

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1993



Thèse N° 143 / 1

**ETUDE DES PARAMETRES PREDICTIFS
DE LA REPOSE OVARIENNE
A LA STIMULATION
POUR FECONDATION IN VITRO**

THESE

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1993

PAR

Florence PONTONNIER épouse LESOURD

Née le 10 Novembre 1962 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. M. REME	Président
Monsieur le Professeur A. FOURNIE	Juge
Monsieur le Professeur X. MONROZIES	Juge
Monsieur le Docteur J. PARINAUD	Juge
Madame M. PLANTAVID	Membre invité
Monsieur le Professeur J. L. TABASTE	Membre invité



Ex-1

Sibé

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1993

Thèse N° 43

**ETUDE DES PARAMETRES PREDICTIFS
DE LA REPONSE OVARIENNE
A LA STIMULATION
POUR FECONDATION IN VITRO**

THESE

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1993

PAR

Florence PONTONNIER épouse LESOURD

Née le 10 Novembre 1962 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. M. REME	Président
Monsieur le Professeur A. FOURNIE	Juge
Monsieur le Professeur X. MONROZIES	Juge
Monsieur le Docteur J. PARINAUD	Juge
Madame M. PLANTAVID	Membre invité
Monsieur le Professeur J. L. TABASTE	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A GILLES,

A MARINE,

LE BONHEUR ...

A mes parents,

**Pour l'amour, le soutien et l'aide que vous m'avez toujours
apportés.**

**A mes soeurs, pour toute l'affection que je vous porte et la complicité qui
nous rapproche.**

A Paul,

A Bertrand et Laurent,

A ma grand mère,

A Dédé,

A toute ma famille,

A mes beaux-parents,

A Gilbert et Carole,

**A la mémoire de mes grands parents disparus mais dont le souvenir
restera toujours vivant au plus profond de moi-même.**

A notre président de thèse:

Monsieur le Professeur Jean-Michel REME
Professeur des universités
Praticien Hospitalier
Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites le très grand honneur de présider cette thèse.
Vous nous avez accueillie dans votre service avec beaucoup de
bienveillance et, c'est avec grande indulgence et patience que vous
nous guidez en chirurgie. La précision de vos gestes et la clarté de
vos explications font notre admiration. Nous sommes très sensible
à la confiance que vous nous faites.

Veillez trouver ici le témoignage de notre très respectueuse
gratitude et de notre réel attachement.

A notre jury de thèse:

Monsieur le Professeur Alain Fournié
Professeur des universités
Praticien Hospitalier
Gynécologie-Obstétrique

Vous nous avez accueillie dans votre service avec beaucoup d'amabilité et de disponibilité.

L'ampleur de vos connaissances et vos qualités pédagogiques sont exemplaires. Vous nous communiquez chaque jour votre goût de l'obstétrique.

Que ce travail soit le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Xavier Monrozier
Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Clinique Gynécologique et obstétricale

Vous nous avez accueillie avec sympathie dans votre service.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le Docteur Jean PARINAUD
Maître de conférences des Universités
Praticien Hospitalier
Biologie du développement et de la reproduction.

Tu m'as réservé un accueil très chaleureux dans le laboratoire de FIV où j'ai pu pendant six mois apprécier tes qualités humaines, ton sens critique et ta connaissance de l'infertilité. Ta rigueur professionnelle et ta puissance de travail forcent mon admiration. Tu as été l'initiateur de ce travail et c'est avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité que tu m'as apporté ton aide et tes précieux conseils.

Que ce travail soit le témoignage de toute ma gratitude et de ma respectueuse amitié.

Monsieur le Professeur Jean-Louis TABASTE
Gynécologie-Obstétrique
Gynécologue- Accoucheur des Hopitaux
Chef de service

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en venant de Limoges pour juger ce travail. Nous n'oublierons jamais l'accueil chaleureux que vous nous avez toujours réservé et les nombreux témoignages de confiance que vous nous avez accordés en guidant nos premiers gestes en Gynécologie-Obstétrique.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre respectueuse gratitude.

Madame Monique PLANTAVID
Maître de conférences des universités
Pratien hospitalier
Biochimie

C'est avec gentillesse que vous avez accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Soyez vivement remerciée de la disponibilité que vous nous avez toujours accordée .

A Caroline et Bruno,

A Bertrand et Corinne,

A Thierry et Cathy,

A tous mes amis de l'internat de Limoges avec qui je n'ai que de bons souvenirs.

A mes Maîtres de Limoges, en particulier, au Professeur P. Cubertafond qui a guidé mes premiers gestes en chirurgie générale.

Aux services de Gynécologie-Obstétrique de Limoges: à la I et à la II !

Aux chefs de clinique et internes de la Grave.

A tous les médecins du service,

Aux sages-femmes, aux secrétaires et aux agents hospitaliers,

A Nathalie, elle se reconnaîtra dans ces lignes,

**Aux Laboratoires SCHERING en la personne de Madame Muriel COHN,
et BEECHAM en la personne de Monsieur Georges GALVEZ, qui ont
participé à la réalisation pratique de ce travail.**

INTRODUCTION

La fécondation in vitro (FIV) est une technique de procréation médicalement assistée qui, depuis la naissance du premier " bébé éprouvette", en 1978, a subi un essor considérable. La technique consiste en la stimulation de la croissance folliculaire par les hMG (gonadotrophines ménopausiques humaines) et l'induction de l'ovulation par les hCG (gonadotrophines chorioniques humaines) après une phase de blocage par les analogues du GnRH (Gonadotropin releasing hormone). Les ovocytes matures sont recueillis par ponction transvaginale sous contrôle échographique. Ils sont mis à féconder avec le sperme du conjoint au laboratoire. Les embryons obtenus sont transférés dans l'utérus au bout de 48 heures.

Cette séquence thérapeutique représente un investissement psychologique et économique d'autant plus lourd qu'elle peut être émaillée à chaque étape de nombreuses difficultés amenant à prolonger ou parfois à interrompre le traitement.

L'objet de ce travail a été de reprendre, pour une étude rétrospective, toutes les tentatives de FIV faites à La Grave entre 1989 et 1992. 1 374 dossiers ont été sélectionnés. 26 % des stimulations ont dû être interrompues lors de la première tentative. Le pourcentage d'arrêt des stimulations suivantes est de l'ordre de 6 %.

Le protocole de stimulation a été choisi, pour la première tentative, à partir des résultats du bilan hormonal, pour les tentatives ultérieures, en fonction de la réponse à la stimulation précédente. Le meilleur facteur prédictif de la réponse ovarienne est donc la réponse à une précédente stimulation.

Lors des premières tentatives, nous avons rencontré deux causes d'échecs : une réponse insuffisante dans le cadre d'une résistance ovarienne aux gonadotrophines ou à l'inverse, une réponse trop importante chez des patientes porteuses le plus souvent d'ovaires polykystiques.

Classiquement, les réponses ovariennes à une stimulation de l'ovulation pour FIV sont corrélées à un profil endocrinien caractéristique. Les réponses exagérées (hyper-réponses) sont associées à une augmentation de la LH, du rapport LH/FSH, de la LH après test au GnRH et souvent à une hyperandrogénie. Des FSH élevées sont souvent retrouvées chez les femmes qui vont présenter une insuffisance ou une absence de réponse à la stimulation. Par contre, le bilan endocrinien est le plus souvent normal chez les patientes qui présenteront des réponses adéquates. Les profils hormonaux devraient donc être susceptibles d'orienter le choix d'un premier protocole de stimulation. Dans notre travail, les 26% d'échec que nous avons constaté lors des premières tentatives suggèrent que le taux des gonadotrophines FSH et LH avant et après test au GnRH a une valeur prédictive insuffisante quant à la qualité de la réponse ovarienne à une stimulation. Le but de notre étude a alors été de rechercher quels paramètres du bilan initial permettrait de prévoir des réponses inadéquates à la stimulation ovarienne. L'utilisation d'emblée d'un protocole de stimulation plus adapté à chaque patiente permettrait de réduire le pourcentage de réponses de mauvais pronostic. Pour cela, nous avons sélectionné les premières tentatives et étudié la qualité de la réponse ovarienne en fonction de chaque paramètre du bilan initial.

STRUCTURE MOLECULAIRE

ET

BIOSYNTHESE DES

GLYCOPROTEINES

HYPOPHYSAIRES

Les hormones lutéinisante (LH), folliculo-stimulante (FSH), thyro-stimulante (TSH) et l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) sont quatre glycoprotéines dimériques formées de deux sous-unités polypeptidiques α et β liées entre elles de façon non covalente.

A l'intérieur d'une même espèce, la sous-unité α , codée par un même gène, est commune aux quatre glycoprotéines alors que la sous-unité β codée par des gènes différents, varie, conférant à la molécule sa spécificité de liaison au récepteur et son action biologique.

Sur des chaînes polypeptidiques constantes α et β viennent se greffer latéralement, au niveau de sites de glycosylation, des groupements olisaccharidiques variables plus ou moins riches en acide scialique (FSH) ou en groupements sulfates (LH) et modulant la bioactivité de l'hormone.

Les acides aminés sur lesquels se fixent les groupements olisaccharidiques (sites de glycosylation) sont constants à l'intérieur d'une chaîne α ou β et pour chaque hormone dans une espèce donnée. Ce sont des résidus Asparagine (Asp) dont les positions sont invariables. En plus, dans chaque chaîne polypeptidique se forment des ponts disulfures intra-moléculaires (10 dans la sous-unité α et 12 dans β) entre des résidus cystéines placés en position constante. Ils confèrent aux glycoprotéines de grandes homologies dans leur structure tridimensionnelle (2 - 42).

I - STRUCTURE MOLECULAIRE DE FSH, LH ET hCG

I-1 La sous-unité α

Elle est composée de 89 acides aminés (AA) pour LH, 92 pour FSH et hCG . Ces deux dernières comportent en position N-terminale un tripeptide supplémentaire (Ala-pro-Asp) n'intervenant pas dans la liaison des deux sous-unités.

Parmi ces 89 à 92 AA, 22 radicaux cystéiniques permettent la formation de 10 ponts disulfures. Enfin, en position Asp 56 et Asp 83 s'amarrent deux groupements olisaccharidiques, sites de glycosylation de la sous-unité.

I-2 La sous-unité β

Elle est constituée de 118, 121 et 145 AA pour FSH β , LH β et hCG β respectivement, l'extension polypeptidique se faisant à partir de l'extrémité C-terminale (23).

La sous-unité β comporte 12 ponts disulfures et 1 à 2 sites de glycosylation rattaché(s) respectivement en position Asp 30 pour LH β , Asp 13 et Asp 30 pour FSH β et hCG β (2).

FSH β , LH β et hCG β comportent dans leur structure des séquences polypeptidiques identiques correspondant aux sites de liaison avec la sous-unité α et des séquences variables correspondant aux sites de liaison de la sous-unité avec son récepteur et conférant donc à la molécule sa spécificité (21 - 23).

II - BIOSYNTHESE

FSH et LH sont synthétisées par les cellules gonadotropes de l'anté-hypophyse. Dès leur formation dans le réticulum endoplasmique, les sous-unités α et β sont glycosylées et s'assemblent par des liaisons non covalentes pour former une hétéro-dimère α - β .

Kourides (33) rapporte que les sous-unités α sont synthétisées et sécrétées en excès par rapport aux sous-unités β et que c'est la concentration de sous-unités β qui détermine le taux d'hétéro-dimère produit (19 - 27).

L'hétéro-dimère glycosylé est alors transporté dans les granules sécrétoires de l'appareil de Golgi où il sera stocké.

Depuis sa formation dans le réticulum endoplasmique et jusqu'à son stockage dans les granules sécrétoires, la glycoprotéine subit une maturation progressive, pendant laquelle elle est soumise à l'action spécifique d'enzymes comme les glycosyltransférases. Ceci explique la différence de glycosylation entre LH et FSH mais aussi la variabilité de glycosylation des différentes molécules de LH à l'origine d'isoformes différents aux activités biologiques variées.

III - RELATION STRUCTURE - BIO-ACTIVITE

L'existence de deux sous-unités dont l'une est commune aux quatre glycoprotéines et l'autre spécifique à chacune, suscite le problème de la relation entre cette structure quaternaire et l'activité biologique. En effet, le caractère très constant des enchaînements d'acides aminés contraste avec la différence de bioactivité des hormones.

L'activité biologique dépend des groupements olisaccharidiques. En effet, la déglycosylation enzymatique transforme une hormone active en un antagoniste liant le récepteur sans le stimuler (2).

Par ailleurs la liaison des deux sous-unités provoque des modifications conformationnelles conférant à l'hétéro-dimère sa forme biologiquement active (20).

L'évènement initial est alors la liaison de la glycoprotéine à un récepteur spécifique situé à la surface des cellules cibles. L'homologie de structure des différents hétéro-dimères explique que les récepteurs présentent eux-mêmes des structures proches. Le clonage

récent du récepteur de la LH (40) a montré qu'il appartenait à la famille des récepteurs à 7 passages transmembranaires. Chaîne polypeptidique unique formant 7 α hélices hydrophobes transmembranaires, il porte une extrémité NH_2 terminale longue extra-cellulaire et une extrémité C-terminale courte intra-cellulaire (44).

IV - ROLES DES SOUS-UNITES α ET β DANS LA LIAISON DE LA GLYCOPROTEINE A SON RECEPTEUR

L'affinité et la spécificité de la glycoprotéine pour son récepteur sont déterminées par des régions différentes de la chaîne polypeptidique (10).

La sous-unité α porte les sites de haute affinité communs à toutes les glycoprotéines. La sous-unité β porte, elle, la spécificité sur des sites inhibiteurs qui empêchent la chaîne β d'un hétéro-dimère de se fixer sur le récepteur d'une autre glycoprotéine (spécificité négative). Ces sites seraient proches de l'extrémité C-terminale sur les résidus 102 et 103 (9) de la sous-unité β .

L'activité biologique est véhiculée par la liaison de l'hétéro-dimère à son récepteur.

Des expériences de mutations ponctuelles sur des acides aminés des chaînes polypeptidiques α ou β (10) font penser que la chaîne α a un rôle prédominant dans l'activité hormonale de l'hétéro-dimère. En effet, les mutations portant sur les acides aminés de la chaîne α modifieraient plus l'activité hormonale que celles portant sur les résidus des sous-unités β .

V - INTERET DU DOSAGE DE LA SOUS-UNITE α LIBRE

La production des hormones dimériques $\alpha \beta$ biologiquement actives est régulée par l'étape limitante de la production de la sous-unité β spécifique. Ainsi, des sous-unités α libres circulent dans des conditions physiologiques chez tout individu.

Au cours de la grossesse, l'excès de production de sous-unités α libres s'accroît avec la masse placentaire (production de l'hCG). De même en période de péri-ménopause, la concentration des sous-unités α libres augmente parallèlement à la LH et à la FSH sériques (34).

Dans des conditions pathologiques, la disparité entre les productions des sous-unités α et β peut s'accroître et revêtir un intérêt diagnostique. C'est le cas dans les adénomes gonadotropes, thyrotropes, dans les germinomes, les môles hydatiformes et les chorio-carcinomes.

Récemment Fauser a rapporté une augmentation de la concentration en sous-unités α libres parallèlement à une augmentation de la LH et du rapport LH/FSH chez les patientes présentant des ovaires polykystiques (OPK) (14).

La sous-unité α libre pourrait ainsi être un élément prédictif de la réponse ovarienne.

REGULATION

La dissociation des profils plasmatiques de FSH et de LH à différentes phases de la fonction de reproduction implique une autonomie au moins partielle des systèmes de régulation des deux gonadotrophines.

La synthèse et la sécrétion de FSH et de LH sont sous la dépendance d'une part de peptides hypothalamiques en particulier du GnRH et d'autre part des hormones gonadiques. Le GnRH est un décapeptide synthétisé par les cellules de l'aire pré-optique dans l'hypothalamus antérieur, provenant d'une pré-hormone de 92 AA dont la scission dans les neurones hypothalamiques libère d'une part le GnRH et d'autre part le GAP (GnRH-Associated peptide). Le rôle du GAP est encore mal connu.

Le GnRH est sécrété dans les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire pour exercer une action stimulatrice sur les cellules gonadotropes hypophysaires par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. La liaison du GnRH à ses récepteurs spécifiques déclenche une réponse intra-cellulaire passant par l'intervention de second messagers comme le calcium et les phospho-inositols (43). La sécrétion du GnRH est caractérisée par sa pulsativité (7), protégeant d'une stimulation trop intense qui aboutirait à la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En effet l'administration continue de GnRH ou de ses analogues aboutit à un phénomène de désensibilisation dû à un effet post-récepteur, par défaut de couplage récepteur-système effecteur (11 - 18) et aboutissant à une perte progressive de la réponse LH de l'hypophyse (37). Cette désensibilisation correspond à une suppression de la production des LH β alors que la synthèse des sous-unités α n'est pas altérée (35 - 38 -53).

Lorsqu'il est sécrété de façon pulsatile, le GnRH stimule la synthèse protéique et la glycosylation des sous-unités α et β des gonadotrophines (47) aboutissant à une libération pulsatile de LH et de FSH. La régulation de l'expression des gènes des deux sous-unités α et β par le GnRH est donc différente en fonction de son mode d'administration. Le GnRH ou ses agonistes stimulent l'expression du gène de la sous-unité α quel que soit le

mode pulsatile ou continu de leur administration à la cellule cible. Par contre, une administration pulsatile stimule l'expression du gène de la sous-unité β alors qu'une administration continue l'inhibe. (8 - 41).

La modulation du signal GnRH s'accompagne de modifications de la sécrétion des gonadotrophines. L'accélération de la fréquence et l'augmentation de l'amplitude des pulses de GnRH entraînent une augmentation de la synthèse de LH. Le ralentissement de la fréquence et la diminution de l'amplitude des pulses s'accompagnent d'une sécrétion privilégiée de FSH (6 - 46). Cette augmentation s'explique par une plus grande dépendance de la sécrétion de LH par rapport à celle de FSH vis à vis du GnRH et par la plus longue demie-vie de la FSH. Que ce soit pour la LH ou pour la FSH, la régulation par le GnRH porte principalement sur les chaînes β (38). D'autres peptides hypothalamiques, principalement les opioïdes et les catécholamines, sont capables de moduler la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Leur action s'exerce vraisemblablement en premier lieu au niveau de l'hypothalamus par l'intermédiaire d'une libération de GnRH dans la circulation portale (16 - 31). Les opioïdes endogènes (β -endorphine, enképhaline et dynorphine) assureraient ainsi un tonus inhibiteur sur la libération des gonadotrophines. Ils modifient la sécrétion du GnRH par une action directe sur les neurones à GnRH et par une action indirecte par l'intermédiaire des catécholamines. Les afférences catécholaminergiques centrales peuvent aussi moduler la sécrétion du GnRH. Beaucoup d'études ont été menées chez le rat mais peu chez le primate. Chez le rat, la noradrénaline facilite la génération des pulses de GnRH et induit une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de la pulsativité de LH (3).

L'adrénaline n'a pas d'effet sur la génération des pulses de GnRH (12). Les rôles de la dopamine sont très controversés. Il est possible qu'une baisse des opioïdes endogènes et une élévation concomitante des catécholamines puissent faciliter une libération massive

de GnRH et donc de LH participant ainsi au déclenchement du pic de LH et de l'ovulation (39).

La sécrétion endocrine de l'anté-hypophyse est par ailleurs régulée par des boucles de rétro-contrôle hormonales reliant la sécrétion de chaque hormone anté-hypophysaire à la réponse sécrétoire de l'ovaire. Ces interactions sont bien démontrées chez le rat par l'augmentation de la sécrétion de l'hormone hypophysaire spécifique en réponse à une castration (38).

L'estradiol est la principale hormone ovarienne contrôlant la sécrétion des gonadotrophines par l'hypophyse, pendant le cycle menstruel. Il est sécrété par le follicule et le corps jaune. Il exerce son action par deux rétro-contrôles différents l'un positif, l'autre négatif.

La boucle de rétro-contrôle négatif intervient pendant la plus grande partie du cycle. Toute élévation des concentrations en estradiol entraîne une diminution de la synthèse des gonadotrophines portant avant tout sur la synthèse de la FSH. La rétro-action négative s'exerce essentiellement au niveau hypophysaire.

La boucle de rétro-contrôle positif intervient à mi-cycle. Le pic d'estradiol est à l'origine du pic ovulatoire de LH et de FSH. L'estradiol est alors stimulateur plutôt qu'inhibiteur de la libération des gonadotrophines (15).

L'estradiol exerce également un rétro-contrôle sur l'hypothalamus en modulant la fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH et en facilitant sa libération .

La progestérone exerce un rétro-contrôle négatif sur la synthèse de LH et de FSH en phase lutéale.

Enfin l'inhibine, glycoprotéine d'origine gonadique synthétisée par les cellules de la granulosa et le corps jaune exerce un rétro-contrôle négatif sur la synthèse de FSH. Elle n'a aucun effet sur la LH.

La régulation neuro-endocrinienne de la sécrétion gonadotrope est à l'origine de tout le contrôle du cycle menstruel et de l'ovulation. Le pic d'estradiol survient en milieu de cycle. Il témoigne de la maturité folliculaire et augmente la réponse de l'hypophyse à la stimulation par la GnRH. Il est suivi au bout de 24 à 48 h du pic ovulatoire de LH et de FSH. Le pic de LH déclenche l'ovulation (17).

La régulation de la sécrétion et de la synthèse des sous-unités α libres doit être envisagée un peu à part de celle des gonadotrophines.

La sous-unité α est sécrétée d'une part sous forme liée à une chaîne β , d'autre part sous forme libre (36). Sa sécrétion est pulsatile (50) concomitante avec la sécrétion de LH et sous la dépendance du GnRH.

En effet, à doses pharmacologiques le GnRH provoque une augmentation de la synthèse de sous-unités α , réponse plus rapide et plus brève que celle de la LH et de la FSH (45). L'administration en continu d'analogues du GnRH provoque initialement une augmentation de la synthèse de LH et des sous-unités α et secondairement alors que la sécrétion de LH et des stéroïdes périphériques s'effondre, la synthèse des chaînes α persiste ou augmente (35 - 38). Le phénomène de désensibilisation hypophysaire n'intéresse donc pas les voies de synthèse des sous-unités α (4 - 45).

MODE D'ACTION DES GONADOTROPHINES HYPOPHYSAIRES

La FSH agit sur les cellules de la granulosa. Elle provoque leur prolifération et leur confère un pouvoir d'aromatization en estrogènes, d'androgènes provenant de la thèque interne (1). La FSH stimule la synthèse d'estradiol par les cellules de la granulosa. L'estradiol exerce lui-même une action trophique sur le follicule : il augmente la proliféra-

tion des cellules de la granulosa, les sensibilise à l'action de la FSH et provoque en fin de phase folliculaire l'apparition de récepteurs à la LH.

La LH agit sur les cellules de la thèque interne en stimulant la synthèse d'androgènes (48). En fin de phase folliculaire, après l'apparition de ses récepteurs, la LH agit sur la granulosa en stoppant la prolifération cellulaire, en diminuant le nombre de récepteurs à la FSH et en déclenchant une sécrétion intra-folliculaire de progestérone. Lorsque le follicule est parvenu à maturité, le brusque pic ovulatoire de la LH provoque, après une phase de stimulation, un effet inhibiteur de la stéroïdogénèse. Il se traduit par une chute brutale pré-ovulatoire de la sécrétion d'androgènes et d'estrogènes par la thèque interne. Il est suivi par l'internalisation d'un grand nombre de récepteurs à LH.

Après l'ovulation, la LH permet le maintien du corps jaune et la synthèse de progestérone.

MATERIEL ET METHODE

Notre travail a porté sur 481 observations correspondant aux premières tentatives de fécondation in vitro pratiquées à La Grave entre 1989 et 1992.

1 - Age

La moyenne d'âge dans la population étudiée était de 33 ans \pm 4 (moyenne \pm SD) répartie dans l'intervalle 21-43 ans.

2 - Le bilan

Les couples candidats à une fécondation in vitro ont réalisé en dehors de toute stimulation, un bilan comprenant :

- un examen clinique
- chez le mari, un spermogramme avec spermoculture
- chez la femme :

* des courbes ménothermiques sur trois cycles jugeant du caractère ovulatoire, dysovulatoire ou anovulatoire des cycles. La courbe est considérée comme normale (cycle ovulatoire) quand la température basale, en phase folliculaire, se maintient autour de 36°5, que le décalage thermique, au moment de l'ovulation, est net, correspondant à une augmentation de la température de 3 à 4 10^e de degrés et que le plateau thermique, en phase lutéale, persiste plus de 10 jours. L'ovulation est fixée au nadir de la courbe.

* une échographie pelvienne en première partie de cycle ou après 14 jours de blocage par les analogues du GnRH appréciant le caractère dystrophique ou normal des ovaires. Les ovaires sont classés dystrophiques quand leur aspect échographique révèle des contours irréguliers, une structure micro-polykystique, les kystes n'excédant pas 5 mm de diamètre, cet aspect étant bilatéral.

* un bilan hormonal réalisé entre le 3^e et le 5^e jour du cycle et comprenant

a/ LH de base sur pool

b/ FSH de base sur pool

La FSH et la LH plasmatiques sont mesurées dans des conditions de base puis 30 mn après injection de 100 microUI de GnRH (test au GnRH). La technique de type IRMA utilise un kit Coatrix Biomérieux.

Taux normaux en phase folliculaire :

FSH : 2 à 13 mU/ml

LH : 2 à 11 mU/ml

Après test au GnRH ces taux de base sont multipliés par 4.

Les sous unités α libres : dosage par la technique IRMA utilisant un kit Immunotech

Taux normaux : 160 à 410 mUI/l

4 - Protocole de stimulation.

Tous les protocoles de stimulation étaient des protocoles longs comprenant:

- une phase de blocage de 14 jours par les analogues du GnRH visant à empêcher les pics spontanés de LH secondaires à une élévation des estrogènes et à favoriser le recrutement folliculaire.

- une phase de stimulation par les hMG administrées à doses variant entre 2 et 4 ampoules/jour.

Les hMG classiques contiennent à la fois de la FSH et de la LH en quantités identiques. Elles stimulent la croissance folliculaire par leur effet FSH. La stimulation par les hMG est multi-folliculaire.

Une échographie et un dosage de l'estradiol plasmatique sont effectués au 14e jour de blocage pour contrôler son efficacité. Le blocage est satisfaisant quand il n'existe pas de follicule en croissance et quand l'estradiol plasmatique est inférieur à 80 pg/ml.

La phase de stimulation est elle-même monitorisée par des échographies couplées à un dosage de l'estradiol quotidien.

L'échographie permet d'une part de contrôler le nombre et la dimension des follicules en évolution, d'autre part de mesurer l'endomètre qui s'épaissit en période ovulatoire. Le dosage de l'estradiolémie permet une approche fonctionnelle, reflet de la qualité des maturations des follicules obtenus.

L'ovulation est déclenchée par une injection de 10 000 UI d'hCG lorsqu'on a obtenu au moins trois follicules de plus de 15 mm de diamètre avec une estradiolémie de 300 pg par follicule.

Le traitement peut être interrompu à tout moment en cas d'hyper-réponse quand l'estradiolémie est supérieure à 3 000 pg/ml ou en cas d'hypo-réponse quand on ne parvient pas à obtenir au moins trois follicules de 15 mm de diamètre et un estradiol d'au moins 1 000 pg/ml.

5 - La réponse ovarienne.

La qualité de la stimulation a été appréciée par le rapport Estradiolémie maximale (E2)/nombre total d'ampoules d'hMG utilisées (n Amp) avec une moyenne de E2/n Amp égale à 63 ± 53 , les valeurs s'échelonnant entre un minimum de 0,4 chez les hypo-répondeuses et un maximum de 345 chez les hyper-répondeuses.

Trois groupes ont été constitués :

- les normorépondeuses: E2/n Amp entre 25 et 120
- les hypo-répondeuses: E2/n Amp < 25 (< 15e percentile)
- les hyper-répondeuses: E2/n amp > 120 (> 85e percentile)

6 - Tests statistiques.

Pour l'analyse statistique, nous avons utilisé le test de Student pour les comparaisons de moyennes, le test de X^2 pour les comparaisons de pourcentages, le test de Pearson pour le calcul des coefficients de corrélation.

Tous nos résultats sont exprimés sous forme de moyenne plus ou moins un écart type (m \pm SD).

La sensibilité d'un test représente sa capacité à dépister les vrais positifs, la spécificité, sa capacité à dépister les vrais négatifs. La valeur prédictive positive (VPP) correspond à la capacité du test à dépister les vrais positifs parmi l'ensemble de tous les positifs, la valeur prédictive négative (VPN), à dépister les vrais négatifs parmi l'ensemble des négatifs.

Résultats

1 - Différence entre les groupes de réponse.

Nous avons étudié, pour chaque groupe de réponse, différents paramètres du bilan en réalisant des comparaisons de moyenne .

Tableau 1 : Différents paramètres en fonction du type de réponse

qualité de la réponse paramètres du bilan	Normale	Hyper	Hypo	Comp. stat.
âge (ans)	33 ± 4	32 ± 4	36 ± 4	p < 0,0001
FSH base mU/ml	6,4 ± 2,4	5,7 ± 1,8	7,7 ± 3	p < 0,0001
LH base mU/ml	5,5 ± 3,6	5,6 ± 2,9	6,1 ± 3,8	NS
LH/FSH	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,7	0,9 ± 0,6	NS
LH 30 mn après test au Gn RH (coef x)	3,9 ± 2,6	3,5 ± 1,8	3,2 ± 1,7	NS
Testo. ng/100ml	43,4 ± 20	42,5 ± 14	35,8 ± 10,6	NS
Delta 4 . ng/100ml	176,5 ± 72	177,8 ± 66	148 ± 44	NS

Tableau 2 : Ovulation en fonction du type de réponse

Type de réponse Ovulation		Hypo-répondeuses	Normo-répondeuses	Hyper-répondeuses	Total
Normale	n	34	141	33	208
	% L	16,3	67,8	15,9	
	% C	77,3	62,4	52,4	62,5
Dysovulation	n	7	68	23	98
	% L	7,1	69,4	23,5	
	% C	15,9	30,1	36,5	29,4
Anovulation	n	3	17	7	27
	% L	11,1	63,0	25,9	
	% C	6,8	7,5	11,1	8,1
Total	n	44	226	63	333
	%	13,2	67,9	18,9	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.
p < 0,05

Tableau 3 : Aspect échographique des ovaires en fonction du type de réponse

Type de réponse Aspect écho		Hypo-répondeuses	Normo-répondeuses	Hyper-répondeuses	Total
Normale	n	43	248	57	348
	% L	12,4	71,3	16,4	
	% C	93,5	84,9	77	84,5
Dystrophique	n	3	44	17	64
	% L	4,7	68,7	26,6	
	% C	15,9	30,1	36,5	15,5
Total	n	46	292	74	412
	%	11,2	70,9	18	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

$$p < 0,05$$

Le tableau 1 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes de réponses pour la LH, le rapport LH/FSH, la LH après GnRH et les androgènes plasmatiques.

Par contre l'âge et la FSH sont différents en fonction du type de réponse avec :

- chez les hypo-répondeuses : un âge plus avancé, une FSH plus élevée
- chez les hyper-répondeuses : un âge plus jeune, une FSH plus basse.

Les figures 1 et 2 montrent les corrélations entre le type de réponse et l'âge d'une part, la FSH d'autre part.

Par ailleurs, la comparaison des données des courbes ménothermiques (Tableau 2) et de l'échographie (Tableau 3) avec la qualité de la stimulation montre une différence significative ($p < 0,05$) en fonction des groupes avec, en particulier chez les hyper-répondeuses, des troubles fréquents de l'ovulation à type de dys- ou anovulation et un aspect souvent dystrophique des ovaires.

L'étude des coefficients de corrélation montre que la réponse ovarienne est significativement corrélée avec la FSH ($r = -0,21$, $p < 0,001$) et l'âge ($r = -0,22$, $p < 0,001$).

Par contre, il n'existe pas de corrélation significative entre la FSH et l'âge ($r = 0,09$,
 $p = 0,06$)

Figure 1: Nuage de corrélation entre le type de réponse ovarienne et l'âge

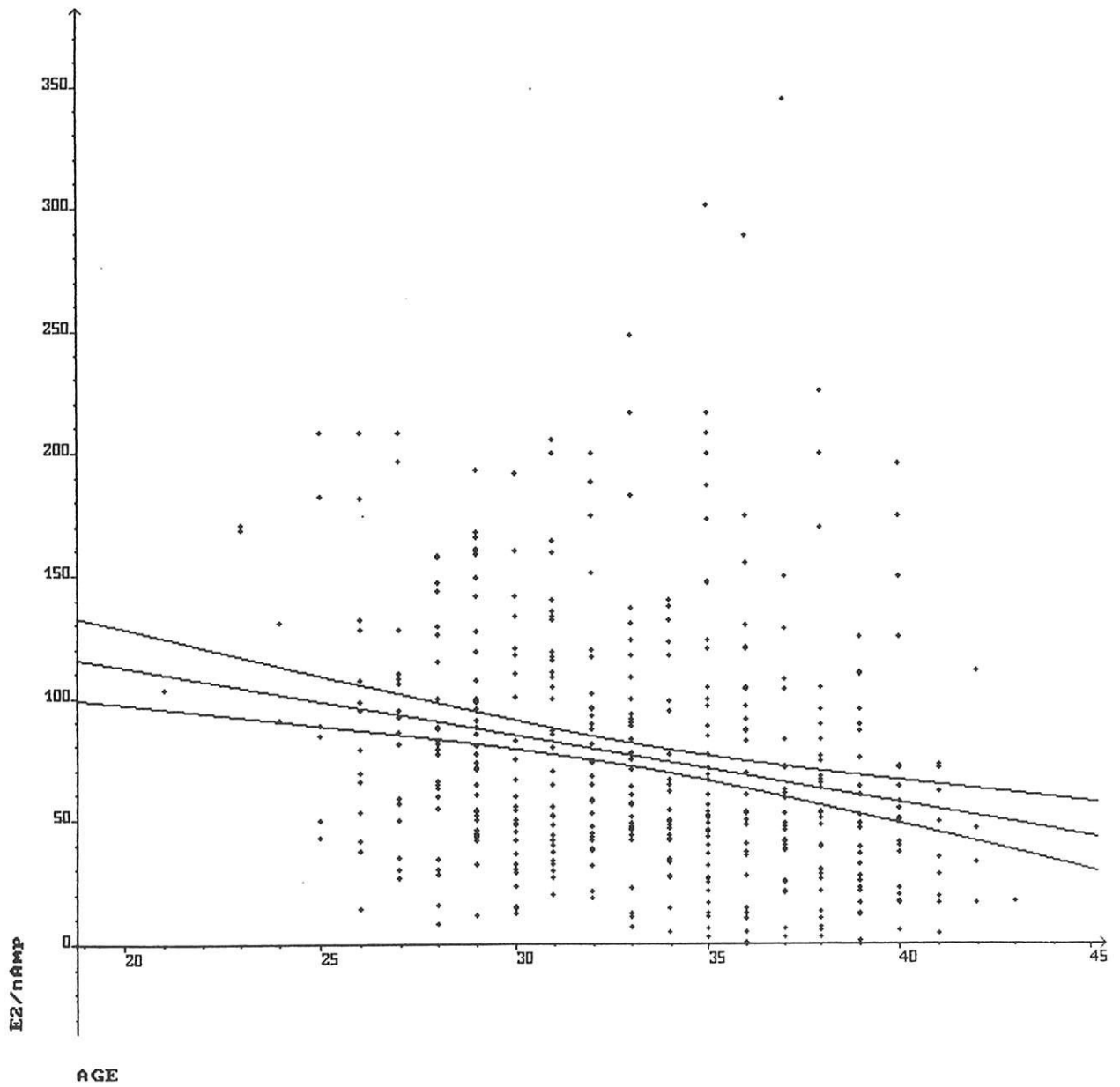
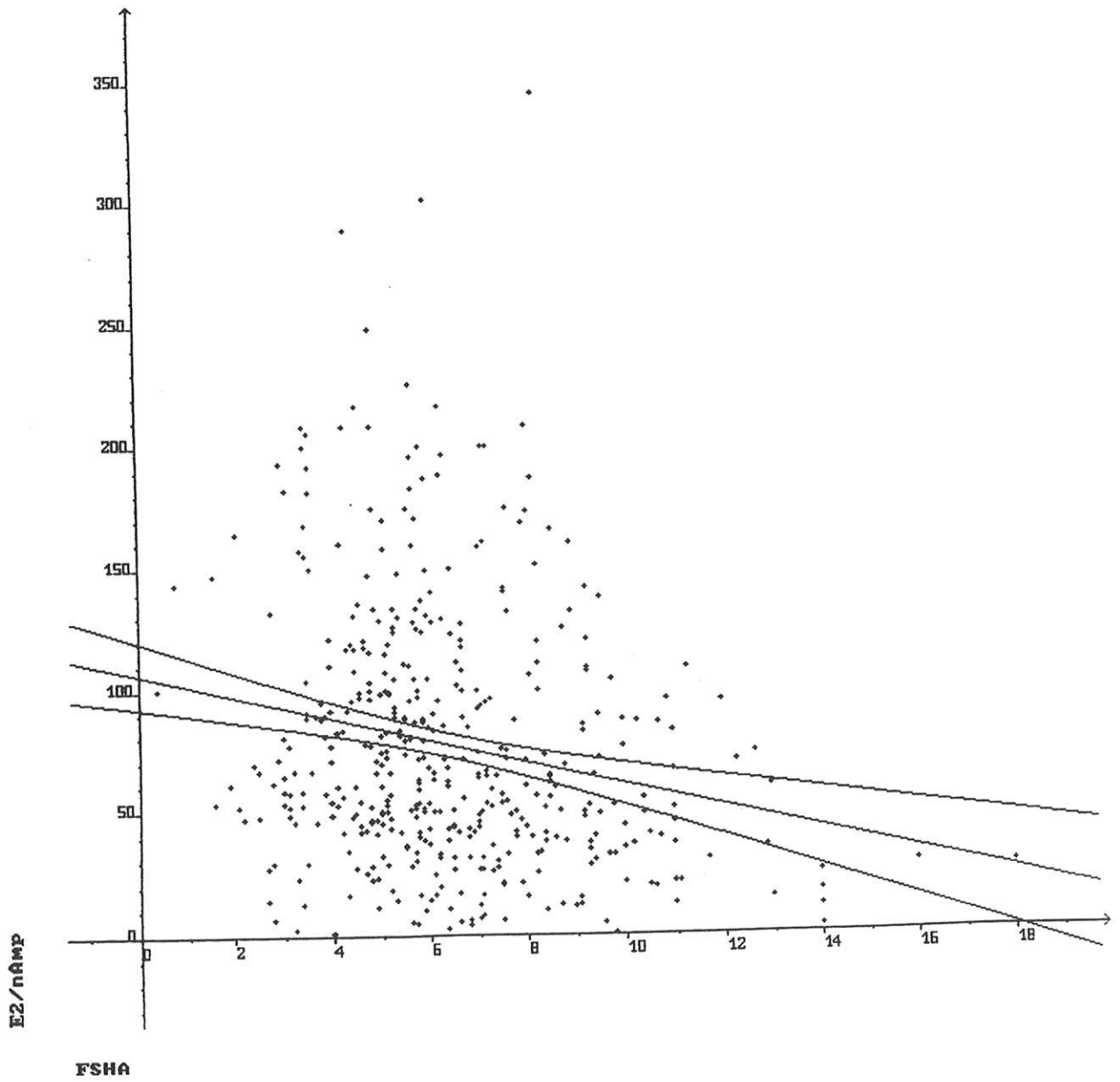


Figure 2: Nuage de corrélation entre le type de réponse ovarienne et la FSH



Pour les hyper-répondeuses:

- Sensibilité: 21%
- Spécificité: 87%
- VPP: 26%
- VPN : 87 %

Tableau 5 : Réponse à la stimulation en fonction de la FSH

Type de réponse FSH de base mU/ml		Hypo-répondeuses	Normo-répondeuses	Hyper-répondeuses	Total
FSH ≤ 4	n	6	42	16	64
	% L	10,7	13,7	19,3	
	% C	9,4	65,6	25	14,4
4 < FSH < 9	n	32	217	62	311
	% L	57,1	70,9	74,7	
	% C	10,3	69,8	19,9	69,9
FSH ≥ 9 mU/l	n	18	47	5	70
	% L	32,1	15,4	6	
	% C	25,7	67,1	7,1	15,7
Total	n	56	306	83	445
	%	12,6	68,8	18,7	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

$p < 0,05$

Le critère du taux de FSH de base réalise, lui, un test dont les caractéristiques sont les suivantes:

Pour les hypo-répondeuses:

- Sensibilité: 32%
- Spécificité: 87%
- VPP: 26%
- VPN: 84 %

Pour les hyper-répondeuses:

- Sensibilité: 25%
- Spécificité: 87%
- VPP: 19%
- VPN: 89 %

Le critère de l'aspect échographique des ovaires (tableau 3) représente un test caractérisé par:

Pour les hypo-répondeuses:

- Sensibilité: 93%
- Spécificité: 87%
- VPP: 12%
- VPN: 95%

Pour les hyper-répondeuses:

- Sensibilité: 23%
- Spécificité: 86%
- VPP: 26%
- VPN: 84%

Le critère ovulation (tableau 2) représente un test, pour la détermination du type de réponse ovarienne, dont les caractéristiques sont les suivantes:

Pour les hypo-répondeuses:

- Sensibilité: 77%
- Spécificité: 40%
- VPP: 16%
- VPN: 92%

Pour les hyper-répondeuses:

- Sensibilité: 48%
- Spécificité: 65%
- VPP: 24%
- VPN: 84%

Bien que les taux de base de LH, le rapport LH/FSH et la LH après test au GnRH ne se soient pas révélés être des éléments prédictifs de la réponse à la stimulation, nous avons regardé si leurs seuils fixés au 15e et 85e percentiles étaient discriminatifs d'une réponse ovarienne.

Les tableaux 6, 7 et 8 montrent qu'aucun de ces paramètres n'est prédictif de la réponse à la stimulation.

Tableau 6 : Réponse à la stimulation en fonction de la LH

Type de réponse LH de base mU/ml		Hypo-répondeuses	Normo-répondeuses	Hyper-répondeuses	Total
LH ≤ 3	n	12	56	16	84
	% L	21,4	18,1	19,3	
	% C	14,3	66,7	19	18,7
3 < LH < 8,5	n	32	211	55	298
	% L	57,1	68,3	66,3	
	% C	10,7	70,8	18,5	66,5
LH ≥ 8,5	n	12	42	12	66
	% L	21,4	13,6	14,5	
	% C	18,2	63,6	18,2	14,7
Total	n	56	309	83	448
	%	18,7	66,5	14,7	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

Tableau 7 : Réponse à la stimulation en fonction de LH/FSH

Type de réponse LH/FSH		Hypo-répondeuses	Normo-répondeuses	Hyper-répondeuses	Total
LH/FSH ≤ 0,5	n	11	40	10	61
	% L	19,6	13,1	12	
	% C	18	65,6	16,4	13,7
0,5 < LH/FSH < 1,4	n	35	218	58	311
	% L	62,5	71,5	69,9	
	% C	11,3	70,1	18,6	69,9
LH/FSH ≥ 1,4	n	10	48	15	73
	% L	17,9	15,7	18,1	
	% C	13,7	65,8	20,5	16,4
Total	n	56	309	83	445
	%	12,6	68,8	18,7	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

Tableau 8 : Réponse à la stimulation en fonction de la LH après test au GnRH

type de réponse LH après test GnRH mU/ml		Hypo-répondeuses	Normo-répondeuses	Hyper-répondeuses	Total
LH/GnRH ≤ 2	n	9	26	5	40
	% L	22,5	13	9,6	
	% C	22,5	65	12,5	13,7
2 < LH/GnRH < 5	n	25	132	40	197
	% L	62,5	66	76,9	
	% C	12,7	67	20,3	67,5
LH/GnRH ≥ 5	n	6	42	7	55
	% L	15	21	13,5	
	% C	10,9	76,4	12,7	18,8
Total	n	40	200	52	292
	%	13,7	21	17,8	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

3 - Relation entre les facteurs prédictifs.

Nous avons ensuite cherché à savoir si les paramètres prédictifs étaient liés entre eux ou non.

3 -1 : Age/FSH

Les tableaux 9 et 10 montrent que bien que l'âge et la FSH soient tous les deux corrélés négativement avec la réponse ovarienne, ils ne sont pas liés statistiquement entre eux :

$r = 0,09$ NS. (Figure 3)

Tableau 9 : Age en fonction de FSH

FSH mU/ml	n	Age (ans) moyenne \pm SD
FSH \leq 4	69	32,6 \pm 4
4 < FSH < 9	320	33,1 \pm 4
FSH \geq 9	74	34,1 \pm 4

n: effectif

NS

Tableau 10 : FSH en fonction de l'âge

Age	n	FSH mU/ml moyenne \pm SD
\leq 28 ans	74	6,2 \pm 2,9
>28 et <38 ans	296	6,3 \pm 2,3
\geq 38 ans	93	6,9 \pm 2,5

n: effectif

NS

Le tableau 11 montre que la FSH et l'âge sont des paramètres indépendants et complémentaires.

Figure 3: Nuage de corrélation entrel'âge et la FSH

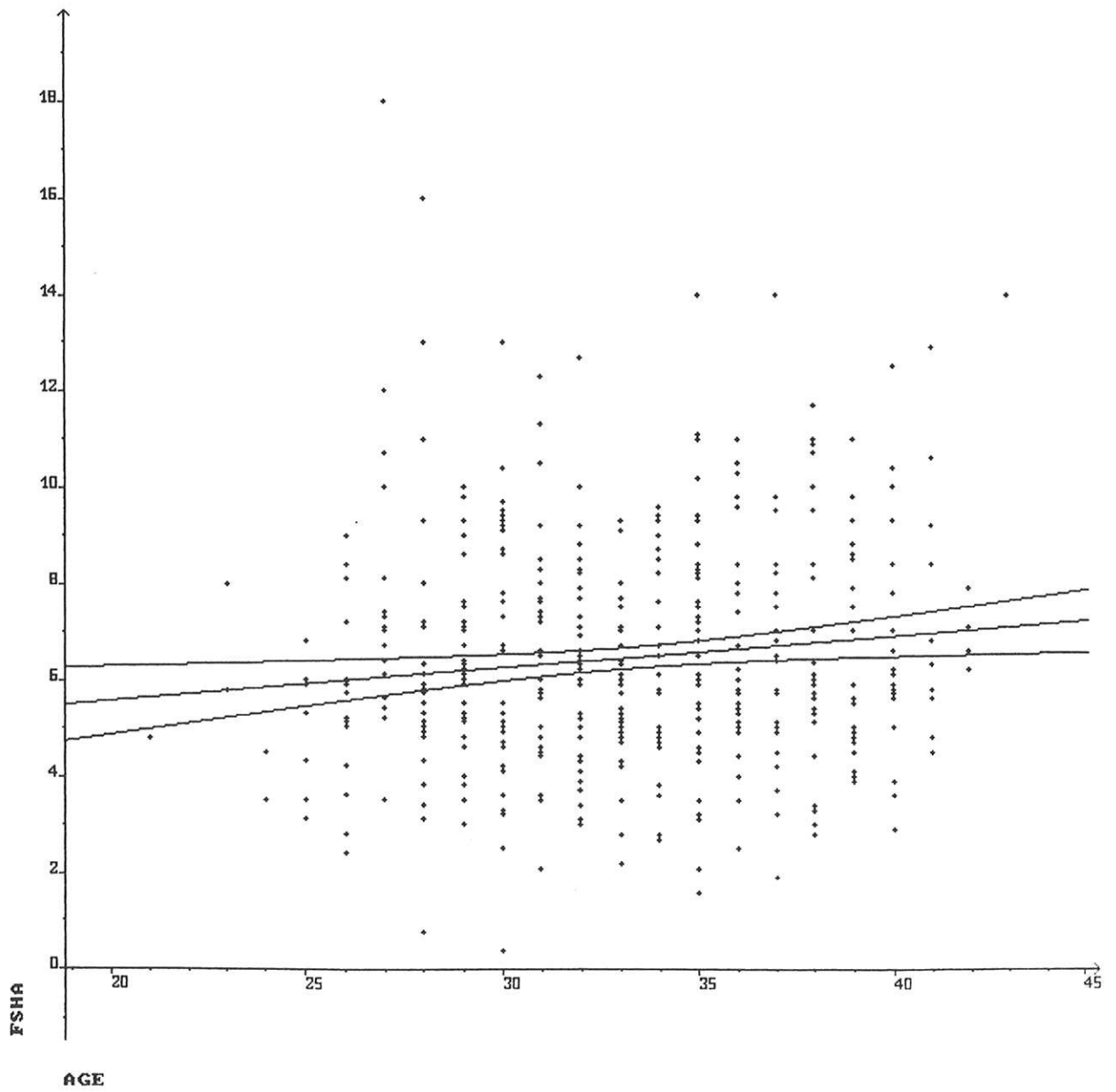


Tableau 11 : Classes d'âge en fonction des classes de FSH

Classes de FSH Classes d'âge		≤ 4 mU/ml	4<FSH<9	≥ 9 mU/ml	Total
<28 ans	n	13	52	9	74
	% L	17,6	70,3	12,2	
	% C	18,8	16,2	12,2	16
28-38 ans	n	44	209	43	296
	% L	14,9	70,6	14,5	
	% C	63,8	65,3	58,1	63,9
> 38 ans	n	12	59	22	93
	% L	12,9	63,4	23,7	
	% C	17,4	18,4	29,7	20,1
Total	n	69	320	74	463
	%	14,9	9,1	16	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

3 - 2 : Echographie/âge

Le tableau 12 montre que les patientes ayant un aspect de dystrophie ovarienne à l'échographie sont significativement plus jeunes ($p < 0,05$).

Tableau 12: Age en fonction de l'aspect échographique des ovaires

Aspect écho. des ovaires	Age (ans) moyenne ± SD
Normal	33,2 ± 4,4
Dystrophique	31,6 ± 3,9

$p < 0,05$

Le tableau 13 montre que l'âge et l'aspect échographique des ovaires sont des paramètres significativement liés.

Figure 3: Nuage de corrélation entrel'âge et la FSH

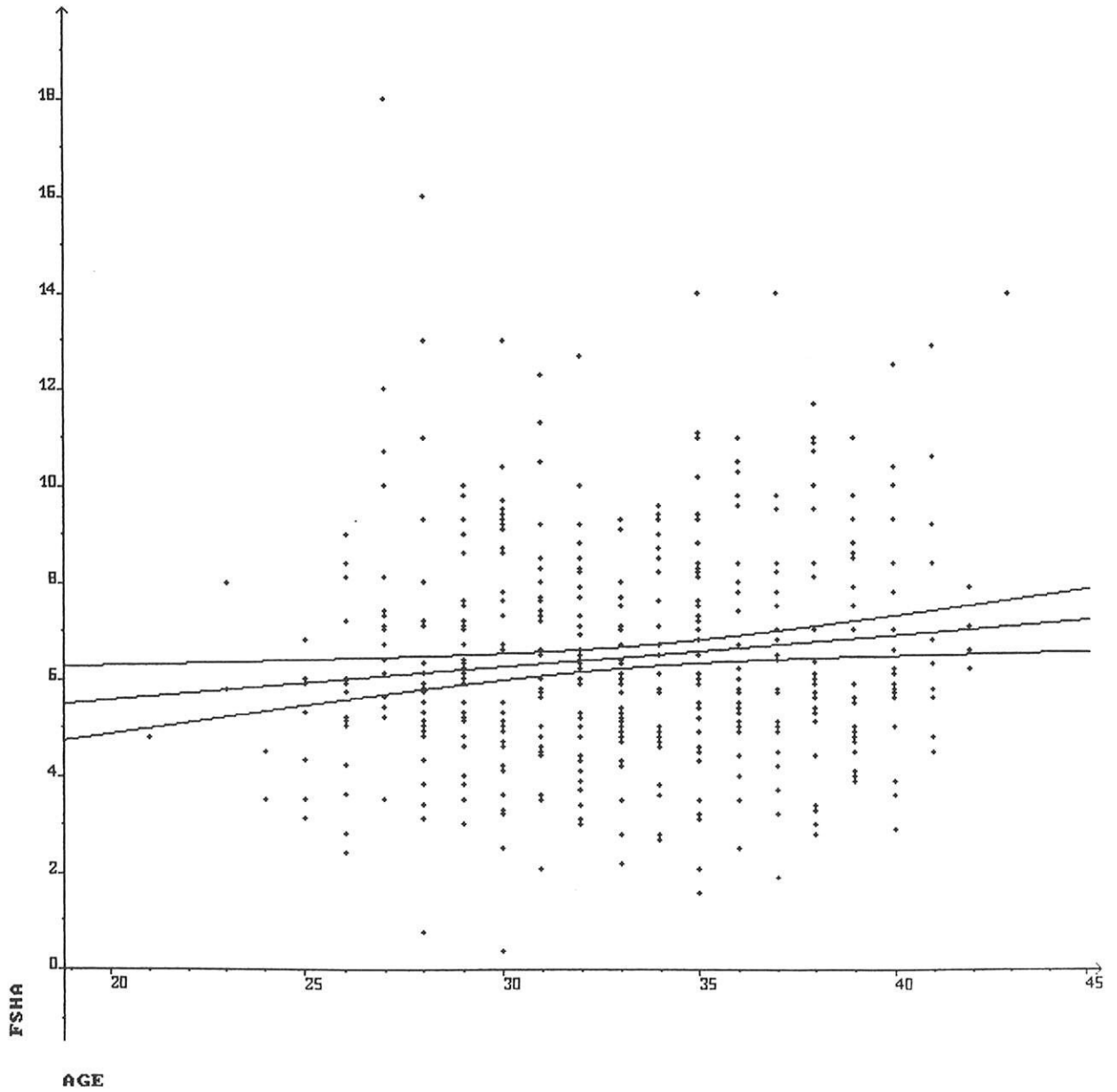


Tableau 11 : Classes d'âge en fonction des classes de FSH

Classes de FSH Classes d'âge		≤ 4 mU/ml	4<FSH<9	≥ 9 mU/ml	Total
<28 ans	n	13	52	9	74
	% L	17,6	70,3	12,2	
	% C	18,8	16,2	12,2	16
28-38 ans	n	44	209	43	296
	% L	14,9	70,6	14,5	
	% C	63,8	65,3	58,1	63,9
> 38 ans	n	12	59	22	93
	% L	12,9	63,4	23,7	
	% C	17,4	18,4	29,7	20,1
Total	n	69	320	74	463
	%	14,9	9,1	16	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

3 - 2 : Echographie/âge

Le tableau 12 montre que les patientes ayant un aspect de dystrophie ovarienne à l'échographie sont significativement plus jeunes ($p < 0,05$).

Tableau 12: Age en fonction de l'aspect échographique des ovaires

Aspect écho. des ovaires	Age (ans) moyenne ± SD
Normal	33,2 ± 4,4
Dystrophique	31,6 ± 3,9

$p < 0,05$

Le tableau 13 montre que l'âge et l'aspect échographique des ovaires sont des paramètres significativement liés.

Tableau 13 : Aspect échographique des ovaires en fonction de l'âge

Classes âge		≤ 28 ans	< 28 et > 30 ans	≥ 38 ans	Total
Aspect écho. des ovaires					
Normal	n	61	225	79	365
	% L	16,7	61,6	21,6	
	% C	81,3	82,7	95,2	84,9
Dystrophique	n	14	47	4	65
	% L	21,5	72,3	6,2	
	% C	18,7	17,3	4,8	15,1
Total	n	75	272	83	430
	%	17,4	63,3	19,3	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

$p < 0,05$

3 - 3 : Age/ovulation

Le tableau 14 montre que les patientes présentant des troubles de l'ovulation ont, dans notre population, des moyennes d'âge inférieures, la différence n'est cependant pas significative ($p > 0,05$).

Tableau 14: Ovulation en fonction de l'âge

Ovulation	Age (ans) moyenne ± SD
Normale	33,1 ± 4,5
Dysovulation	32,9 ± 3,6
Anovulation	31,6 ± 4,5

NS

Le tableau 15 montre que l'âge et l'ovulation sont deux paramètres statistiquement liés entre eux.

Tableau 15 : Ovulation en fonction des classes d'âge.

Classes âge ovulation		≤ 28 ans	> 28 et < 38 ans	≥ 38 ans	Total
Normale	n	39	133	48	220
	% L	68,4	57,8	77,4	
	% C	17,7	60,5	21,8	63
Dysovulation	n	10	80	10	100
	% L	17,5	34,8	16,1	
	% C	10	80	10	28,7
Anovulation	n	8	17	4	29
	% L	14	7,4	6,5	
	% C	27,6	58,6	13,8	8,3
Total	n	57	230	62	349
	%	16,3	65,9	17,8	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

$p < 0,05$

3 - 4 : FSH/aspect échographique des ovaires

Le tableau 16 montre que la FSH moyenne est significativement plus basse chez les femmes présentant des ovaires dystrophiques ($p < 0,05$).

Tableau 16 : FSH en fonction de l'aspect échographique des ovaires

Aspect écho. des ovaires	FSH mU/ml moyenne \pm SD
Normal	6,5 \pm 2,5
Dystrophique	4,5 \pm 2,1

$p < 0,05$

Le tableau 17 montre que la FSH et l'aspect échographique des ovaires sont deux paramètres complémentaires et indépendants.

Tableau 17 : Classes de FSH en fonction de l'aspect échographique des ovaires

Classes de FSH Aspect écho		FSH ≤ 4 mU/l	4 < FSH < 9	FSH ≥ 9	Total
Normal	n	52	239	59	350
	% L	14,9	68,3	16,9	
	% C	78,8	84,5	92,2	84,7
Dystrophique	n	14	44	5	63
	% L	22,2	69,8	7,9	
	% C	21,2	15,5	7,8	15,3
Total	n	66	283	64	413
	%	16	68,5	15,5	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

3 - 5 : FSH/ovulation

Le tableau 18 montre que, dans notre population, les patientes qui ont des troubles de l'ovulation paraissent avoir des FSH plus basses. Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Tableau 18 : FSH en fonction de l'ovulation.

Ovulation	FSH mU/ml moyenne ±SD
Normale	6,5 ± 2,3
Dysovulation	6,2 ± 2,4
Anovulation	5,6 ± 2,7

NS

Le tableau 19 montre que la FSH et l'ovulation sont deux paramètres complémentaires et indépendants.

Tableau 19: Ovulation en fonction des classes de FSH.

Ovulation Classes de FSH	normale	dysovulation	anovulation	Total
FSH ≤ 4mU/ml n	26	18	8	52
% L	50	34,6	15,4	
% C	12,4	18,9	29,6	15,6
4 < FSH < 9 n	150	64	18	232
% L	64,7	27,6	7,8	
% C	71,4	67,4	64,3	69,7
FSH ≥ 9 mU/ml n	34	13	2	49
% L	69,4	26,5	4,1	
% C	16,2	13,7	7,1	14,7
Total n	210	95	28	333
%	63,1	28,5	8,4	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

NS

3 - 6 : Echographie/ovulation

Le tableau 20 montre que la plupart des femmes présentant des troubles de l'ovulation ont des ovaires dystrophiques et que ces deux paramètres, aspect échographique des ovaires et ovulation, sont statistiquement liés entre eux. ($p < 0,05$)

Tableau 20: Aspect échographique des ovaires en fonction de l'ovulation

Aspect écho. des ovaires		normal	dystrophique	Total
Ovulation				
normale	n	177	21	198
	% L	89,4	10,6	
	% C	65,6	43,7	62,3
dysovulation	n	77	15	92
	% L	83,7	16,3	
	% C	28,5	31,2	28,9
anovulation	n	16	12	28
	% L	57,1	42,9	
	% C	5,9	25	8,8
Total	n	270	48	318
	%	84,9	15,1	100

n: effectif, % L : pourcentage ligne, % C : pourcentage colonne.

$p < 0,05$

4 - Valeur d'une association des différents paramètres.

Nous avons montré que les paramètres prédictifs de la réponse ovarienne étaient l'âge, le taux de FSH de base, la qualité de l'ovulation et l'aspect échographique des ovaires.

Par ailleurs nous rapportons que l'âge et la FSH sont des paramètres complémentaires et indépendants de même que la FSH et l'échographie et la FSH et l'ovulation, que par contre l'âge et la qualité de l'ovulation d'une part et l'âge et l'aspect échographique des ovaires d'autre part sont des paramètres statistiquement liés. De même l'aspect échographique et la qualité de l'ovulation sont corrélés.

Nous avons regardé si l'association des paramètres prédictifs entre eux améliorerait le dépistage des patientes qui présentent une réponse inadéquate à la première stimulation. Pour cela, nous avons défini deux grands groupes de patientes, les hypo-répondeuses théoriques et les hyper-répondeuses théoriques.

Ainsi les hypo-répondeuses théoriques seront définies par l'association :

(Age > 28 ans et aspect échographique des ovaires normal et FSH > 4) et (Age \geq 38 ou FSH \geq 9).

L'association de ces paramètres constitue un test qui pour la sélection des hypo-répondeuses théoriques a les caractéristiques suivantes :

- Sensibilité = 52 %
- Spécificité = 81 %
- Valeur prédictive positive = 25 %
- Valeur prédictive négative = 93 %

Les hyper-répondeuses théoriques seront définies par l'association :

(Age < 38 et FSH < 9) et (Age \leq 28 ans ou aspect dystrophique des ovaires à l'échographie ou FSH \leq 4 ou anovulation) .

L'association de ces paramètres constitue un test qui pour la sélection des hyper-répondeuses théoriques a les caractéristiques suivantes :

- Sensibilité = 39 %
- Spécificité = 77 %
- Valeur prédictive positive = 27 %
- Valeur prédictive négative = 85 %

5 - Etude des sous-unités α libres.

Au-delà des paramètres classiques du bilan de FIV, nous avons étudié l'intérêt que pourrait avoir les sous-unités α libres. Le dosage des sous-unités α a été réalisé chez 56 patientes. Notre étude montre :

* que les sous-unités α ne varient pas significativement en fonction du type de réponse (tableau 21). (r = 0,03 , p = 0,8)

Tableau 21 : Sous-unités α en fonction de la réponse ovarienne

Réponse	Sous-unités α mU/l m \pm SD
Hypo-répondeuses	191,27 \pm 9,4
Normorépondeuses	226,11 \pm 164
Hyper-répondeuses	226,86 \pm 81

NS

* que les sous-unités α ne varient pas significativement en fonction des troubles de l'ovulation (tableau 22)

Tableau 22 : Sous-unités α en fonction de l'ovulation

Ovulation	Sous-unités α mU/l m \pm SD
normale	211,06 \pm 167,6
dysovulation	214,64 \pm 94,01
anovulation	222 \pm 134,4

NS

* que les sous-unités α ne varient pas significativement en fonction de l'aspect échographique des ovaires (tableau 23)

Tableau 23 : Sous-unités α en fonction de l'aspect échographique des ovaires

Aspect échographique	Sous-unités α mU/l m \pm SD
normal	220,2 \pm 151
dystrophique	228,5 \pm 130,6

NS

Enfin, l'étude des coefficients de corrélation montre qu'il n'existe aucune liaison entre :

- les sous-unités α et LH de base ($r = 0,12$; $p = 0,36$)

- les sous-unités α et FSH de base ($r = 0,03$; $p = 0,8$)
- les sous-unités α et LH après LHRH ($r = -0,14$; $p = 0,32$)
- les sous-unités α et LH/FSH ($r = 0,09$; $p = 0,5$)
- les sous-unités α et testostérone ($r = -0,005$; $p = 1$)
- les sous-unités α et delta 4 ($r = -0,025$; $p = 0,86$)

DISCUSSION

L'objectif de notre travail était d'essayer de trouver quels paramètres d'un bilan clinique, biologique et échographique permettrait d'améliorer l'efficacité d'une première induction de l'ovulation tout en maintenant une sécurité maximale chez les patientes candidates à une fécondation *in vitro*.

Ces paramètres doivent permettre d'arriver à une meilleure définition des anomalies endocriniennes responsables des troubles de l'ovulation et à une meilleure adaptation du traitement aux anomalies identifiées.

Sur le plan clinique, l'examen peut donner des indications intéressantes. Par exemple la constatation d'un excès pondéral. L'obésité s'accompagne souvent de dysovulation. Les troubles menstruels peuvent être secondaires à des perturbations centrales, les mêmes que celles générant la surcharge alimentaire et l'obésité. Ils peuvent aussi être dus à un déséquilibre hormonal. Les patientes obèses présentent en effet souvent une intolérance aux hydrates de carbone associée à un hyperinsulinisme. Cette insulino-résistance est à l'origine d'hypoglycémies qui, par l'intermédiaire de l'ACTH stimulent la surrénale (24 - 32) aboutissant à une augmentation des androgènes circulants. L'activité aromatasase du tissu adipeux en transformant les androgènes en estrone est à l'origine de l'hyperestrogénie relative. Chez les patientes obèses, l'amélioration de l'état métabolique corrige souvent des troubles du cycle. Le contrôle de la surcharge pondérale est indispensable avant de mettre en place une stimulation ovarienne en vue de fécondation *in vitro*.

L'examen clinique peut également révéler une hyperandrogénie. Les manifestations cliniques cutanées de l'hyperandrogénie ont une grande valeur lorsqu'elles sont présentes. Cependant, du fait de la grande variabilité de sensibilité individuelle aux androgènes circulants, l'absence de ce symptôme n'exclut pas l'hyperandrogénie biologique (5). L'hyperandrogénie clinique doit faire évoquer le diagnostic d'ovaires polykystiques (OPK). Elle est cependant peu spécifique puisqu'elle peut être le signe de nombreuses

entités étio-pathogéniques aboutissant à une augmentation de la production d'androgènes par l'ovaire voire par la surrénale.

L'examen clinique est donc le premier temps du bilan préliminaire à une fécondation in vitro mais il manque à la fois de sensibilité et de spécificité.

Sur le plan paraclinique, les courbes de température sont précieuses puisque, correctement réalisées et interprétées, elles permettent de caractériser les troubles du cycle menstruel et de savoir si les cycles sont ovulatoires, dysovulatoires ou anovulatoires.

L'échographie pelvienne permet le diagnostic d'ovaires polykystiques (OPK). Ils sont le signe d'une dysovulation chronique en traduisant, sous forme de multi-kystes, les anomalies de maturation et l'atrésie folliculaire. Elle peut cependant être prise à défaut lorsque l'OPK se résume à une hyperplasie du stroma et de la thèque qui ne serait accessible qu'à un examen histologique.

Dans notre étude, les patientes dysovulatoires et ayant un aspect dystrophique des ovaires à l'échographie sont hyper-répondeuses. Ceci est logique car l'OPK est la première cause de troubles de l'ovulation et que les patientes porteuses d'OPK sont classiquement d'autant plus hyper-répondeuses à la stimulation ovarienne que celle-ci s'effectue sous analogues du GnRH. En effet, les analogues du GnRH en entrant en compétition avec la GnRH pour ses récepteurs, provoquent un freinage de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires bioactives. Ceci aboutit à une diminution de la sécrétion gonadique de stéroïdes et à une augmentation de la sensibilité ovarienne à la stimulation (25).

Les OPK ont été largement étudiés et leur profil hormonal caractéristique est bien connu (22 - 51 - 52). Dans notre population, les OPK représentent la majorité des hyper-répondeuses et les hyper-répondeuses sont dépistées avant tout par les anomalies de l'ovulation

et l'aspect dystrophique des ovaires qu'elles présentent. Le bilan hormonal n'est pas apparu comme étant un élément prédictif de l'hyper-réponse.

Sur le plan biologique, le dosage de la FSH de base s'est révélé être le seul élément prédictif de la réponse ovarienne. Les patientes ayant un taux de FSH de base supérieur ou égal à 9 mU/ml répondent moins bien à la stimulation ovarienne que les autres. L'insuffisance de réponse sous analogues de la GnRH traduit une insuffisance ovarienne. La FSH élevée traduit une résistance ovarienne aux gonadotrophines. Elle est dûe à la disparition du rétro-contrôle négatif qu'exerce normalement l'ovaire sur l'hypophyse.

Le déficit ovarien n'est pas dû, dans notre étude, à l'âge et donc à un état préménopausique. En effet, bien que nos patientes hypo-répondeuses soient significativement plus âgées que les normorépondeuses, il n'existe pas de corrélation statistique entre l'âge des femmes et leur taux de FSH. Ceci pourrait s'expliquer puisqu'aucune patiente n'est acceptée en fécondation in vitro au-delà de 42 ans et que l'on est d'autant plus attentif au taux de FSH que la femme est plus âgée.

L'insuffisance de réponse ovarienne observée chez les patientes de plus de 38 ans pourrait s'expliquer par un mauvais fonctionnement ovarien lié au vieillissement. Une étude récente de Faddy (13) suggère que l'accélération de la perte des follicules est nette à partir de 37 ans 1/2 et qu'elle est liée à une augmentation de leur atrophie.

Les travaux d'Irvine (28 - 29) décrivent des insuffisances ovariennes auto-immunes. Les anticorps anti-ovariens peuvent être retrouvés dans le cadre de pathologies auto-immunes complexes et polyglandulaires (26). Ils peuvent également être isolés. Dans notre travail, aucune patiente ne présentait une pathologie auto-immune connue mais les anticorps anti-ovariens n'ont pas été dosés.

La recherche d'auto-anticorps anti-ovariens peut se faire par dosage sérique (mise en évidence des anticorps circulants de type IgG) ou par étude histologique d'un fragment

biopsique de tissu ovarien. Cette dernière montre des infiltrats lympho-plasmocytaires du stroma ovarien au voisinage de follicules normalement développés. Ces techniques ne sont pas encore des techniques de routine.

La résistance ovarienne aux gonadotrophines pourrait également s'expliquer par un déficit en récepteurs à la FSH sur les cellules de la granulosa.

Enfin le syndrome des ovaires résistants aux gonadotrophines (SORG) a été décrit pour la première fois en 1969 par Jones et De Moares Ruehsen à propos de trois observations (30). La résistance aux deux gonadotrophines déterminerait le blocage de la maturation folliculaire (49). Les stades initiaux de la folliculogénèse étant indépendants des gonadotrophines, l'aspect histologique de l'ovaire est celui d'un ovaire non stimulé comportant des follicules primordiaux en nombre normal mais sans développement ultérieur.

Quelle qu'en soit la physiopathologie, les deux critères prédictifs d'une insuffisance de réponse ovarienne à la stimulation, sont dans notre étude, l'âge avancé et la FSH élevée. Les deux critères prédictifs d'un excès de réponse sont la dysovulation et l'aspect dystrophique des ovaires à l'échographie.

Compte tenu de ces données, le bilan pratiqué avant une stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro doit être ré-envisagé.

L'examen clinique et l'interrogatoire restent indispensables. Ils renseignent sur l'âge, sur les critères morphologiques ...

Les courbes ménothermiques doivent être correctement réalisées et être au moins au nombre de trois.

L'échographie ovarienne doit être performante, précisant la surface ovarienne, l'aspect plus ou moins homogène du parenchyme et plus ou moins régulier des contours ovariens. Elle doit être pratiquée en dehors de toute stimulation.

Le bilan hormonal de départ devrait pouvoir se limiter au dosage, sur un pool de trois prélèvements, de la FSH de base.

Les résultats de ce premier bilan "simplifié" doivent permettre le choix d'un protocole adapté pour un grand nombre de patientes:

- si l'examen clinique est négatif, la patiente ayant moins de 38 ans, les courbes thermiques étant biphasiques, l'aspect échographique des ovaires normal et si la FSH de base est inférieure à 9 mU/ml, la première stimulation peut être débutée avec un protocole de normo-répondeuse .

- si la patiente a plus de 38 ans et/ou une FSH de base supérieure ou égale à 9 mU/ml, le choix devra porter sur un protocole d'hypo-répondeuse à 4 ampoules d'hMG/jour .

- si l'examen clinique retrouve une obésité, une hyperandrogénie, ou tout autre anomalie, si les courbes sont dysovulatoires ou anovulatoires, si l'aspect des ovaires à l'échographie est dystrophique, un bilan hormonal complet est indiqué. Il comportera les dosages sur pool de la FSH, de la LH en base et après test au GnRH, de la prolactine, de la TSH, de la testostérone, du SDHA et la delta 4 androstènedione et en fonction du terrain, de l'insuline et du C-peptide.

S'il existe une maladie endocrinienne (dysthyroïdie, hyperprolactinémie...) son traitement conduit généralement à la correction des troubles de l'ovulation.

Si la patiente présente une hyperandrogénie clinique ou biologique et/ou des courbes dysovulatoires et/ou un aspect dystrophique des ovaires à l'échographie avec une LH élevée répondant de façon explosive au test au GnRH et une augmentation du rapport

LH/FSH, la stimulation doit être prudente débutant par un protocole d'hyper-répondeuse à 1 ampoule d'hMG/jour.

CONCLUSION

Grâce à la mise au point de traitements spécifiques, l'induction de l'ovulation a atteint un bon niveau d'efficacité et de sécurité.

La meilleure adaptation des protocoles de stimulation à chaque trouble de l'ovulation repose sur la nécessité d'un bon bilan de départ. La connaissance des paramètres prédictifs de la réponse ovarienne devrait permettre de mieux orienter ce bilan pour chaque patiente.

L'utilisation en première intention d'un protocole de stimulation "adapté" devrait réduire le nombre d'échecs lors des premières tentatives.

Enfin, la prescription d'un bilan préliminaire personnalisée et d'un premier protocole de stimulation sur mesure devraient conduire à une réduction considérable des dépenses aussi bien économiques que psychologiques.

Vu le minutier
de l'élève

Professeur Jean-Michel RENE
Gynécologie - Obstétrique
C.H.R. HOPITAL DE LA GRAVE
31052 - TOULOUSE CEDEX

Le 14/6/93

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARMSTRONG D.T., PAPKOFF H.
Stimulation of aromatisation of exogenous androgens in ovaries of hypophysectomised rats in vivo by follicle stimulating hormones.
Endocrinology, 1976; 99 : 1144-1151
- 2 - BAENZIGER J.U. , GREEN E.D.
Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin.
Biochem. et Biophys. Acta, 1988; 947 : 287-306 Elsevier
- 3 - BARRACLOUGH C.A., WISE P.M.
The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle stimulatif hormone secretion.
Endocrinol. Rev., 1982 ; 3 : 91
- 4 - BOUCHARD P., LAHLOU N., DUBOURDUEI S., FRYDMAN R.,
CHARBONNEL B., DELIVET S., SPITZ I.M., ROGER M., SCHAISON G.
Freinage de la sécrétion des gonadotrophines par les analogues de la GnRH
In Symposium international sur les Relations Structure-Activité des gonadotrophines, Paris 1989
- 5 - BRINGER J., JAFFIOL C., ORSETTI A. et al.
Les dysfonctions neuro-sécrétoires, un aspect moderne de la pathologie endocrinienne
Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 1985; 26 : 121
- 6 - BUVAT J., BUVAT-HERBAUT M.
Régulation de la fonction hypothalamo-hypophyso-ovarienne au cours du cycle menstruel de la femme normale. Schéma d'ensemble et contrôle de la sécrétion-libération des gonadotrophines par le LHRH et les estrogènes.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1981; 10 : 415-423
- 7 - CARMEL P. W., ARAKI S., FERIN M.
Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkey: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)
Endocrinology, 1976; 99: 243.
- 8 - CLAYTON R.N.
Gonadotrophin releasing hormone : from physiology to pharmacology
Clin. Endocrinol. , 1987; 26: 361-384

- 9 - COMBARNOUS Y. , HENGE M.H.
Equine follicle-stimulating hormone purification, acid dissociation, and binding to equine testicular tissue.
J. Biol. Chem. 1981; 256 : 9567-9572
- 10 - COMBARNOUS Y.
Molecular basis of the specificity of glycoprotein hormones to their receptors
Endoc. Rev., 1992; 13 : 670-691
- 11 - CONN P.M., STALEY D.D., YASUMOTO T., HOCKLE W.R.,
JANOVIERE J.A.
Homologous desensitization with gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) also diminishes gonadotrope responsiveness to maitotoxin : a role for the GnRH receptor regulated calcium ion channel in mediation of cellular desensitization.
Mol. Endoc., 1987; 1: 154-159
- 12 - CROWLEY W.R., TERRY L.C., JOHNSON M.D.
Evidence for the involvement of central epinephrine systems in the regulation of luteinizing hormone, prolactin, and growth hormone release in female rats.
Endocrinology, 1982 ; 110 : 1102
- 13 - FADDY M.J., GOSDEN R.G., GOUGEON A., RICHARDSON S.J.,
NELSON J.F.
Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life : implications for forecasting menopause.
Hum. Reprod., 1993 ; 7 : 1342-1346
- 14 - FAUSER B.C.J.M., PACHE T.D., LAMBERTS S.W.J., HOP W.C.J.,
DE JONG F.H., DAHL K.D.
Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease.
J. Clin. Endocrinol. metab., 1991; 73 : 811-817
- 15 - FERIN M.
Central sites controlling pituitary secretion in the rhesus monkey.
J. Steroid. Biochem., 1979; 11 : 1015
- 16 - FERIN M., VAN GUGT D., WARDLAW S.
The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioids.
Recent Prog. Horm. Res. 1984; 40: 411

- 17 - FERLAND L., BORGEAT P., LABRIE F., BERNARD J., DE LEAN A.,
RAYNAUD J.P.
Changes of pituitary sensitivity to LHRH during the rat estrous cycle
Mol. Cell. Endocrinol. 1975; 2 : 107-115
- 18 - FERLAND L., MARCHETTI B., SEQUIN C., LEFEBVRE F.A.,
REEVES J.J., LABRIE F.
Dissociated changes of pituitary luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)
receptors and responsiveness to the neurohormone induced by 17 β estradiol and
LHRH in vivo in the rat.
Endocrinology , 1981; 109 : 87-93
- 19 - FETHERSTON J., BOIME I.
Synthesis of bovine lutropin in cell-free lysates containing pituitary microsomes
J. Biol. Chem., 1982; 257 : 8143-8147
- 20 - GARNIER J., PERNOLLET J.C., TERTRIN-CLARY C., SALESSE R.,
CASTEING M., BARNAVON M., DE LA LLOSA P., JUTISZ M.
Conformational studies of ovine lutropin (Luteinizing hormone) and its native and
chemically modified subunits by circular dichroism and ultraviolet absorption
spectroscopy.
Eur. J. Biochem., 1975; 53 : 243-254
- 21 - GHARIB S.D., WIERMAN M.E., SHUPNIK M.A., CHIN W.W.
Molecular biology of the pituitary gonadotropins
Endoc. Rev., 1990 ; 11 : 177-195
- 22 - GOLDZIEHER J.W.
Polycystic ovarian disease
Fertil. Steril., 1981; 35 : 371-374
- 23 - GRAY C.J.
Glycoprotein gonadotropins. Structure and synthesis.
Acta Endocr. (Copenh) , 1988; 288 : 20-27
- 24 - GREENWOOD F. C., LANDON J.
Assessment of hypothalamic pituitary function in endocrine disease.
J. Clin. Pathol., 1966; 19:284-290
- 25 - HEDON B., BRINGERJ., NEVEU S. et al.
Utilisation de la GnRH et de ses agonistes pour stimulation de l'ovulation en vue
de fécondations in vitro.
Contr. Fertil. Steril., 1986 ; 14 : 683-689

- 26 - IAIN T., CAMERON F.C.
Occult ovarian failure : a syndrome of infertility regular menses and elevated follicle stimulating hormone concentrations.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988 ; 67 : 1190-1194
- 27 - INGHAM K.C., WEINTRAUB B.D., EDELBOCH H.
Kinetics of recombination of the subunits of human chorionic gonadotropin.
Effect of subunit concentration .
Biochemistry , 1976; 15 : 1720-1726
- 28 - IRVINE W.J., CHAN M.M.W., SCARTH L., KOLB F.O., HARTOG M.,
BAYLISS R.I.S., DRURY M.
Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease
Lancet , 1968; II: 883
- 29 - IRVINE W.J.
Auto-immunity in endocrine disease.
Rec. Prog. Horm. Res., 1980; 36 : 509
- 30 - JONES G.S., DE MOARES-RUEHSEN M.
A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicle apparatus.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1969; 104 : 597-600
- 31 - KAUFMAN J., HESHER J.S., WILSON R.C., KNOBIL E.
Electrophysiological manifestation of luteinizing hormone releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey : influence of a adrenergic and dopaminergic blocking agents.
Endocrinology, 1985 ; 116: 1327
- 32 - KELLER-WOOD M. E., DALLMAN M. F.
Corticosteroid inhibition of ACTH secretion.
Endocr. Rev., 1984; 5: 1-24
- 33 - KOURIDES I.A., LANDON M.B., HOFFMAN B.J., WEINTRAUB B.D.
Excess free alpha relative to beta subunits of the glycoprotein hormones in normal and abnormal human pituitary glands.
Clin. Endocrinol., 1980; 12: 407-416
- 34 - KWEKKEBOOM D.J., DE JONG F.H., VAN HEMERT A.M.,
VANDERBROUCKE J.P., VALKENBURG H.A., LAMBERTS S.W.J.
Serum gonadotropins and α -subunit decline in aging normal post-menopausal women
J. clin. Endocrinol. metab., 1990 ; 70 : 944-950

- 35 - KWEKKEBOOM D.J., LAMBERTS S.W.J., BLOM J.H.M., SCHROEDER F.H., DE JONG F.H.
Prolonged treatment with the GnRH analogue buserelin does not affect α -subunit production by the pituitary gonadotroph
Clin. Endocrinol. ,1990; 32: 443-451
- 36 - LABURTHE M.C., DOLAIS J.R., ROSSELIN G.E.
Evidence for circulating alpha subunits of pituitary gonadotropins in plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973; 37 : 156-159
- 37 - LAHLOU N., ROGER M., CHAUSSAIN J.L., FEINSTEIN M.C., SULTAN C., TOUBLAN J.E., SCHALLY A.V., SCHOLLER R.
Gonadotrpín and α -subunit secretions during long terme pituitary suppression by D-Trp⁶-Luteinizing hormone releasing hormone microcapsules as treatment of precocious puberty.
J. Clin. endocrinol. Metab. , 1987; 65 : 946-953
- 38 - LALLOZ M.R.A., DETTA A., CLAYTON R.N.
Gonadotropin-releasing hormone desensitization preferentially inhibits expression of the luteinizing hormone β -subunit gene in vivo.
Endocrinology , 1988; 122 : 1689-1694
- 39 - MARSHALL L.A., ANDREYKO J.L., JAFFE R.B.
Regulation hypothalamique et hypophysaire du développement folliculaire et de l'ovulation. In Induction et stimulation de l'ovulation. Douin Ed., 1986 ; 17-29
- 40 - MINEGISHI T., NAKAMURA K., TAKAKURA Y., MIYAMOTO K., HASEGAWA Y., IBUKI Y., IGARASHI M.
Cloning and sequencing of human LH/hCG receptor cDNA.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1990; 172 : 1049-1054
- 41 - PAPAVALILIOU S.S., ZMEILI S., KHOURY S., LONDEFELD T.D., CHIN W.W., MARSHALL J.C.
Gonadotropin releasing hormone differentially regulates expression of the genes for luteinizing hormone alpha and beta subunits in male rats.
Proc. Nati. Acad. Sci. USA, 1986; 83: 4026-4029
- 42 - PIERCE J.G., PARSONS T.F.
Ann. Rev. Biochem., 1981; 50: 465-495
- 43 - RAYMOND V., LEUNG P.C.K., VEILLEUX R., LEFEVRE G., LABRIE F.
LHRH rapidly stimulates phosphatidyl-inositol metabolism in enriched gonadotrophes.
Mol. Cell. Endocrinol., 1984; 36 : 157-164

- 44 - RODRIGUEZ M.C., SEGALOFF D.L.
The orientation of the lutropin/choriogonadotropin receptor in rat luteal cells as revealed by site-specific antibodies
Endocrinology ,1990; 125 : 674-681
- 45 - ROGER M., LAHLOU M., COUZINET B., CHAUSSAIN J.L., SCHOLLER R.
La sous-unité alpha libre des hormones glycoprotéines : données physiologiques et pathologiques.
J. Stéroid. Biochem., 1989 ; 33 : 763-769
- 46 - ROTTEN D.,
Regulation de la synthèse et de la sécrétion de FSH in La reproduction chez les mammifères et l'homme, INRA Ellipses Ed., 1991 : 88-111
- 47 - STARZEC A., COUNIS R., JUTISZ M.
Gonadotropin releasing hormone stimulates the synthesis of the polypeptide chains of luteinizing hormone.
Endocrinology ,1986; 119 : 561-565
- 48 - TSANG B.K., MOON Y.S., SIMPSON C.W .et al.
Androgen biosynthesis in human ovarian follicles : cellular source, gonadotropic control and adenosine 3', 5' monophosphate mediation.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979; 48 : 153-158
- 49 - VALCKE J.C.
Insuffisance ovarienne primaire .
In Médecine de la Reproduction - Gynécologie Endocrinienne.
Flammarion Ed.,1982 ; 21 : 351-360
- 50 - WINTERS S., TROEN P.
Pulsatile secretion of immuno-reactive alpha-subunit in man
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985; 60 : 344-348
- 51 - YEN S.S.C., VELA P., RANKIN J.
Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1970; 30 : 435-442
- 52 - YEN S.S.C.
The polycystic ovary syndrome
Clin. Endocrinol., 1980; 12 : 117-185

- 53 - ZORN J.R., CEDARD L., SAFRANA-SOUHAMI E., JANSSENS Y.
Induction de l'ovulation avec Décapepteyl et Gonadotrophines. De la théorie à la
pratique. 1989.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 1
STRUCTURE MOLECULAIRE ET BIOSYNTHESE DES GLYCOPROTEINES	p. 4
I - Structure moléculaire de FSH, LH, hCG	p. 6
I 1 - La sous-unité α	p. 6
I 2 - La sous-unité β	p. 6
II - Biosynthèse	p. 6
III - Relation Structure - Bioactivité	p. 7
IV - Rôles des sous-unités α et β dans la liaison de la glycoprotéine à son récepteur	p. 8
V - Intéret du dosage de la sous-unité α libre	p. 9
REGULATION	p. 10
MATERIEL ET METHODE	p. 16
RESULTATS	p. 22
DISCUSSION	p. 43
CONCLUSION	p. 50
BIBLIOGRAPHIE	p. 52

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

43
BON A IMPRIMER N° _____

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

1374 dossiers de patientes ayant bénéficié d'une fécondation in vitro (FIV) à l'hôpital La Grave, à Toulouse, ont été repris pour une étude rétrospective. 26% des premières stimulations ont dû être interrompues pour réponse ovarienne inadéquate. Il s'agissait soit d'hyper-réponse exposant au risque d'hyper-stimulation en cas de déclenchement de l'ovulation, soit d'hypo-réponse ne permettant pas de réaliser le prélèvement d'ovocytes matures. Le pourcentage d'arrêt des stimulations suivantes était de l'ordre de 6%. Le meilleur élément permettant de prévoir la réponse ovarienne à la stimulation était donc la réponse à une stimulation antérieure. Compte tenu du coût, aussi bien économique que psychologique, que représente un tel traitement, nous avons recherché quels paramètres dans bilan initial permettrait d'adapter le protocole de stimulation à chaque patiente dès la première tentative. Notre étude a porté sur 481 premières tentatives dont le protocole de stimulation ovarienne a été choisi en fonction des données du bilan hormonal. Nous rapportons que les éléments prédictifs d'une hypo-réponse à la stimulation ovarienne pour FIV sont l'âge supérieur à 38 ans et la FSH de base supérieure à 9 mU/ml. Les patientes présentant un ou les deux de ces critères peuvent être stimulées d'emblé avec un protocole d'hypo-répondeuse à 4 ampoules d'hMG/jour. Les paramètres prédictifs d'une hyper-réponse sont les troubles de l'ovulation détectés sur les courbes ménothermiques et l'aspect dystrophique des ovaires à l'échographie. Chez les patientes présentant ces critères un bilan hormonal complet est indiqué. Une LH élevée et une réponse explosive au test au GnRH feront choisir un protocole d'hyper-répondeuse à 1 ampoule d'hMG/jour.

Il n'apparaît donc pas nécessaire de pratiquer, en première intention, un bilan hormonal complet chez toute patiente candidate à une FIV. L'examen clinique, les courbes ménothermiques, l'échographie pelvienne et le dosage de la FSH restent par contre des examens de première intention.

Mots clés: Fécondation in vitro, stimulation ovarienne, dystrophie ovarienne, FSH.