et préparent l'utérus au développement du fœtus

Vagin

- Stimulent la maturation et contribuent au maintien de la lubrification et de l'épaisseur de la muqueuse vaginale



Cœur et foie

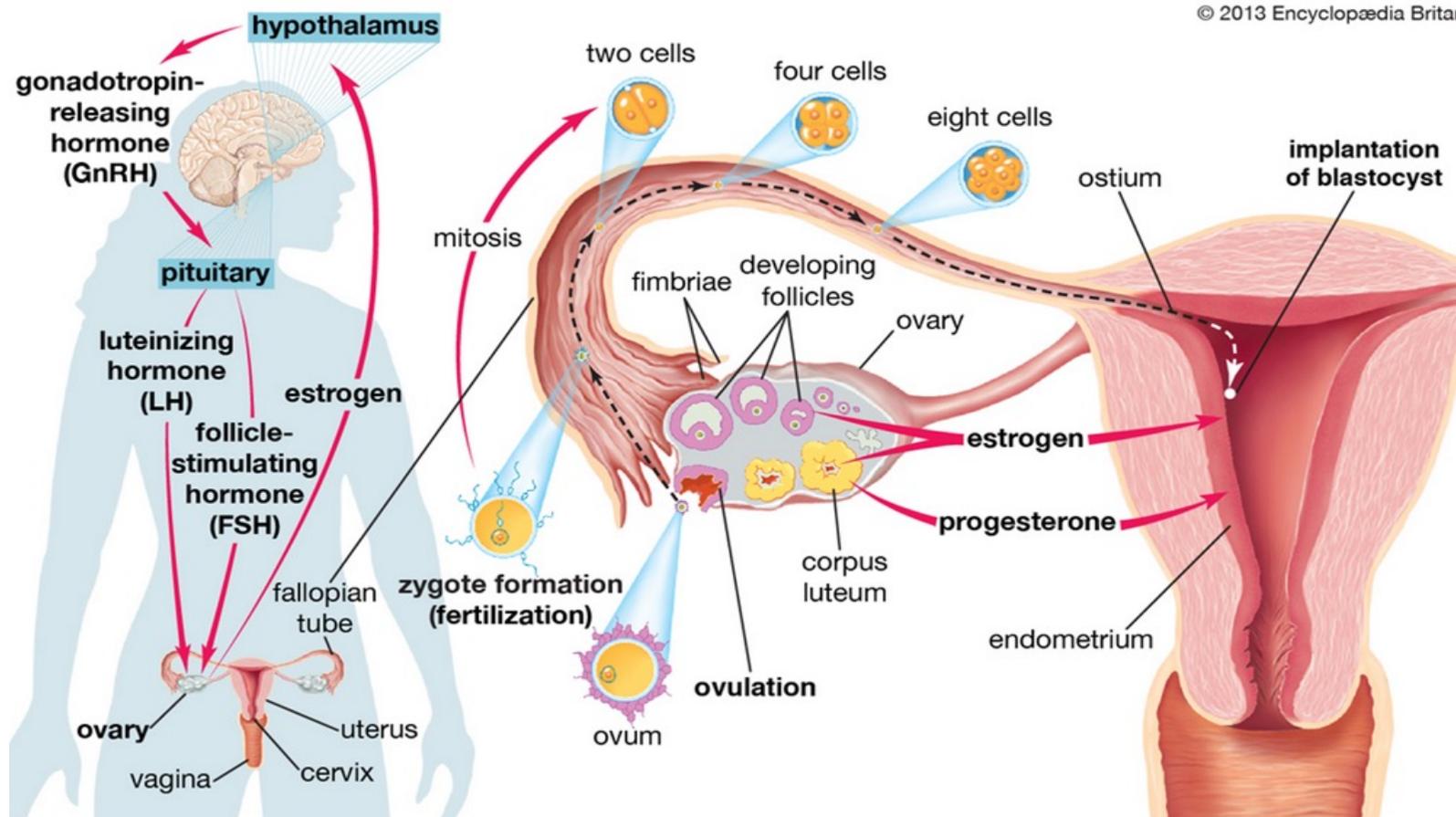
- Régulent la synthèse de cholestérol → ↓ plaques athéromateuses

Os

- Contribuent au maintien de la densité osseuse

La fonction ovarienne

⇒ Rôle exocrine : croissance, maturation et expulsion de l'ovocyte

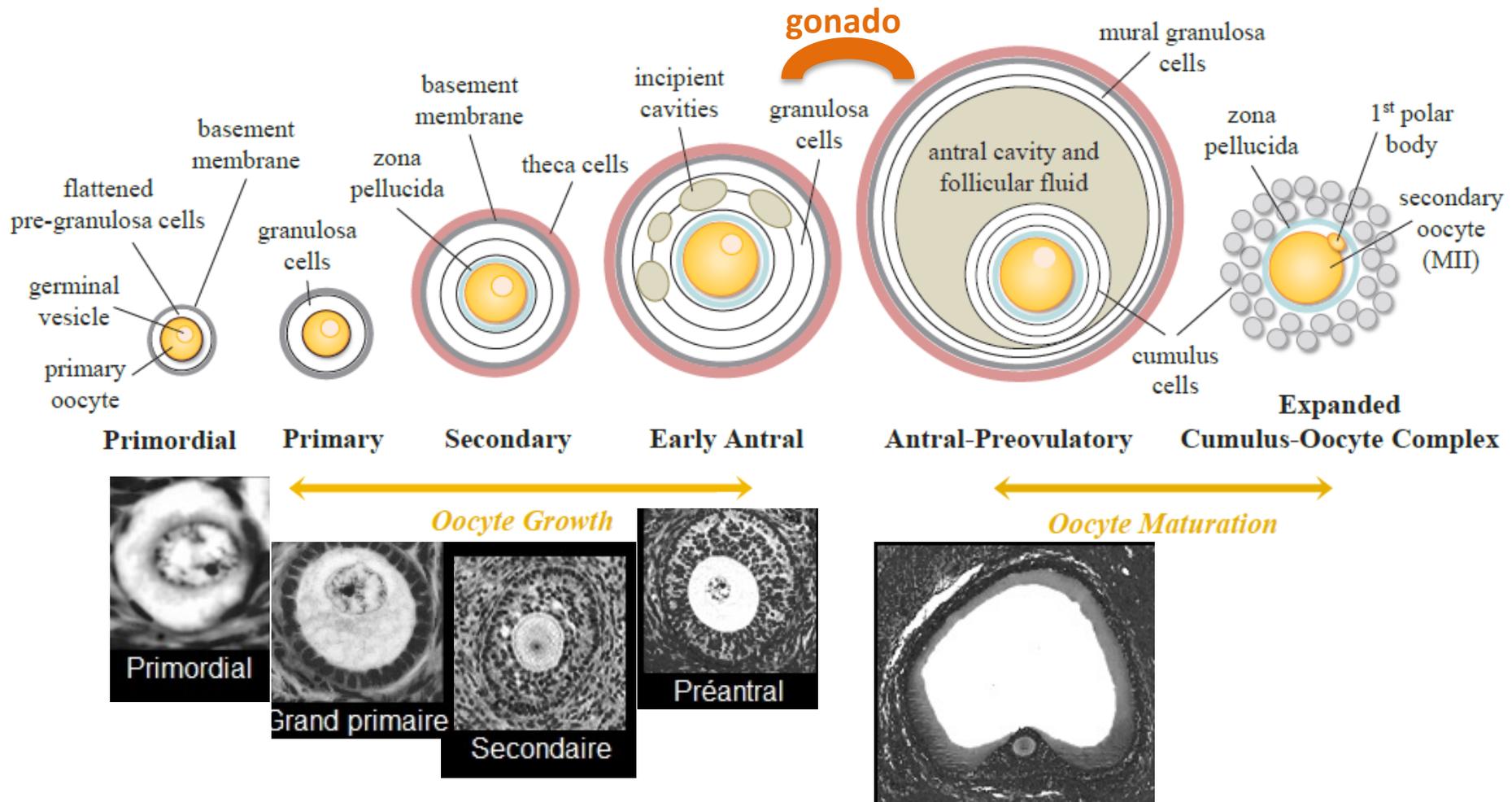


Ces fonctions ovariennes sont régulées par la FSH et la LH sécrétées par l'hypophyse sous contrôle du GnRH hypothalamique

Physiologie : rôle exocrine

⇒ Croissance et maturation ovocytaire = phénomène complexe

⇒ En parallèle de la croissance folliculaire



Physiologie

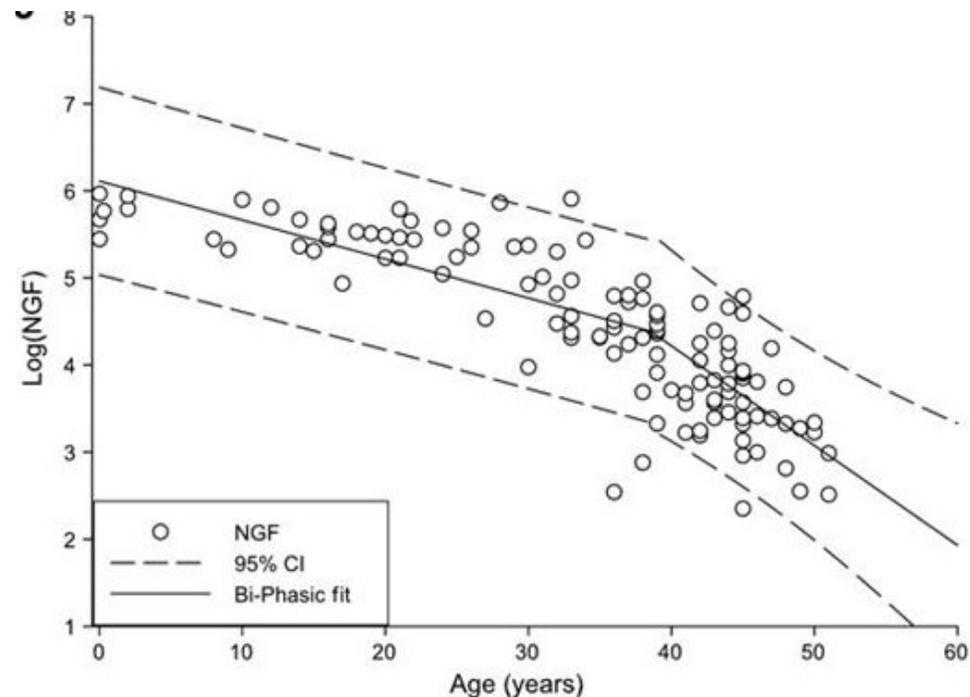
- Constitution du stock des follicules primordiaux durant la vie fœtale
- Environ 7 millions de cellules germinales présentes dans l'ovaire fœtal
 - **3 phases dans la gamétogénèse :**
 - Phase de multiplication : 5 -> 28 SA et entrée en méiose : dès 8^{ème} semaine = succession de mitoses ovogoniales et formation de l'ovocyte primaire avec **blocage prolongé en prophase I** diplotène jusqu'à la puberté
 - Phase de croissance = folliculogénèse dès la puberté
 - Phase de maturation chez l'adulte : maturation nucléaire et cytoplasmique de l'ovocyte + cellules péri ovocytaires via pic pré ovulatoire de LH
 - => ovocyte primaire -> ovocyte secondaire + globule polaire
 - blocage en métaphase II**, division reprend si rencontre avec le spz => zygote

Physiologie

- Phénomène discontinu et long (vieillessement ovocytaire et atrésie)

L'apoptose commence pendant la vie fœtale , elle est massive à partir du 7^{ème} mois de grossesse, très forte pendant l'enfance et l'adolescence

- Naissance : 1 000 000 de cellules germinales
- Puberté : 400 000
- 35-37,5 ans : 25 000
- 40 ans : 10 000
- Ménopause : 1000



Physiologie

- Ovulation = minorité de follicules : **environ 400** = 0,1% des follicules
atrésie par apoptose pour la majorité

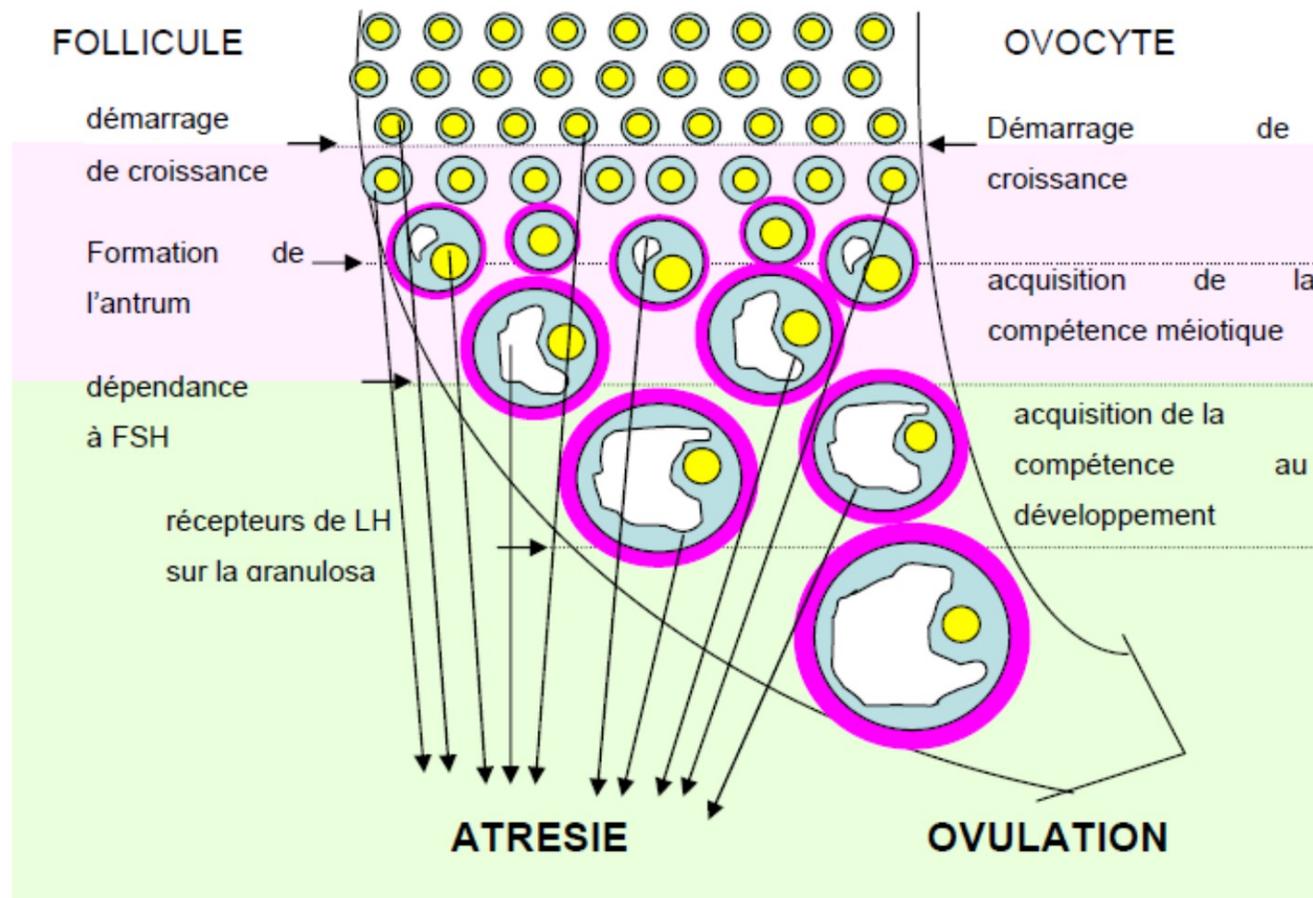
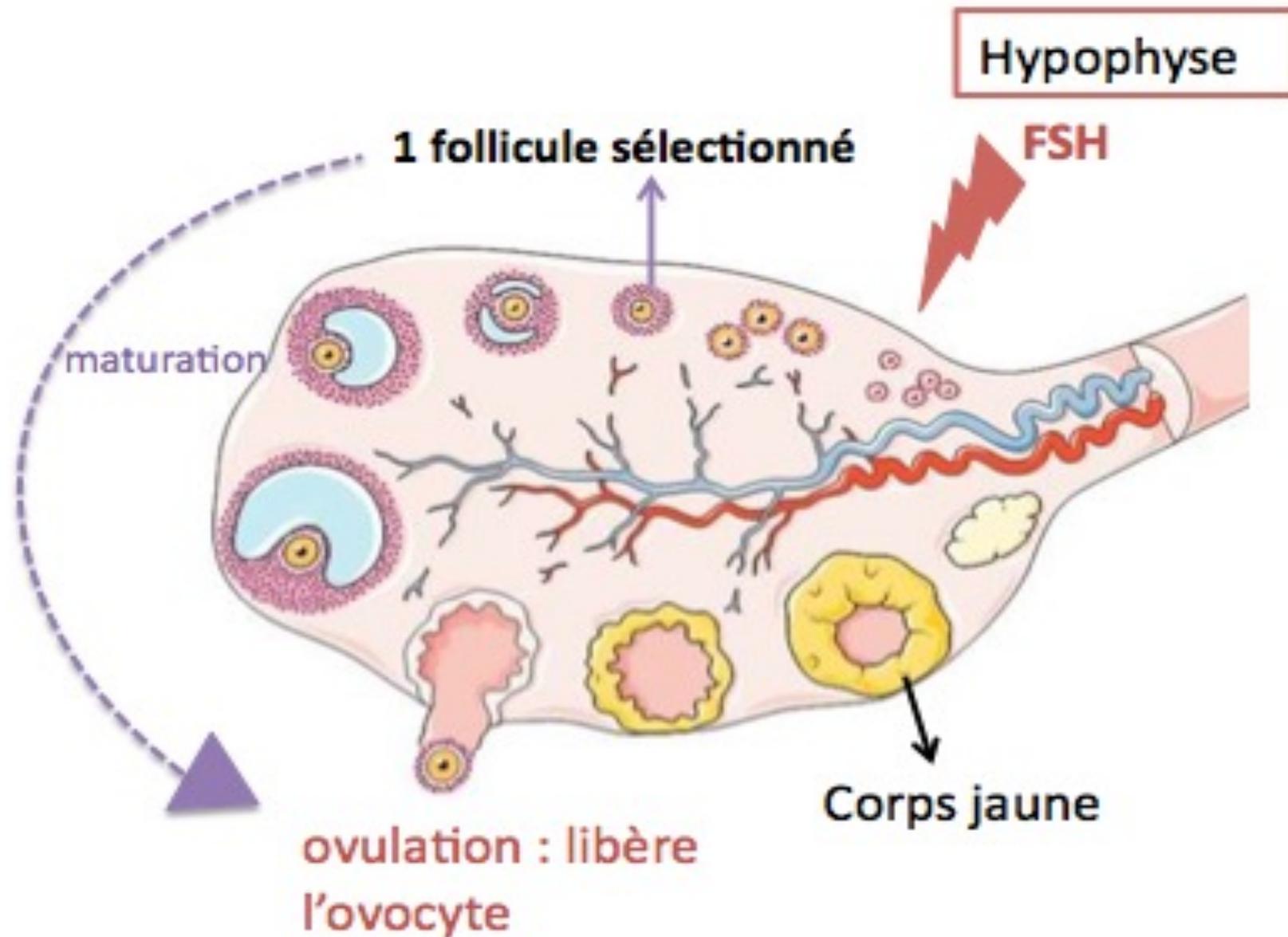


Figure 1 : Principales étapes du développement folliculaire et de la maturation ovocytaire (Monniaux *et al.*, 2009)

En pratique



Exploration de la fonction ovarienne

- **La croissance et la maturation de l'ovocytes** = rôle essentiel dans le développement embryonnaire et étapes clé en AMP
 - **Pas de moyen direct d'évaluer le déroulement de l'ovogénèse**
⇒ Moyens indirects via l'évolution de la croissance folliculaire
 - **Pas de moyen direct d'évaluer le stock folliculaire restant**
⇒ Moyens indirects reflétant cette réserve ovarienne
- **Echographie haute résolution**
 - **Dosage hormonaux**
 - **Age**



Le contexte

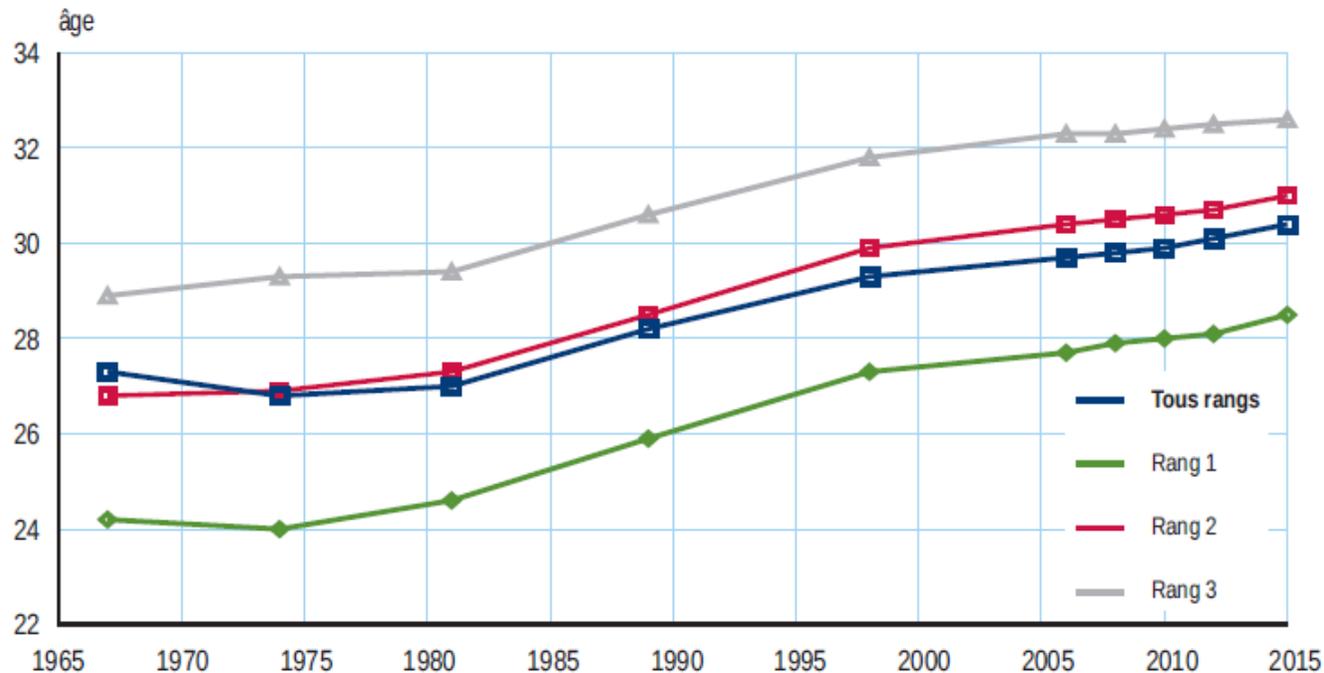


- **Infertilité : désir de grossesse de plus en plus tardif**

⇒ Carrière, manque d'information...

⇒ Altération qualitative et quantitative : délai pour concevoir augmenté, FCS, aneuploïdies ...

1 Évolution de l'âge moyen à l'accouchement, par rang de naissance de l'enfant



Age moyen 1^{er} enfant :

- 24 ans en 1974
- 28,5 ans en 2015

2015 : accouchement en moyenne à 30,4 ans tous rangs confondus

Note : calculs d'après les taux de fécondité. Données provisoires pour 2015.

Champ : France métropolitaine jusqu'en 1998, France hors Mayotte ensuite.

Source : Insee, statistiques d'état civil et estimations de population. Rangs de naissance redressés à partir des recensements de la population 1968 à 2013 et de l'enquête annuelle de recensement 2016.

Le contexte

- **Pathologie à risque d'altération de la réserve ovarienne**

⇒ Onco fertilité

⇒ Chirurgie à risque d'altération de la réserve ovarienne : endométriose

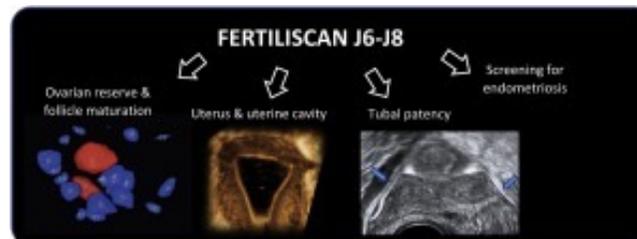
⇒ Maladie génétique : Turner

⇒

- **Inquiétude sur ses propres chances de concevoir**

⇒ Fertiliscan© ?

⇒ Check-up fertilité?



Exploration de la fonction ovarienne

- **Evaluation de la réserve ovarienne**

⇒ Clinique : **âge, durée des cycles +++**

⇒ Marqueurs de choix : **AMH et CFA**

⇒ Contexte d'infertilité ou de préservation de la fertilité féminine

⇒ Evaluation indiquée avant toute stimulation ovarienne = **prédictifs de la réponse ovarienne**

Mais AMH et CFA ne sont pas un moyen d'évaluation de la fertilité individuelle ni prédictifs de grossesse

⇒ En complément : dosage d'autres marqueurs : FSH, LH, E2

Exploration de la fonction ovarienne AMH

- Sécrétion dès la 36^{ème} semaine de grossesse
- Via les cellules de la granulosa des petits follicules antraux
- Dosage à n'importe quel moment du cycle
- Test automatisé +++

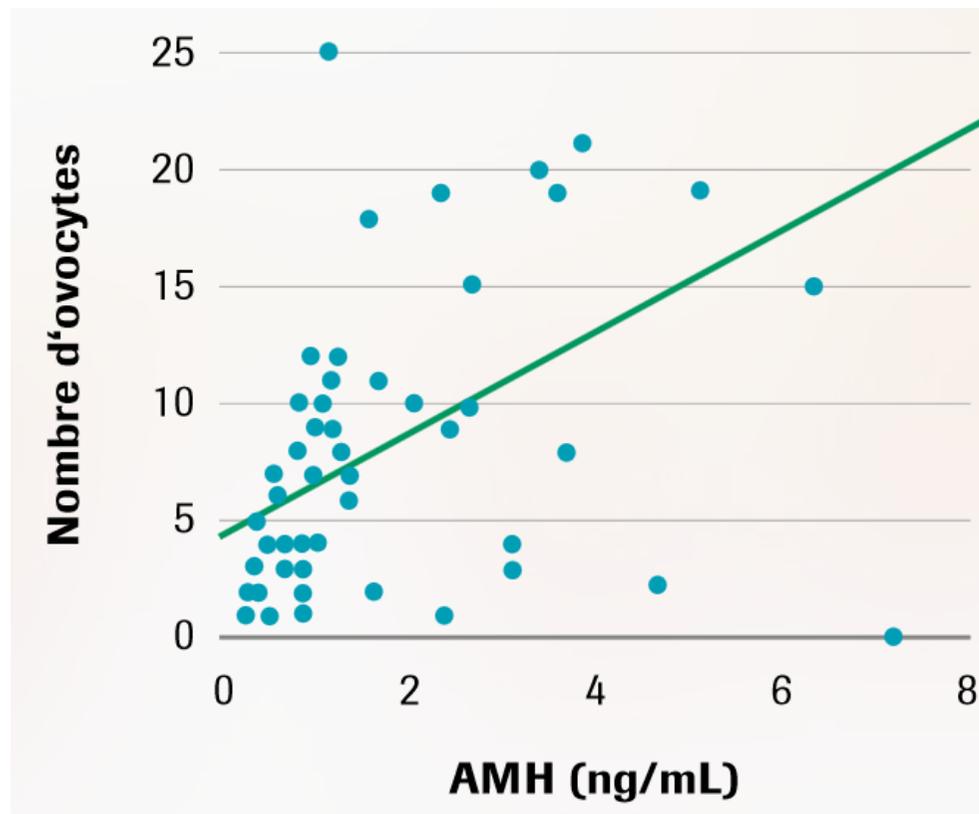
Tableau 1. Caractéristiques des tests du dosage sérique de l'AMH présents sur le marché. HAS 2017

Tests	EIA AMH/MIS	AMH Gen II	AnshLabs AMH/MIS	PicoAMH	ACCESS AMH	ELECSYS AMH
Génération	1 ^{ère}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	3 ^{ème}
Type de test	Manuel	Manuel	Manuel	Manuel	Automatisé	Automatisé
Fabricant	Beckman Coulter	Beckman Coulter	AnshLabs	AnshLabs	Beckman Coulter	Roche
Utilisation	Diagnostic <i>in vitro</i>	Diagnostic <i>in vitro</i>	RUO	RUO	Diagnostic <i>in vitro</i>	Diagnostic <i>in vitro</i>
Volume d'échantillon	25 µl	60 µl	25 µl	5 µl à 50 µl	20 µl	50 µl

Exploration de la fonction ovarienne

AMH

- Diminue avec l'âge
- Marqueur prédictif du rendement ovocytaire en stimulation



Himabindu Y, et al. JHum Reprod Sci 2013; 6 : 27-32013

Wu CH et al. J Assist Reprod Genet. 2009;26(7):383-389

Gruijters, Molecular&Cellular Endocrinology 2003;211 De Vet, fertility&Sterility 2002;77

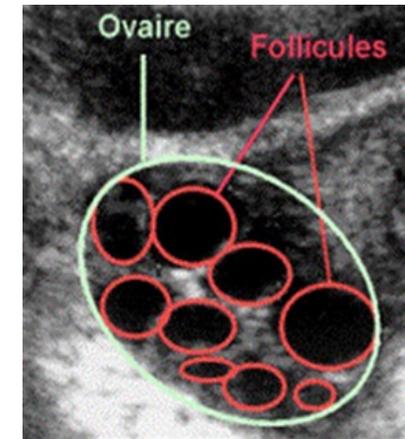
Exploration de la fonction ovarienne AMH

- **Les limites : normes ? Population de référence?**

Femmes en bonne santé sans contraceptifs oraux	N.	2,5 ^e perc. ng/mL (pmol/L)	5 ^e perc. ng/mL (pmol/L)	Médiane perc. ng/mL (pmol/L)	95 ^e perc. ng/mL (pmol/L)	97,5 ^e perc. ng/mL (pmol/L)
20 – 24 ans	150	1,22 (8,71)	1,52 (10,9)	4,00 (28,6)	9,95 (71,0)	11,7 (83,6)
25 – 29 ans	150	0,890 (6,35)	1,20 (8,57)	3,31 (23,6)	9,05 (64,6)	9,85 (70,3)
30 – 34 ans	138	0,576 (4,11)	0,711 (5,08)	2,81 (20,0)	7,59 (54,2)	8,13 (58,0)
35 – 39 ans	138	0,147 (1,05)	0,405 (2,89)	2,00 (14,2)	6,96 (49,7)	7,49 (53,5)
40 – 44 ans	142	0,027 (0,193)	0,059 (0,421)	0,822 (6,29)	4,44 (31,7)	5,47 (39,1)
45 – 50 ans	169	0,010 (0,071)	0,010 (0,071)	0,194 (1,39)	1,79 (12,8)	2,71 (19,3)

Exploration de la fonction ovarienne CFA

- Echographie endo-vaginale entre J2/J5
- Compte des follicules antraux entre 2 et 10 mm
- Valeur prédictive de la réponse ovarienne
- Proportionnel à la réserve restante, diminue avec l'âge
- Procédure non invasive, simple, résultats immédiats



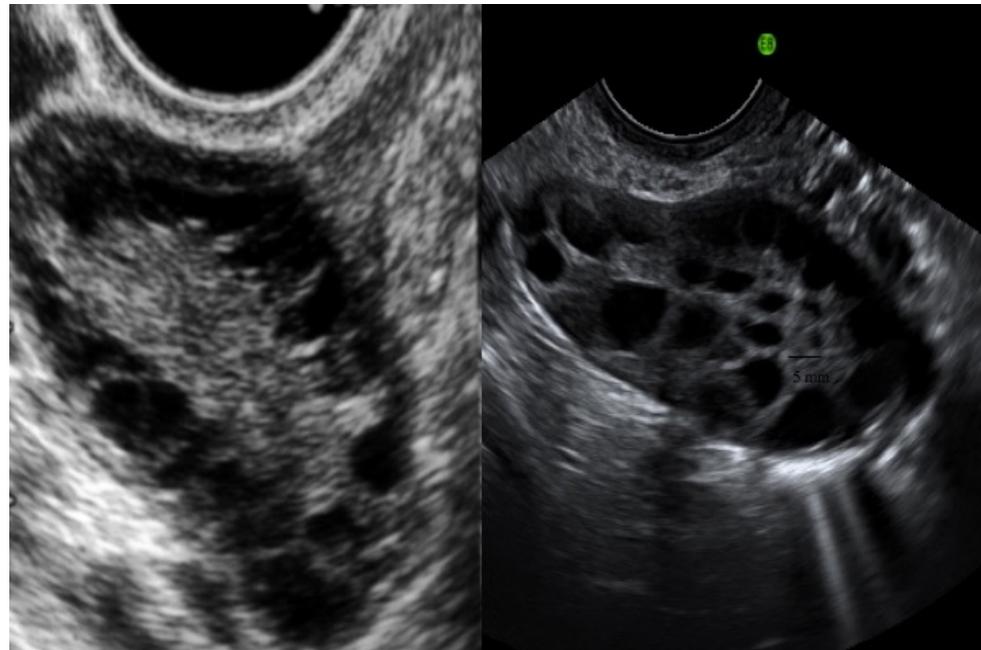
Les limites :

- opérateur-dépendant (détermination subjective, différences de formation, de méthodologie utilisée...)
- Échographe dépendant (résolution US)
- Risque de surestimation (follicules atrétiques visibles)
- Valeur prédictive diminuée si surpoids / obésité

CNGOF, 2010
Broekmans, 2010
ASRM et ACOG, 2015

Exploration de la fonction ovarienne CFA

- Norme : **12 / 24 FA totaux**
mais amélioration de la résolution échographique +++



Avant

Maintenant



Exploration de la fonction ovarienne CFA

- **Nouvelles normes du CFA ?**
⇒ **12 à 38 FA totaux**

CFA total		Réponse attendue en stimulation
< 4-6	Insuffisance ovarienne	Hyporéponse +++ Annulation de cycle +++ Récusation discutable
6 à 12	CFA déficient	Hyporéponse ++ Annulation de cycle +
12 à 21	CFA normal intermédiaire	Normoréponse ++ Hyporéponse +
22 à 38	CFA normal optimal	Normoréponse +++ Hyper réponse et HSO +
>38	OMPK	Normoréponse + Hyper réponse +++ HSO +++

Exploration de la fonction ovarienne

FSH, LH, E2

- Dosages en début de cycle
- Moins bonne valeur prédictive qu'AMH et CFA
- **FSH :**
 - Péjorative si élevée >10 mUI/ml : insuffisance ovarienne?
 - À toujours interpréter selon E2
- **E2 :**
 - Taux > 80 pg/ml = risque d'annulation et faibles taux de grossesse

⇒ FSH faussement normale probable
- **LH :**
 - s'élève 5 à 10 ans après FSH

Toner, fertility&Sterility 2003;79

B. Ramalho de Carvalho, J assist Reprod Genet 2008,25:311-322

Sills, EurJournal of Obstetrics&Gynecology and Reprod Biology 2009 (146):30-36

Exploration de la fonction ovarienne

AMH, CFA, FSH, LH, E2

- Malgré le manque de données dans la littérature : ces marqueurs de la réserve ovarienne ont tendance à être utilisés en tant que “tests de fertilité” ou pris en compte dans une information relative à une préservation de la fertilité (hors contexte pathologique)
- En France, l’article L. 2141- 11 du code de la santé publique, modifié par la loi 2011 article L. 2141-814 du 7 juillet 2011 prévoit que :

« Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, *ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée*, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. [...] »

⇒ **Prudence**

Broer SL, Hum Reprod Update. 2013;19(1):26-36.

Broer SL,. Fertil Steril. 2009;91(3):705-714.

Brodin T. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1107-1114.

SPERM PEOPLE



Merci pour votre attention