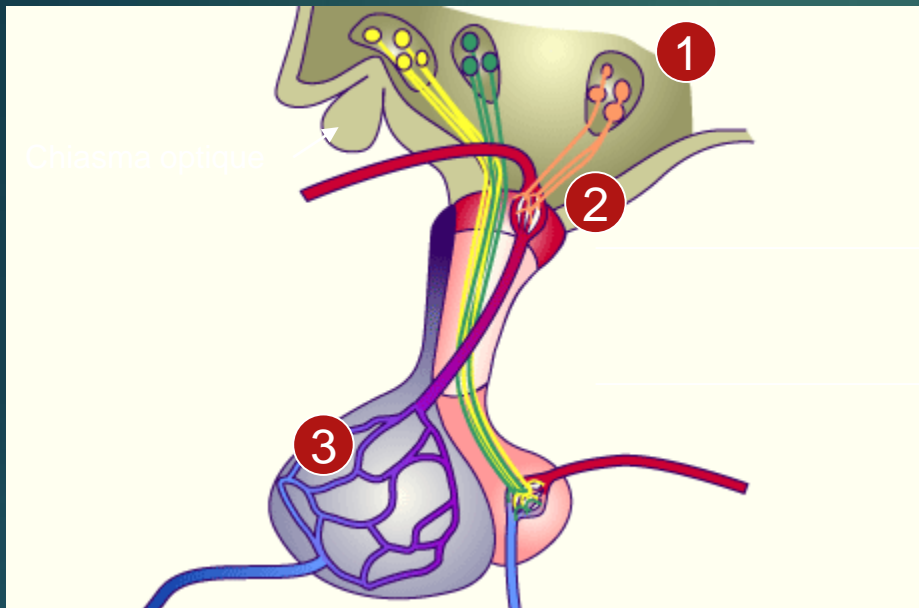


Exploration fonctionnelle de la reproduction

A – Rappel anatomique : l'axe hypothalamo-hypophysaire.



Hypothalamus

Sous le plancher du 3ème ventricule, trois noyaux dont le noyau arqué (1) : libération des hormones hypothalamiques dans le système porte hypophysaire (2)

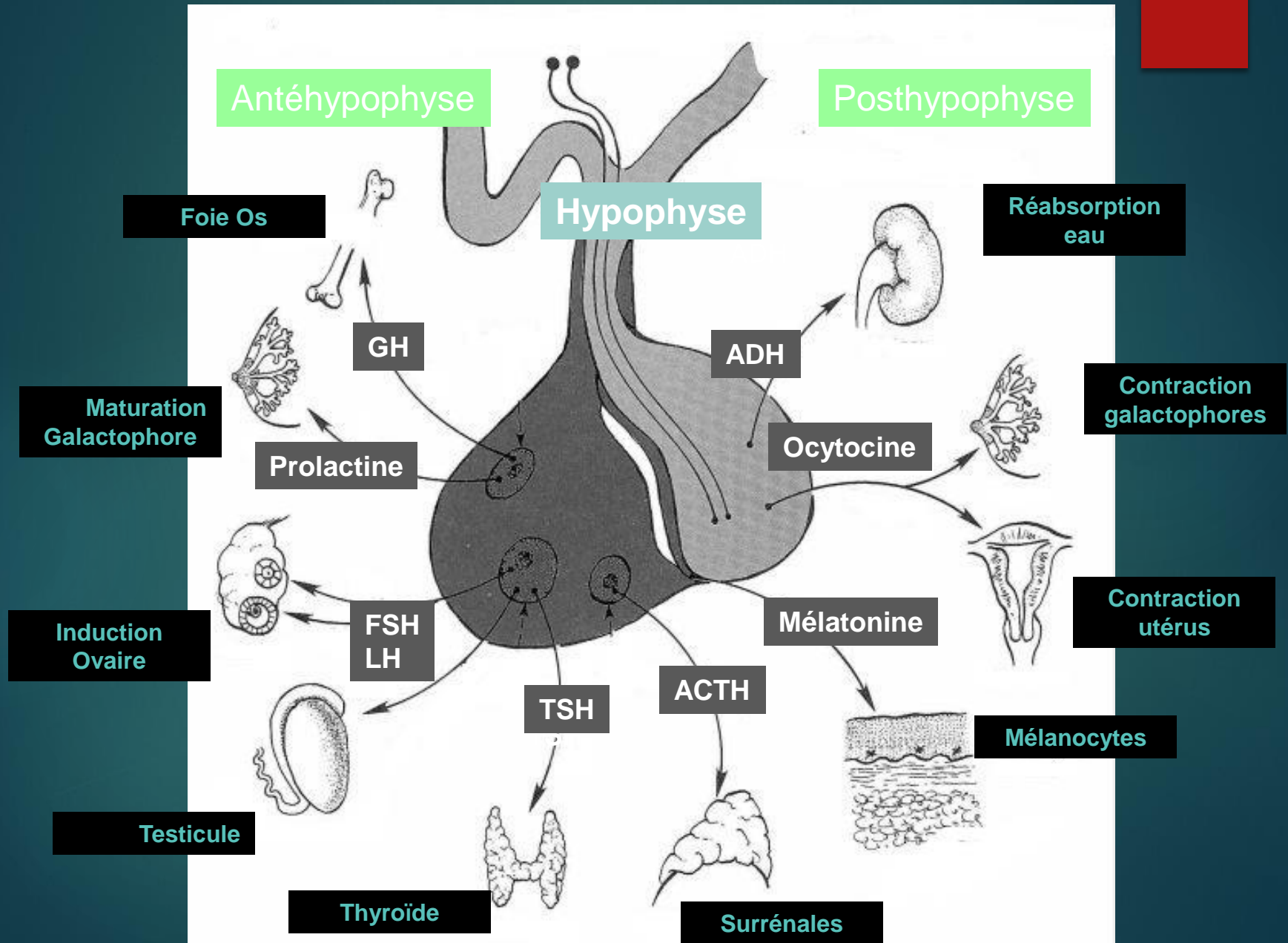
Tige pituitaire

Hypophyse : antéhypophyse (3)

Sous le contrôle de la sécrétion des hormones hypothalamiques, libération des hormones antéhypophysaires dans la circulation générale.

| Structure | Hormones |
|--------------|--|
| Hypothalamus | <u><i>RH releasing hormone ou RF releasing factor</i></u> GnRH gonadoréline (LH-RH) Peptide de 10 AA stimule la synthèse de la LH et de la FSH (inaccessible au dosage) Sécrétion de nature pulsatile (1 à 2 par heure) demi vie très courte 4 à 7 minutes |
| Hypophyse | Hormones hypophysaires |

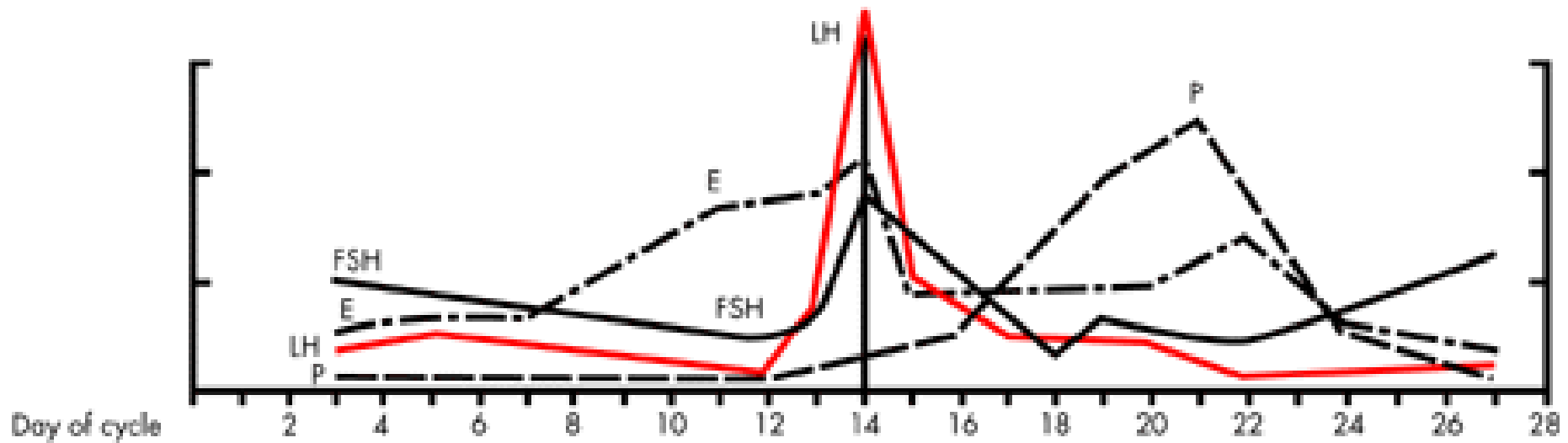
B – Hypophyse : synthèse des hormones.



B – Hypophyse : LH FSH Prolactine.

| | |
|-------------------|--|
| LH FSH | <p>Luteinizing Hormone et Follicle Hormone</p> <p>Glycoprotéines de 28000 et 33000, hétérodimères constitués de deux chaînes polypeptidiques α et β, reliées par des liaisons non covalentes.</p> <p>La chaîne α est commune à LH, FSH, TSH et HCG; la chaîne β portant une spécificité propre et différente pour chaque hormone. L'HCG est synthétisée par le chorion de l'œuf fécondé.</p> |
| Prolactine | <p>198 AA en trois boucles fermées par un pont disulfure. Plusieurs formes circulantes, prolactine (PRL), monomérique (mPRL), big prolactine (bPRL) et big-big prolactine (bbPRL) liée à une IgG.</p> <p>Elle a une sécrétion pulsatile, elle stimule la lactation</p> |

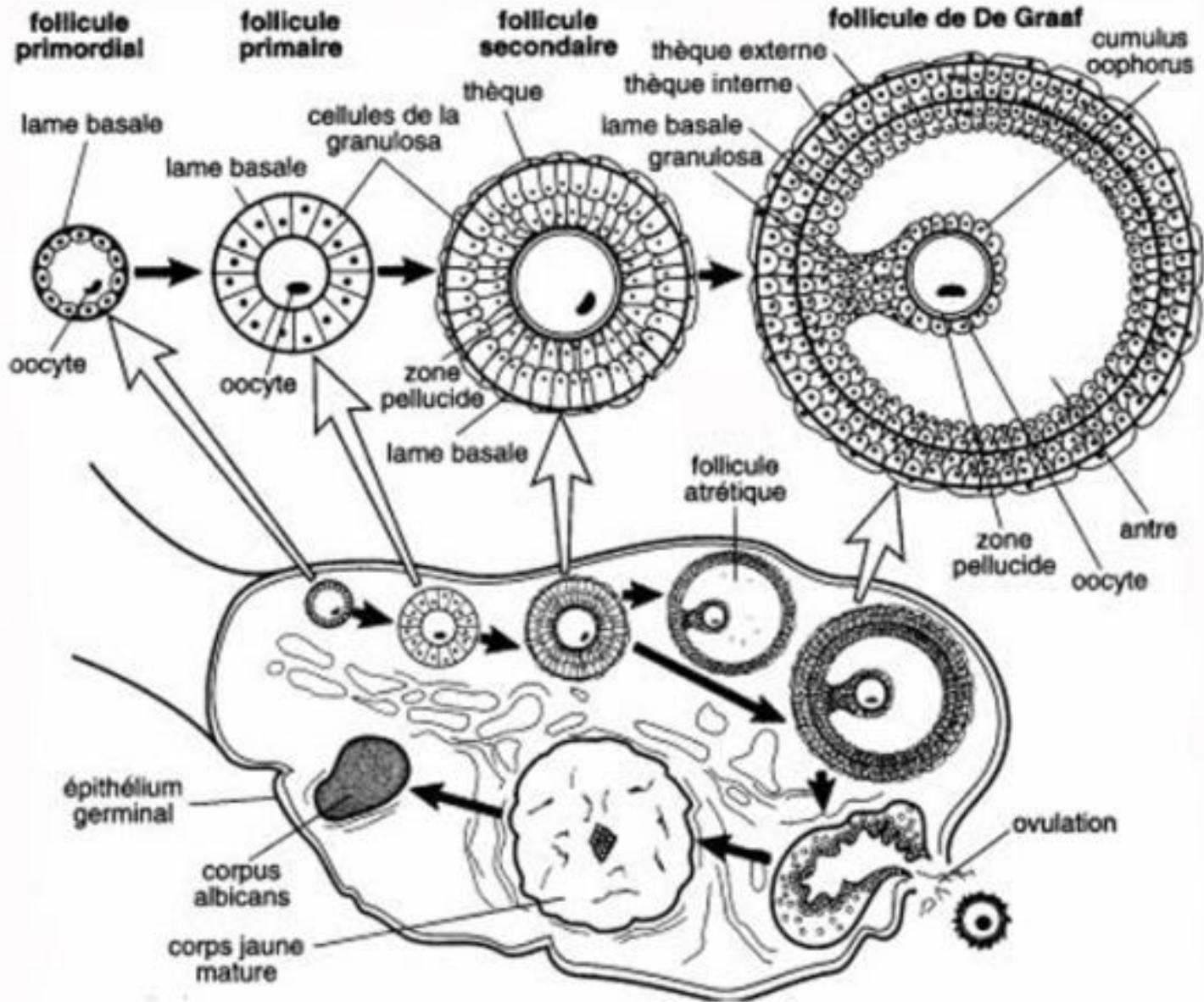
B – Hypophyse : cycle.



FSH, LH, E (estradiol), P (progesterone)

Les sécrétions de LH et de FSH varient pendant le cycle, en passant par un pic au 14ème jour, juste avant l'ovulation.

C – Rappel anatomique : l'ovaire.



C – Fonction ovarienne.

Fonction exocrine :

1. Fabrication des ovocytes

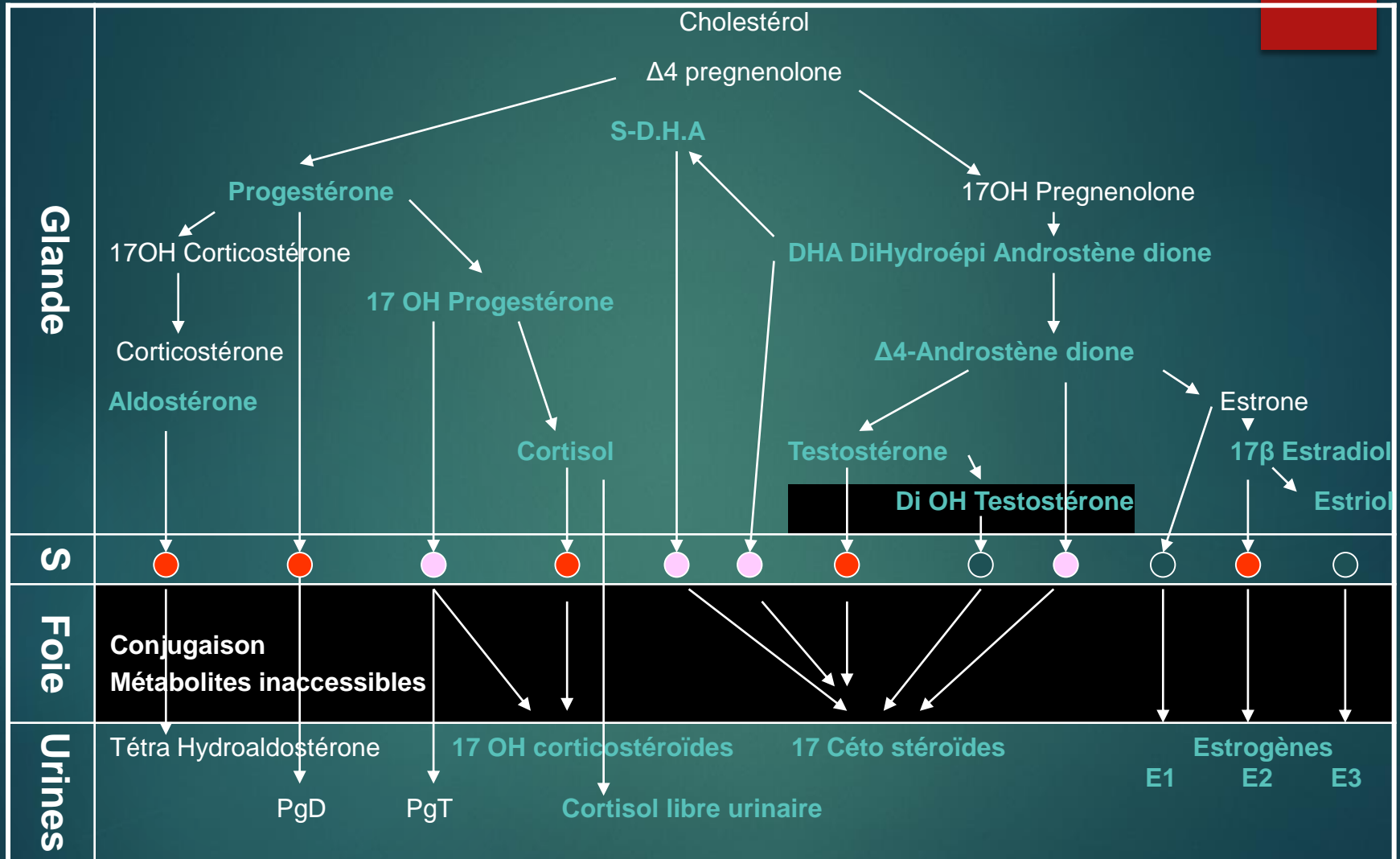
Fonction endocrine :

1. Avant l'ovulation : Estradiol , Inhibine B
2. Après l'ovulation sous forme du corps jaune : Estradiol, Progesterone et Inhibine A

Métabolisme des hormones stéroïdes

| | |
|--------------------|--|
| Glandes endocrines | Synthèse à partir du cholestérol |
| Sang | Hormones actives sous formes libres ou liées |
| Foie | Catabolisme et conjugaison |
| Urines | Excrétion des métabolites conjugués |

C – Stéroïdes : voies métaboliques



C – Stéroïdes : Dosages sanguins; libre/lié et chronobiologie essentielle.

Les hormones stéroïdiennes sont présentes dans le sang sous forme libres ou liées :

1. Protéines spécifiques de transport : SBG sex binding globuline , CBG cortisol binding globuline, TeBG testostérone binding globuline
2. Albumine

Les formes liées peuvent avoir une activité hormonale, mais elle est souvent réduite. Les dosages doivent tenir compte de ses différentes formes et des quantités de protéines spécifiques (variable) dans certains cas.

Ex : Dosage de la Testostérone, Testostérone libre et Testostérone biodisponible (fraction non liée à la TeBG)

La concentration sanguine des stéroïdes peut varier (induction pulsatile et chronobiologie).

Ex: Dosage du cortisol : (maximum à 8h00, la moitié à 17h00, quasi nul à minuit) permet d'appréhender l'axe de régulation.

Dosage du 17béta estradiol : taux directement lié à maturation du follicule ovarien.

Age et sexe bien évidemment : testostérone, progestérone et 17béta estradiol.

Les dosages des métabolites urinaires (urine de 24h00) permettent d'appréhender le potentiel de synthèse global quotidien, le déficit ou l'excès d'une voie métabolique.

D – Autres facteurs médiateurs.

Un grand nombre d'autres peptides interfèrent avec le métabolisme hormonal. Ils sont inducteurs ou inhibiteurs des hormones gonadotropes ou sexuelles. Ils sont pour la plus part accessibles aux dosages et souvent très importants dans le diagnostic et le suivi des pathologies hormonales.

Les cytokines : Interleukine 1β et α TNF (tumor necrosis factor)

Les facteurs de croissance : Insulin Growth Factor (IGF-1) et (IGF-2)

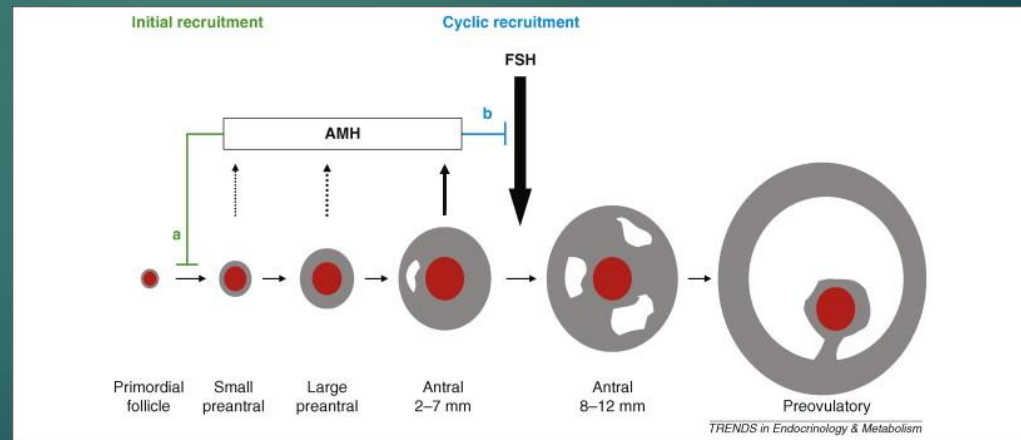
Peptides :

-AMH hormone anti müllérienne (testicule et granulosa de l'ovaire) utilisée pour explorer le potentiel ovarien

-Inhibine A

-Inhibine B

-Activine



E – Cycle menstruel.

MATURATION
DES FOLLICULES

SÉCRÉTION D'ŒSTRADIOL
PAR LES FOLLICULES

OVULATION
ET FORMATION
DU CORPS JAUNE

MATURATION DU CORPS
JAUNE ET LIBÉRATION DE
PROGESTÉRONE
ET D'ŒSTRADIOL

INVOLUTION
DU CORPS JAUNE

CONCENTRATIONS EN HORMONES

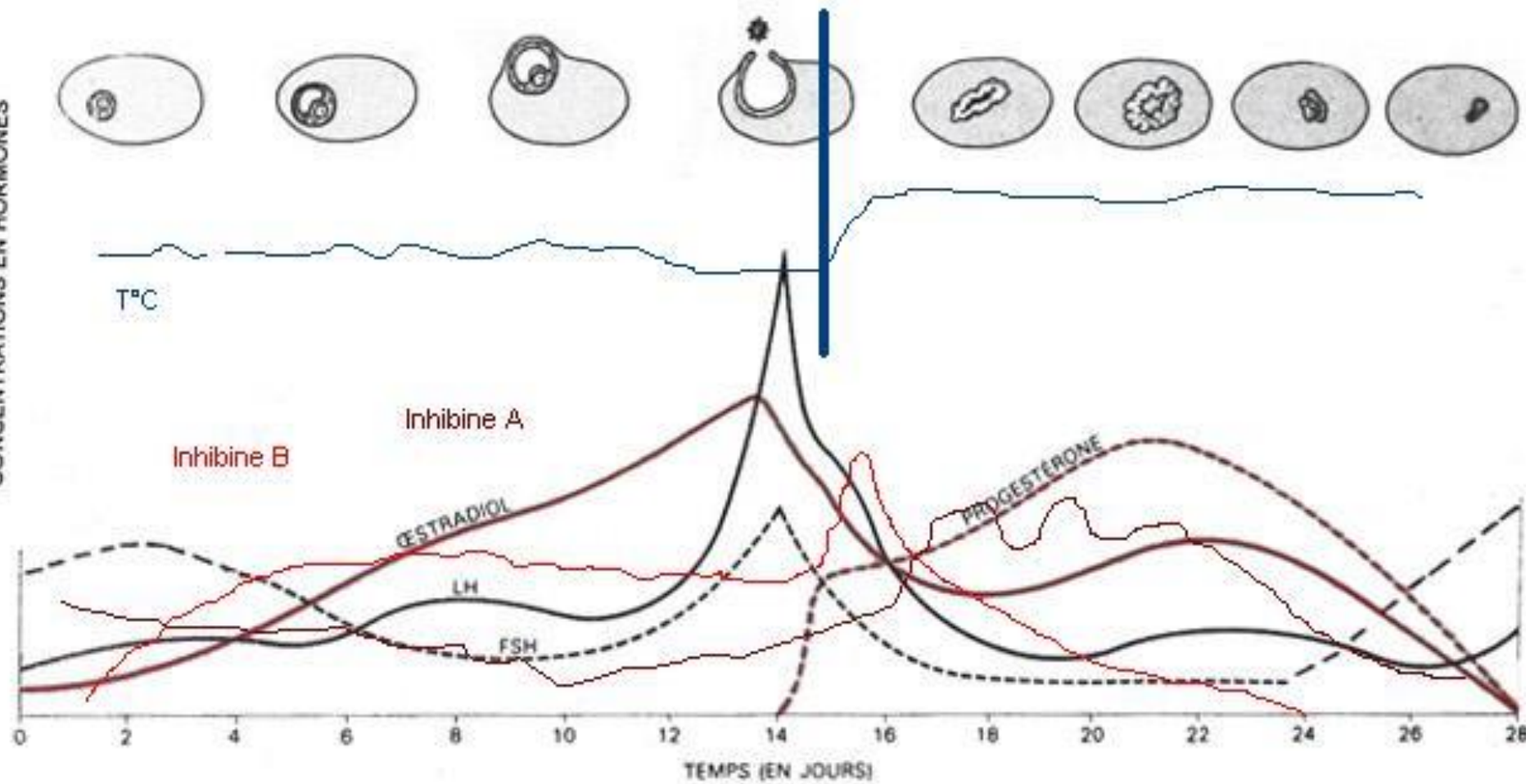
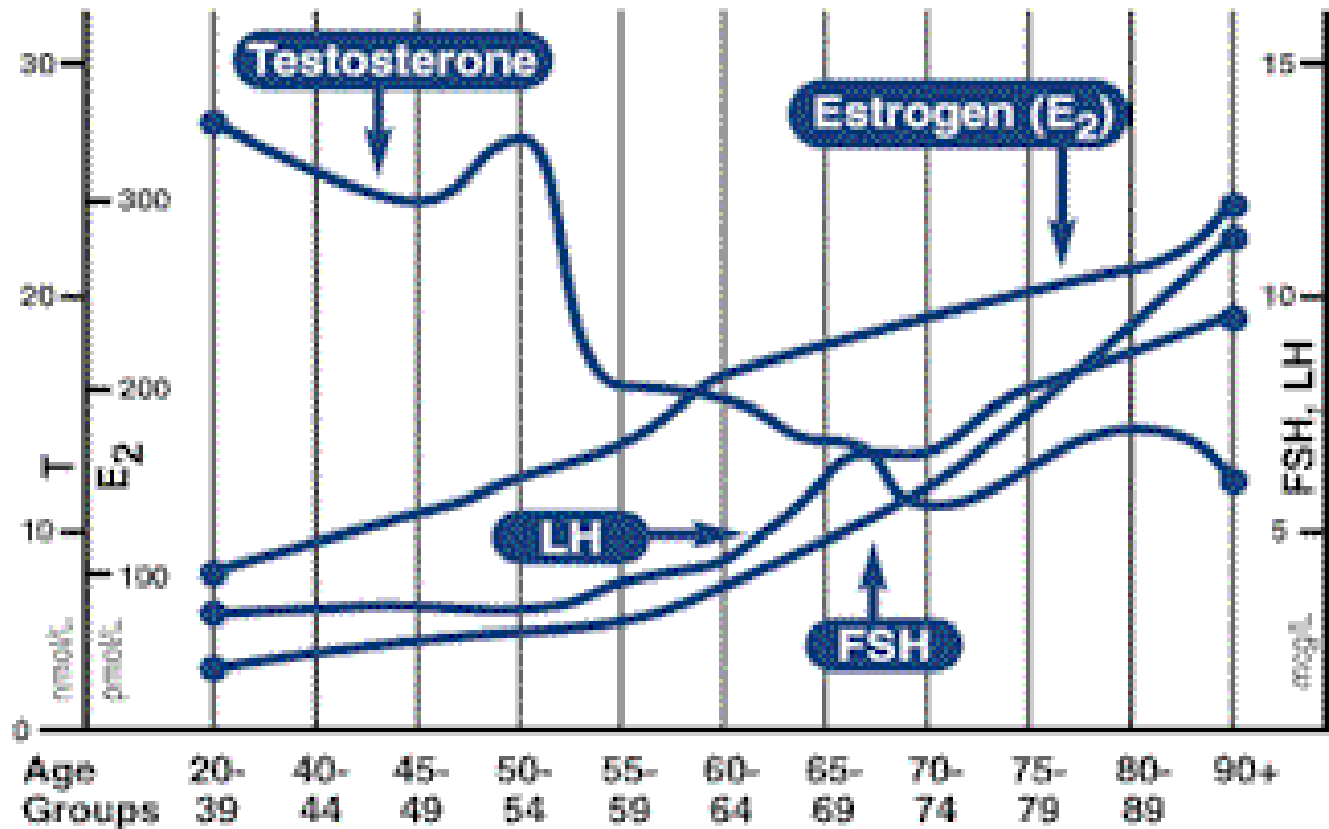


Fig. 3: Changes with Age

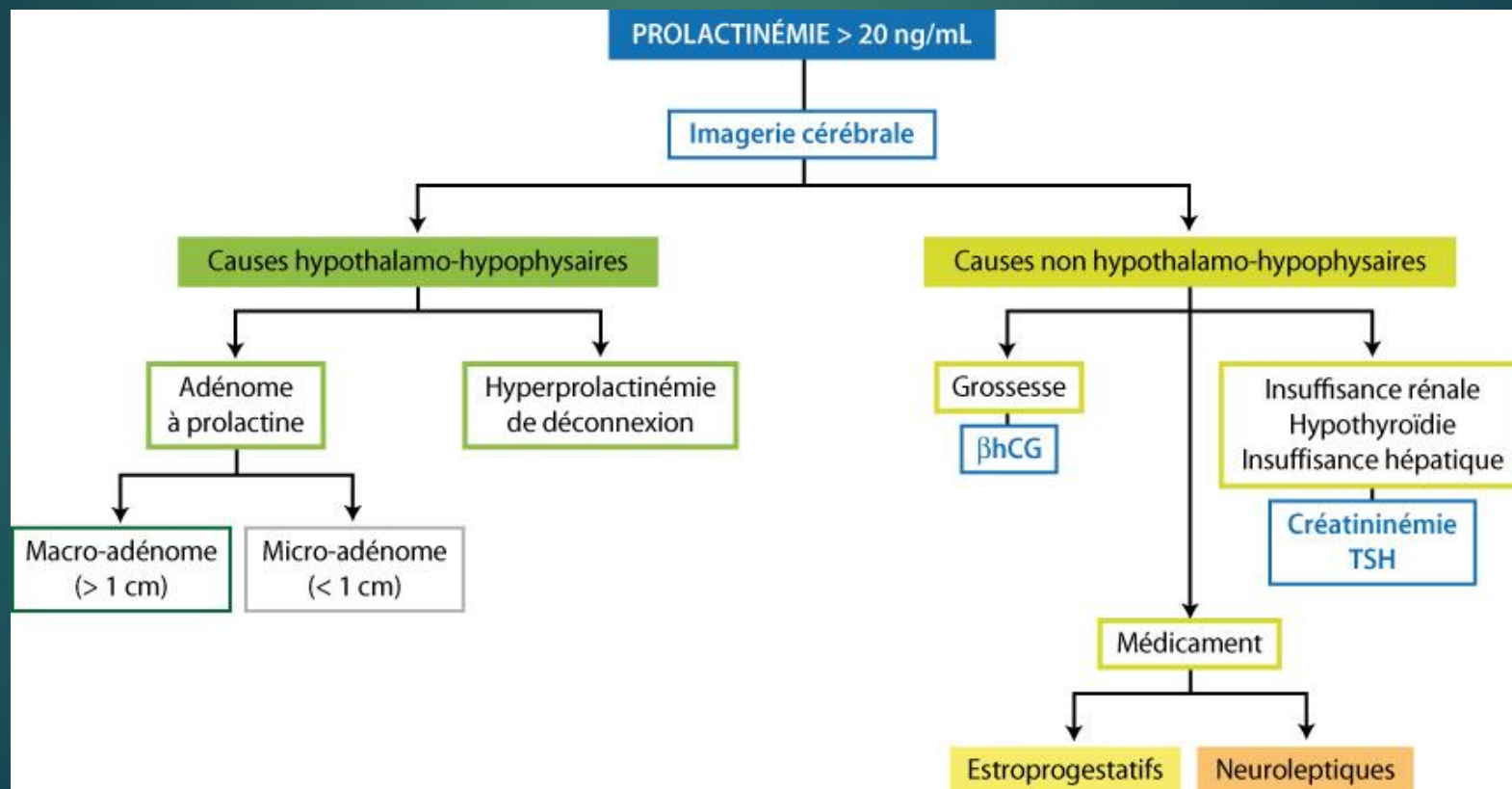


Age-related alterations of hormonal profiles in males with age. Note that the progressive rise in FSH and LH begins prior to a drop in testosterone. This is believed to be due to the progressive loss of hypothalamic sensitivity to feedback inhibition by testosterone (Adapted from Dilman and Dean, 1982, based on data from Moroz and Verkhvatsky, 1985).

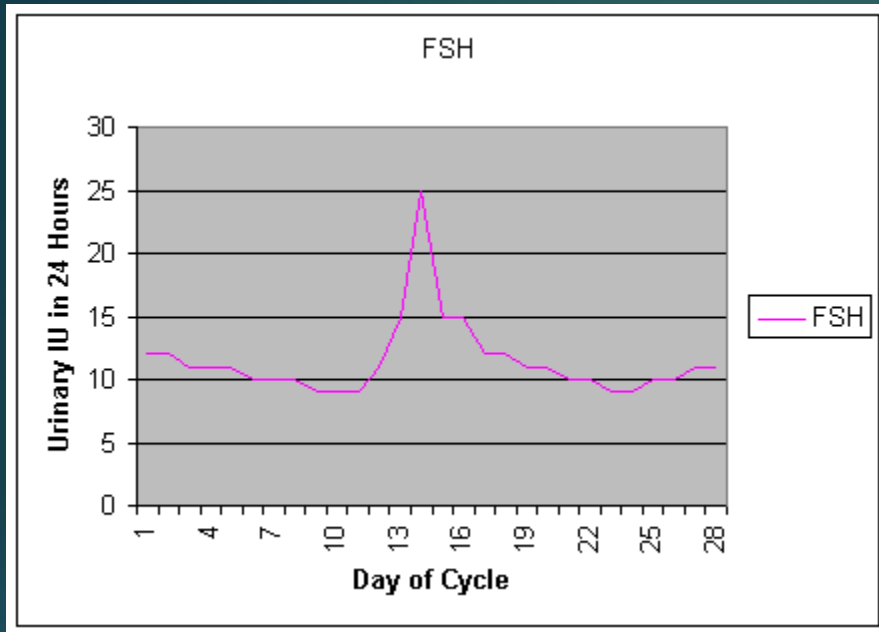
F – Méthodologie. 1 Prolactine.

Trouble du cycle, galactorrhées, pouvant être responsable d'hypofertilité (risque tumoral).

1. Dosage le matin entre 8h00 et 10h00 à jeun, après 20 minutes de repos (pulsatilité très importante). Il peut être utile de faire un pool.
2. Valeur normale 20 ng/ml
3. Dosage par méthode immunologique de type « sandwich » obligatoirement. (radio isotope; enzymatique; chimiluminescence)
4. Interférences : le stress, les psychotropes et la présence de bbPRL.



F – Méthodologie. 2- FSH. Paramètre de première intention de la Fonction de reproduction.



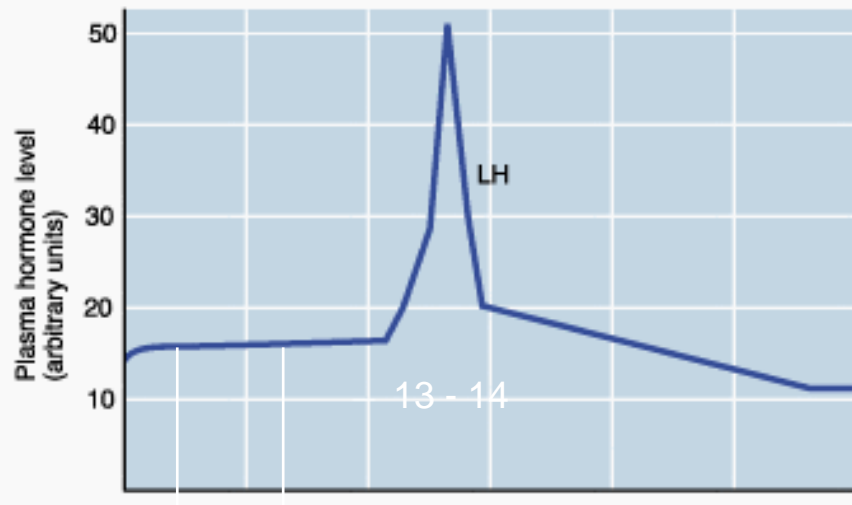
Renseignements cliniques indispensables:
Sexe, âge, Cycle et période du cycle (DDR).
(Folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale)

1. Dosage « sandwich » obligatoire. Monoclonal anti chaîne bêta. Radioisotope, enzyme, chimiluminescence.
2. Variabilité des techniques de dosage et de l'affinité Ac entre les fournisseurs, d'où une mauvaise reproductibilité inter-laboratoire.

Clinique :

1. Exploration de l'hypofertilité d'origine haute (axe hypothalamo-hypophysaire) ou basse (ovarienne).
2. Exploration de la « réserve ovarienne » couplé à 17bêta estradiol et inhibineB
3. Troubles pubertaires
4. Ménopause.

F – Méthodologie. 3 - LH. Paramètre de première intention de la Fonction de reproduction.



Renseignements cliniques indispensables:
Sexe, âge, Cycle et période du cycle (DDR).
(Folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale)

1. Dosage « sandwich » obligatoire. Monoclonal anti chaîne bêta. Radioisotope, enzyme, chimiluminescence.
2. Variabilité des techniques de dosage et de l'affinité Ac entre les fournisseurs, d'où une mauvaise reproductibilité inter-laboratoire.

3ème et 5ème jour du cycle

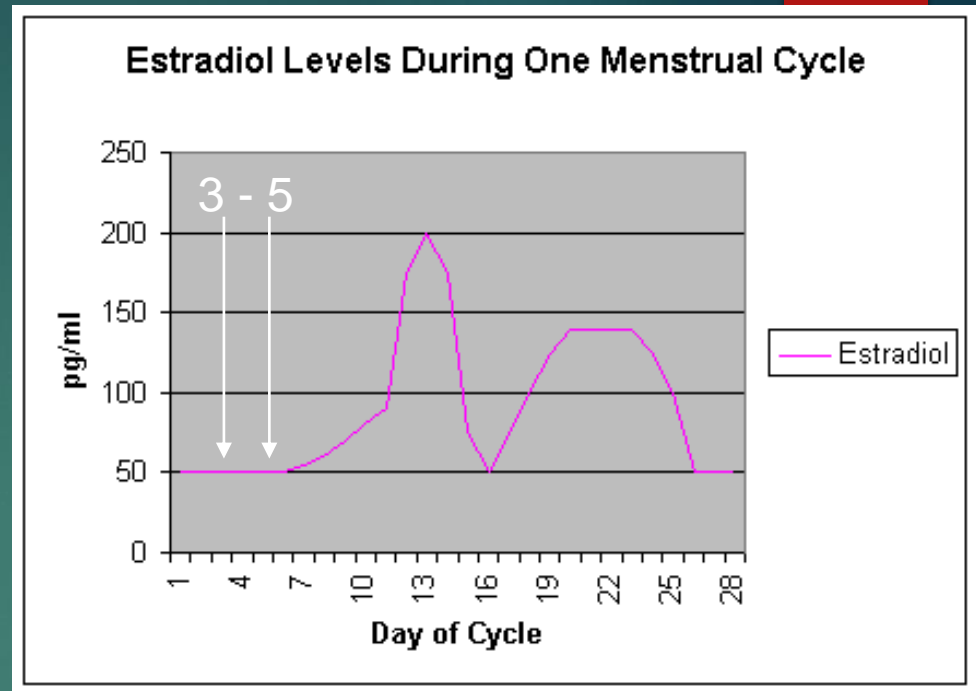
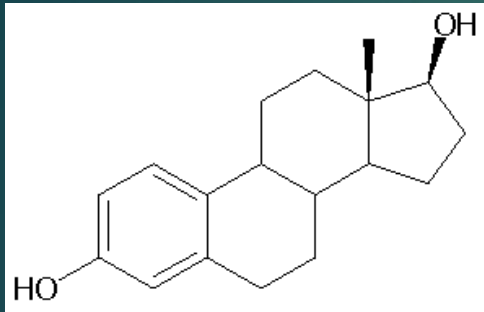
La mesure doit être effectuée sur la période du taux basal.

La LH a les mêmes indications que la FSH :

- Exploration de l'hypofertilité d'origine haute (axe hypothalamo-hypophysaire) ou basse (ovarienne).
- Exploration de la « réserve ovarienne » couplé à 17bêta estradiol et inhibineB
- Troubles pubertaires
- Ménopause.

LH et AMP : monitoring de l'induction de l'ovulation avec le 17Bêta estradiol afin de repérer l'ovulation pour pratiquer la ponction d'ovule (FIV) ou l'insémination (IAC).

F – Méthodologie. 4-1 - 17 β -Estradiol. Paramètre de première intention de la Fonction de reproduction.



Dosage par compétition ou sandwich avec des anticorps polyclonaux préparés chez le lapin le plus souvent. Radio-isotope, enzymatique, chimiluminescence, fluorescent. Le dosage est parfaitement standardisé ; molécule obtenue synthétiquement.

La sensibilité des dosages varient en fonction des fabricants et devra être adaptée en fonction des situations diagnostique du laboratoire.

- Chez la femme : mesure de la capacité ovarienne ; sensibilité ≤ 10 pg/ml
- Chez la jeune fille : exploration de la puberté ; sensibilité ≤ 5 pg/ml
- Dans les stimulations ovariennes (AMP) ; linéarité 100 – 1000 pg/ml

F – Méthodologie. 4-2 - 17 β -Estradiol.

Indications : exploration de la fonction de reproduction

-en phase folliculaire précoce 3-5ème jour associé à la FSH et inhibine B pour évaluer la réserve ovarienne.

-En phase péri-ovulatoire lors des monitorings d'ovulation spontanée ou induite avec les données échographiques.

-Traitements substitutifs de la ménopause

Valeurs de référence phase folliculaire : 39 à 189 pg/ml

Valeur de référence ménopause : < 20 à 40 pg/ml

Principe de la stimulation pour l'obtention d'ovule en prévision d'une F.I.V.

La fécondation est un acte biologique.

-Inhibe le déclenchement d'une ovulation spontanée par un antagoniste de GnRH : blocage de l'axe hypothalamo hypophysaire.

-Induit la maturation plurifolliculaire par des gonadotrophines (LH et/ou FSH).

-Suit la maturation quotidiennement par mesure échographique (comptage des follicules et mesure des diamètres (20 mm à maturation) couplé au dosage du 17b β -estradiol. (100 ng/ml /follicule).

-Provoque l'ovulation par injection de B β taHCG à haute dose (effet LH like)

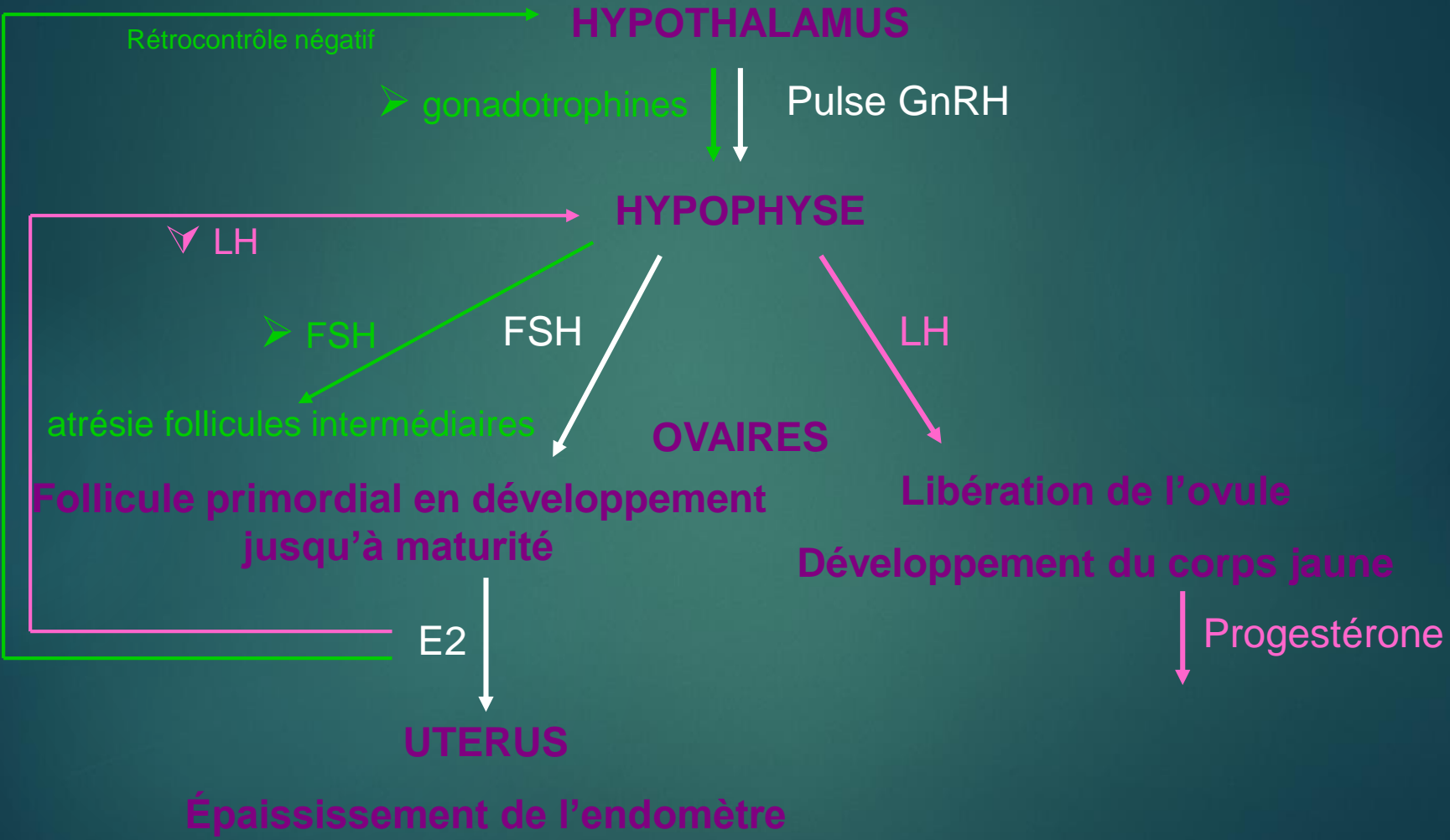
-Ponction des follicules 36h00 après pour récupérer les ovules

-Fécondation normale, CSI (un spermatozoïde) ou Xi (un spermatocyte)

F – Méthodologie. 5 – Autres paramètres

| | Méthode | | Interférence |
|--------------|---|---|-----------------------|
| Progestérone | Compétition ou sandwich Polyclonal | Qualité de la phase lutéale 18 – 22ème jour. | Progestatifs (pilule) |
| Inhibine B | Sandwich Elisa monoclonal | Evaluation de la réserve ovarienne (potentiel de fécondité) | |
| Testostérone | Demi vie de 4 minutes Compétition monoclonal | Testostérone totale : hyperandrogénie chez la femme Testostérone libre ou biodisponible : potentiel hormonal de l'homme. | Androgènes |
| Précurseurs | Compétition ou sandwich Monoclonaux | Troubles de la synthèse des hormones stéroïdienne, déficits enzymatiques | |

F – Méthodologie. 6 – Tests dynamiques.



Test à la Gonadolibérine (LH-RH ou GnRH)

Il permet d'apprécier la réserve hypophysaire en gonadotrophines. Après l'injection intraveineuse de 100 µg de LH-RH, on étudie les variations de la FSH et de la LH plasmatiques à t-15, t0, t15, t30, t60, t90, t120.

Une réponse est positive si le taux de base de FSH est multiplié par 1,5 à 2 et le taux de LH par 3 à 4.

La réponse est variable selon l'âge : avant la puberté chez le garçon, l'élévation est très limitée pour les deux gonadotrophines. Chez la fille, une réponse de la FSH est observée, celle de la LH n'apparaît qu'à la puberté. Chez la femme réglée, la réponse de la FSH est faible en phase folliculaire ; celle de la LH est très marquée pendant la période ovulatoire immédiate (pic à 80 à 100 mU/ml), elle se réduit en période post-ovulatoire.

Causes d'infertilité

Facteurs féminins :

- anomalies du mucus
- troubles de l'ovulation
- trompes endommagées
- endométriose

30%

Idiopathiques

10%

Facteurs masculins
anomalie du sperme
autres infertilités
masculines

30%

Facteurs masculins
et féminins

30%

