

UNIVERSITE DE LIMOGES

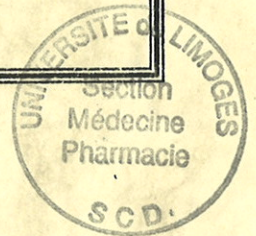
Faculté de Pharmacie

Année 2000



Thèse n° 310

**Stérilités féminines d'origine hormonale :
Place des inducteurs de l'ovulation dans la
stimulation monofolliculaire**



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2000
par

Angélique Auchatraire
Née le 16 juillet 1975 à Ussel (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur OUDART Nicole.....Président
Madame LARTIGUE Martine, Maître de Conférence.....Juge
Madame TEISSIER Marie Pierre, endocrinologue.....Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

<u>DOYEN DE LA FACULTE :</u>	Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
<u>ASSESSEURS :</u>	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard Monsieur COMBY Francis Maître de Conférences
<u>PROFESSEURS :</u>	
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETAIRES GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

A notre Président de Thèse, Madame Nicole OUDART,

Professeur des Universités de Pharmacodynamie.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de soutenance.

Nous avons beaucoup appris à votre contact par l'intermédiaire de vos cours.

Veillez accepter l'expression de notre profond respect.

A notre Directeur de Thèse, Madame TEISSIER Marie-Pierre,
Endocrinologue, Médecine de la Reproduction.

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Nous vous remercions pour votre aide, vos conseils et vos critiques tout au long de cette étude.

Veillez agréer l'expression de notre profond respect.

A notre Juge, Madame Martine LARTIGUE,

Maître de conférences de pharmacodynamie.

Pour votre gentillesse, votre écoute et tous les services rendus ;

Soyez assurée de ma sympathie et de mes plus sincères remerciements.

A mes parents,

Pour le soutien que vous m'avez apporté durant ces dernières années, que ce travail soit le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

A mes frères et sœurs,

Je veux que vous trouviez ici les marques de mon affection.

A Vincent,

Je tiens à te remercier pour toute l'aide que tu as su me donner au cours de ce travail, pour ta grande patience. C'est un grand plaisir de t'avoir à mes côtés.

A Monsieur et Madame LAPLAUD,

Que ce travail soit la marque de ma reconnaissance pour l'aide que vous avez bien voulu nous apporter.

A mes amis qui occupent une grande place dans mon cœur.

PLAN

Introduction

1^{ère} Partie : Rappels physiologiques

I- Le cycle ovarien

1- La phase folliculaire

- a- Le follicule primordial
- b- Le follicule primaire
- c- Le follicule secondaire
- d- Follicules dominant et atrétiques

2- Follicule préovulatoire et ovulation

3- La phase lutéale

II- L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

1- Description de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

- a- L'hypothalamus
- b- L'hypophyse
- c- L'ovaire

2- Rétro-contrôles de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

- a- Rétrocontrôles au niveau de l'hypophyse
 - Rétrocontrôle par les oestrogènes
 - Rétrocontrôle par la progestérone
- b- rétrocontrôles au niveau de l'hypothalamus
 - Rétrocontrôle long
 - Rétrocontrôle court
 - Rétrocontrôle ultracourt

3- Les autres paramètres endocrines

2^{ème} partie : Etiologie de la stérilité

I- Stérilités cervicales

- 1- Glaire insuffisante
- 2- Glaire inadéquate
- 3- Glaire infectée
- 4- Glaire acide
- 5- Glaire hostile

II- Stérilités utérines

- 1- Les malformations utérines
- 2- Les fibromes
- 3- Adénomyose
- 4- Synéchies
- 5- Le syndrome DISTILBENE

III- Stérilités tubaires et pelvi-péritonéales

- 1- Stérilité d'origine infectieuse
- 2- Stérilisation tubaire
- 3- Endométriose
- 4- Polypes tubaires
- 5- Malformations tubaires

IV- Stérilités liées aux perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

1- Stérilités d'origine ovarienne

a- hypogonadisme hypergonadotrope

- Hypogonadisme congénital d'origine ovarienne
- Hypogonadisme acquis : la ménopause précoce
- Hypogonadisme ovarien d'origine toxique
- Ovaires résistants aux gonadotrophines

b- les dystrophies ovariennes

- Dystrophies ovariennes micropolykystiques
- Dystrophies ovariennes macropolykystiques

c- le LUF syndrome

2- Stérilités d'origine hypothalamo-hypophysaire

a- Causes fonctionnelles

- L'hyperprolactinémie
- Stérilité psychogène
- Les variations pondérales
- Endocrinopathies

b- Causes organiques

- Syndrome de De Morsier-Kallman
- Syndrome de Sheehan
- Causes tumorales

3^{ème} partie : Les inducteurs de l'ovulation monofolliculaire

I- Le citrate de clomifène

- 1- Structure
- 2- Action pharmacologique
- 3- Les indications
- 4- Les effets secondaires
- 5- Les contre-indications
- 6- Mode d'utilisation
- 7- La surveillance du traitement
- 8- Conclusion

II- Les gonadotrophines

1- Les HMG

- a- Composition
- b- Action pharmacologique
- c- Indications
- d- Effets secondaires
- e- Contre-indications
- f- Mode d'utilisation
- g- Conclusion

2- FSH recombinante

- a- Structure
- b- Action pharmacologique
- c- Indications
- d- Effets secondaires
- e- Contre-indications

- f- Mode d'utilisation
- g- Conclusion

3- L'HCG : Hormone Chorionique Gonadotrophine

- a- Structure
- b- Action pharmacologique
- c- Indications
- d- Effets secondaires
- e- Contre-indications
- f- Mode d'utilisation
- g- Conclusion

III- La pompe pulsatile à GnRH

- 1- Structure
- 2- Action pharmacologique
- 3- Indications
- 4- Effets indésirables
- 5- Contre-indications
- 6- Mode d'utilisation
- 7- Conclusion

IV- Les traitements associés

- 1- La Bromocriptine
- 2- Les agonistes de la GnRH
- 3- Les progestatifs
- 4- Les estrogènes

Conclusion

Bibliographie

Sommaire

INTRODUCTION

La stérilité est par définition, l'impossibilité totale de concevoir, pour un homme, une femme ou un couple, à un moment donné. Cette incapacité peut être temporaire et réversible, ou au contraire définitive et irréversible. Elle concernerait en France, 2 à 5 % des couples.

La grande diversité des causes de stérilité féminine impose d'établir un diagnostic précis de l'anomalie, dans le but de mettre rapidement en place le traitement le plus adapté. Parmi ces causes, les causes hormonales figurent en première place dans les pays industrialisés puisqu'elles concernent 30 % des stérilités chez la femme. Elles se caractérisent par des troubles de l'ovulation : anovulation (absence totale d'ovulation), dysovulation (présence de cycles au cours desquels l'ovulation survient de façon sporadique).

Le rappel en première partie des éléments fondamentaux de la physiologie de la reproduction (folliculogénèse, régulations hormonales au cours du cycle ovarien), permettra de mieux comprendre les conséquences de leur altération sur la fertilité et permettra d'expliquer la stratégie thérapeutique à adopter face à ces altérations.

Cette stratégie repose sur le choix de l'inducteur de l'ovulation. Les inducteurs de l'ovulation disponibles sur le marché sont nombreux et leur choix doit déboucher sur un traitement fondé sur l'efficacité, l'innocuité, la flexibilité et le coût.

Leur utilisation peut exposer la patiente à de graves complications. Leur prévention exige une surveillance étroite de la réponse ovarienne obtenue au cours de la stimulation.

Pour chaque spécialité pharmaceutique, nous nous attarderons donc plus particulièrement sur leurs modalités d'administration, ainsi que leurs modalités de surveillance.

I- Rappels physiologiques

Lorsque l'on examine la coupe d'un ovaire, il est possible d'observer plusieurs zones tissulaires : (6) (8)

- la région corticale à la périphérie : d'épaisseur variable, elle comprend en surface un épithélium ovarien. Sous cet épithélium se distingue ensuite le stroma cortical constitué de cellules conjonctives. Ces deux tissus sont séparés par une zone pauvre en cellules et riche en substance fondamentale, c'est « l'albuginée ».
- la région médullaire : située en profondeur de l'ovaire, elle renferme des éléments très hétérogènes (vaisseaux sanguins, rameaux nerveux ...).

A l'intérieur du stroma cortical, apparaissent des structures apparemment différentes mais qui correspondent en réalité à un organite unique : le follicule ovarien.

Elles correspondent en effet, aux stades d'évolution successifs du follicule en croissance. Chacun de ces follicules est constitué, à la base :

- d'un ovocyte I (bloqué à la première division de la méiose)
- de cellules folliculeuses de morphologie et de métabolisme différents, en fonction du stade d'évolution .

L'aboutissement de la croissance folliculaire est la formation d'un follicule mûr qui subira une rupture de la membrane formée par les cellules folliculeuses et l'expulsion de l'ovocyte ayant d'abord évolué au stade II (deuxième division de la méiose). C'est l'ovulation. Le follicule déhiscent se transformera ensuite, en un organite appelé corps jaune.

Il est à noter qu'au cours du cycle menstruel spontané, un seul follicule arrivera à maturité. Les autres follicules dégèneront : on parle alors d'atrésie folliculaire.

La sélection et la maturation du follicule dominant, ainsi que l'atrésie des autres follicules sont sous le contrôle d'hormones libérées par l'hypophyse en synergie avec des facteurs locaux. L'ovulation est elle-même dépendante de la sécrétion de ces hormones dites gonadotropes.

En étudiant les mécanismes de l'ovulation, on comprendra alors tout l'intérêt de l'intervention du complexe hypothalamo-hypophysaire dans la régulation de la folliculogénèse, de la rupture folliculaire, et de la formation du corps jaune, via les hormones gonadotropes.

Ceci implique qu'un défaut de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien puisse être à l'origine d'une stérilité.

Avant de développer les différentes causes de stérilité, nous allons tout d'abord étudier le cycle ovarien, ainsi que ses modes de régulation.

I- Le cycle ovarien

Le cycle ovarien dure normalement 26 à 35 jours. On considère qu'il débute au premier jour des règles, et se poursuit par deux phases successives :

- la phase folliculaire qui se termine le jour de l'ovulation (correspondant approximativement au quatorzième jour du cycle). Elle recouvre la période de maturation du follicule terminal.

- la phase lutéale, qui suit l'ovulation et s'étend jusqu'à la fin du cycle ovarien. C'est la phase d'évolution du corps jaune.

1- La phase folliculaire (1) (6) (12)

Les follicules, quelque soit leur stade de développement, sont tous constitués d'un ovocyte entouré de cellules folliculeuses et sont le siège de l'ovogénèse.

L'ovogénèse commence au cours de la vie embryonnaire par la multiplication de cellules primordiales. De leur évolution résulte la formation d'ovogonies qui se multiplient et donnent naissance aux ovocytes I. Cette considérable multiplication, est à l'origine de la constitution d'un stock de 7 millions de gamètes au septième mois de gestation. Leur nombre diminuera progressivement jusqu'à la ménopause, en passant à un nombre compris entre 700.000 et 2 millions à la naissance, puis 300.000 à la puberté.

Au cours de la folliculogénèse, phénomène continu, il est possible de distinguer plusieurs étapes de maturation. Ainsi, successivement, apparaîtront :

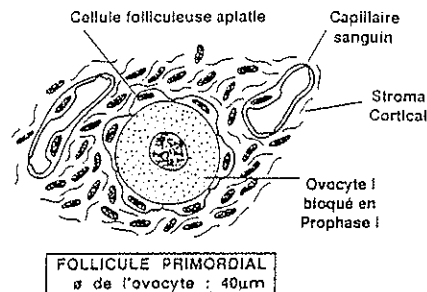
- le follicule primordial
- le follicule primaire
- le follicule secondaire
- les follicules dominants et atreétiques
- le follicule préovulatoire

Lorsque la phase folliculaire d'un cycle menstruel donné débute, les follicules recrutés pour le cycle sont déjà à l'état de follicule secondaire.

a- Le follicule primordial

Les follicules primordiaux sortent de leur réserve de façon continue dès la vie fœtale. Ce follicule est une formation très simple intégrant :

- un ovocyte I
- une couche de cellules folliculeuses aplaties entourant l'ovocyte
- une membrane basale (membrane de Slavjanski) recouvrant les cellules folliculeuses



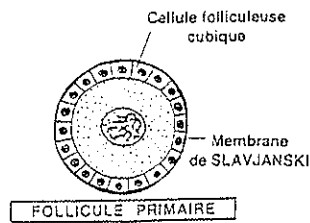
Seul un petit nombre de ces follicules se développeront et donneront naissance aux follicules primaires. (17)

b- Le follicule primaire

Leur morphologie est très proche de celle des follicules primordiaux, à quelques différences près :

- la taille de l'ovocyte augmente,
- les cellules folliculeuses se divisent pour former plusieurs couches de cellules et deviennent cubiques. Elles constituent la granulosa.
- la membrane de Slavjanski s'épaissit,
- des récepteurs à la FSH (hormone folliculostimulante) sont exprimés au niveau des cellules de la granulosa, ainsi que des récepteurs à l'estradiol et des récepteurs aux androgènes,
- une structure appelée thèque interne apparaît, formée de cellules stéroïdogènes et parcourue de capillaires. C'est grâce à ce réseau capillaire que le follicule sera au contact des différentes hormones (FSH, LH: hormone lutéinisante) et lipoprotéines véhiculées par le sang périphérique,

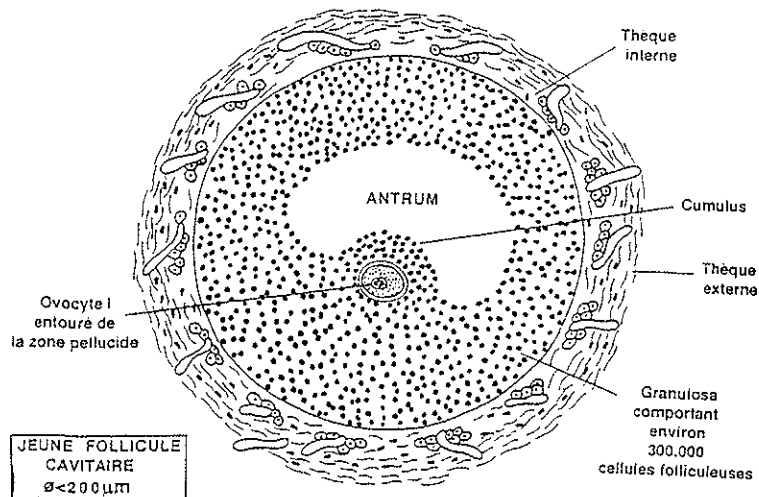
- autour de la thèque interne se dessine un tissu de soutien nommé thèque externe.



La FSH, en se fixant sur ses récepteurs, déclenchera de nombreuses modifications au sein du follicule primaire, induisant ainsi sa transformation en follicule secondaire.

c- Le follicule secondaire (= follicule cavitaire)

Il est caractérisé par l'apparition d'une cavité au niveau des cellules folliculeuses appelée antrum. La cavité est remplie d'un liquide synthétisé par les cellules folliculeuses.



Son développement est dépendant de l'action des hormones FSH et LH. Il présente donc des récepteurs à la FSH et à la LH. (**fig .1**)

Les premiers sont situés au niveau des cellules de la granulosa. Leur stimulation engendrera par la suite de nombreuses modifications au sein du follicule :

- l'apparition de récepteurs à la LH sur les cellules thécales
- l'augmentation de l'activité aromatisante des cellules de la granulosa d'où une élaboration importante d'estradiol au sein de ces cellules

Les récepteurs à la LH, quant à eux, sont principalement situés sur les cellules thécales. Ils induiront la synthèse d'androgènes par ces cellules. Ces stéroïdes seront alors libérés dans la granulosa, subiront l'aromatation, d'où leur transformation en estrogènes. L'estradiol est un stéroïde important au développement folliculaire. Il induira :

- La multiplication des cellules de la granulosa
- Le développement du liquide folliculaire

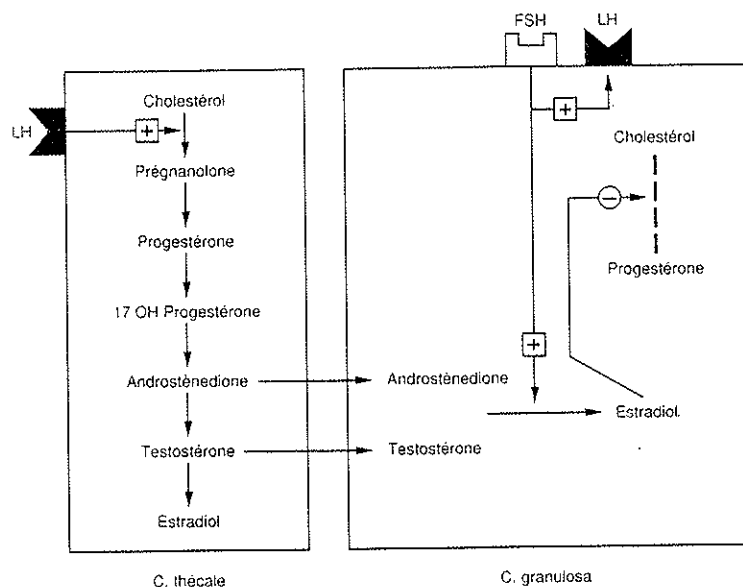


Fig.1 : Action des gonadotrophines sur les cellules de follicule secondaire

d- Follicules dominant et atrétiques

Le premier jour du cycle ovarien, chacun des deux ovaires contient déjà 3 à 8 follicules secondaires.

C'est à partir du sixième jour du cycle que commencent à se différencier le follicule dominant et les follicules atrétiques .

Le follicule dominant (aussi appelé follicule de De Graaf) est le seul à pouvoir parvenir à maturation. A terme, il libérera son ovocyte capable d'être fécondé. Son développement inhibera celui de tous les autres follicules ayant évolués en même temps que lui. Ces follicules sont dits « atrétiques ».

C'est la sensibilité à la FSH des follicules qui permet de distinguer le dominant des autres. A cette étape de développement folliculaire, les taux de FSH sont faibles. Par conséquent, c'est le follicule le plus sensible à la FSH qui dominera les autres. (19)

Le follicule dominant subit de nombreuses modifications, aussi bien sur le plan biochimique que morphologique.

Du point de vue biochimique, l'une des caractéristiques importante du follicule dominant est l'augmentation de sa concentration en estradiol. L'estradiol est produit par les cellules de la granulosa sous la dépendance de la FSH, synthétisé par l'aromatization de

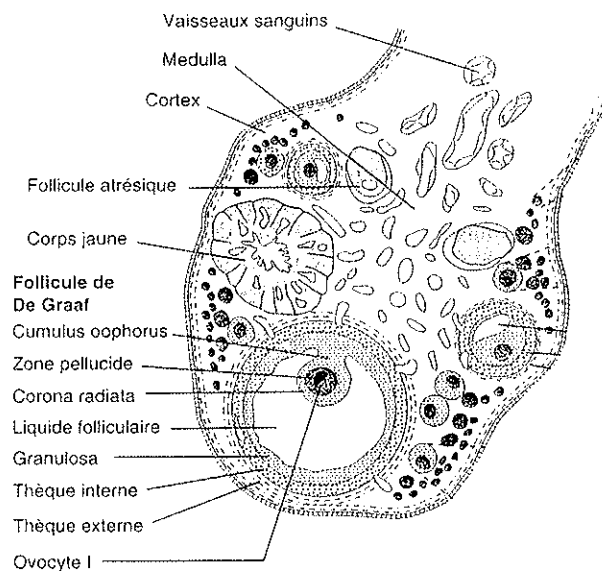
l'androstènedione libérée par les cellules thécales. Le follicule dominant produit donc sous l'influence de la FSH une grande quantité d'estradiol induisant ainsi :

- une activité mitotique intense au niveau des cellules de la granulosa
- une augmentation du volume folliculaire (multiplié par 6 depuis le début du cycle)
- un développement important de la vascularisation thécale (les gonadotrophines pénètrent alors de préférence dans le follicule dominant)

Les follicules atrésiques, quant à eux, voient leur concentration en androgènes augmenter pour plusieurs raisons :

- La FSH est absente du liquide antral
- L'activité aromatasique de la granulosa est diminuée

Insuffisamment stimulés, ces follicules s'atrésient. Les mitoses s'arrêtent et l'ovocyte dégénère.



Follicules dominant et atrésiques

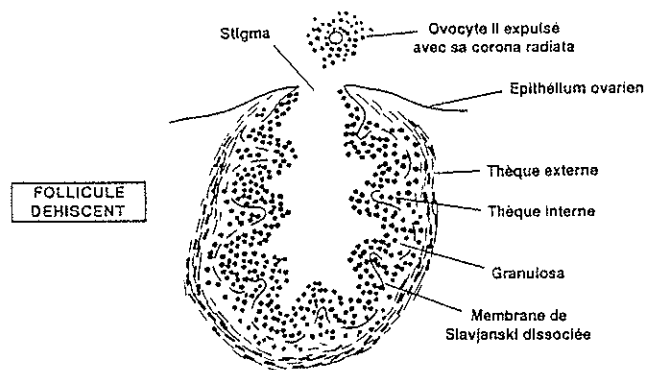
2- Follicule préovulatoire et ovulation (8) (9) (17)

A l'approche de l'ovulation, l'activité mitotique des cellules de la granulosa diminue rapidement. Le follicule dominant fait alors 20 à 28 mm de diamètre et fait saillie à la surface de l'ovaire.

Sous l'effet d'une décharge de LH, l'ovocyte se détache de la granulosa tout en restant entouré d'un ensemble de cellules appelé corona radiata. Le liquide folliculaire s'enrichit en éléments plasmatiques, par diminution de la perméabilité de la paroi du follicule. Les taux d'estradiol et de progestérone sont extrêmement élevés (début de la production de progestérone liée à la stimulation folliculaire de la LH qui s'accompagne d'un début de lutéinisation de la granulosa).

La rupture folliculaire apparaîtra vers la 36^{ème} heure après la décharge de LH. Les mécanismes de la rupture sont complexes et font intervenir la collagénase, les prostaglandines et la progestérone.

La zone la plus fragile de la paroi folliculaire finit par se rompre, laissant ainsi s'échapper l'ovocyte et le liquide folliculaire.



C'est alors, après rupture du Cumulus oophorus, que l'ovocyte bloqué au stade I depuis le début de la folliculogénèse reprend sa méiose. La première division méiotique reprend son cours, et permet l'émission du premier globule polaire. Elle est suivie de la deuxième division méiotique (ovocyte II) qui s'interrompt à son tour.

La méiose ne prendra fin qu'après pénétration d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. Le deuxième globule polaire se formera alors.

3- La phase lutéale

L'ovulation ayant eu lieu, le follicule vidé de son ovocyte subit d'importantes modifications. Les vaisseaux de la thèque interne envahissent la granulosa et contribuent ainsi à la transformation des cellules folliculeuses en cellules lutéales. C'est le phénomène de lutéinisation : les cellules de la granulosa s'hypertrophient, se chargent en graisses (substrat de la stéroïdogénèse) et acquièrent les enzymes nécessaires à la stéroïdogénèse.

Le follicule ainsi transformé, constitue le corps jaune. Son fonctionnement nécessite le maintien d'un taux minimum de LH plasmatique. C'est pour cela qu'au cours de la phase lutéale, la LH constitue la principale hormone lutéotrope.

Le corps jaune régressera par la suite , à la fin du cycle ovarien, si la fécondation de l'ovocyte n'a pas eu lieu, conduisant à la diminution de la production de progestérone.

A l'inverse, la fécondation de l'ovocyte empêche la lutéolyse. Les cellules lutéales, dans ce cas, ne dégèrent pas , au contraire, elles se développent, pour constituer un corps jaune qualifié de corps jaune gestatif. Sa présence est primordiale au déroulement initial de la grossesse, puisqu'il constitue un facteur indispensable à la nidation de l'œuf.

Après la nidation, quels sont les éléments permettant le maintien de cette structure ?

Il s'agit d'une seule et même hormone : l'hormone humaine chorionique gonadotrophique (HCG). (17)

Quelle est l'origine de cette hormone ?

Elle est tout simplement sécrétée par le blastocyste, puis par le placenta.

Sa structure étant très proche de celle de la LH, elle se fixe sur les récepteurs LH du corps jaune et permet ainsi sa transformation en corps jaune gestatif.

Quel est le rôle du corps jaune ? (18)

Il contribue à la synthèse de stéroïdes : estrogènes, progestérone, androgènes. A ce stade, l'hormone présentant le plus d'intérêt est la progestérone, puisque c'est elle qui conditionnera les modifications utérines nécessaires à la nidation de l'œuf. Elle est sécrétée en grande quantité au début de la phase lutéale puis diminuera jusqu'à l'apparition des règles suite à la lutéolyse si la fécondation n'a pas eu lieu.

Il est important de noter que la formation d'un corps jaune adéquat (qui sécrète de grandes quantités d'estradiol et de progestérone) dépend considérablement du bon déroulement de la phase folliculaire, c'est à dire de la bonne qualité de l'ovulation.

Les différentes étapes du cycle ovarien :

- la phase folliculaire : maturation du follicule jusqu'au stade préovulatoire.
- l'ovulation.
- puis la phase lutéale : caractérisée par la formation du corps jaune indispensable à la nidation, si la fécondation a eu lieu,

sont minutieusement régulées par les hormones provenant de l'hypophyse : FSH et LH, impliquées dans :

- la sélection du follicule dominant
- la maturation folliculaire

- l'ovulation
- la formation du corps jaune.

Toutes ces étapes sont le résultat d'interactions complexes entre l'ovaire et le système hypothalamo- hypophysaire.

Ainsi, pour bien comprendre les mécanismes de l'ovulation et les différents phénomènes pouvant l'inhiber, il sera nécessaire de se pencher plus précisément sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

II- L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

Comme il a été vu précédemment, la LH et la FSH sont essentielles à la maturation folliculaire, à l'ovulation, à la formation du corps jaune et donc à la régulation du cycle ovarien.

Leur sécrétion cyclique essentielle dépend principalement du contrôle hypothalamique.

1- Description de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

a- L'hypothalamus

Responsable du contrôle de nombreuses fonctions physiologiques, il intervient sur la reproduction en sécrétant une hormone ayant pour cible l'hypophyse.

Cette hormone appelée GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ou LH-RH (Luteotropin Hormone- Releasing Hormone) ou encore gonadoréline doit absolument être sécrétée de façon pulsatile (un pulse toutes les 90 minutes en phase folliculaire puis un pulse toutes les 2 heures après l'ovulation) pour accomplir ses fonctions. (9)

La physiologie de l'axe est très complexe. Au niveau hypothalamique, il faut savoir que de nombreux médiateurs du système nerveux central peuvent influencer la sécrétion de GnRH (catécholamines, sérotonine, peptides neuronaux...). (17)

Le passage des hormones vers l'hypophyse s'effectue par l'intermédiaire du système vasculaire hypothalamo- hypophysaire.

b- L'hypophyse

Ses cellules gonadotropes présentent des récepteurs à la GnRH. Stimulées par celui-ci, elles libèrent (de façon pulsatile aussi) les hormones gonadotropes : FSH et LH.

Cette réponse gonadotrope à la GnRH est très variable au cours du cycle menstruel, de même que le rapport LH/FSH qui dépend de la fréquence des pulses de GnRH.

La réponse à la GnRH des cellules gonadotropes est, de plus, principalement conditionnée par le degré d'exposition antérieur de ces cellules à l'estradiol.

c- L'ovaire

La LH et la FSH contrôlent les fonctions ovariennes. Elles exerceront leur action sur le follicule ovarien en croissance riche en récepteurs LH et FSH. L'intensité de leur action, nous l'avons vu précédemment, évolue en fonction des phases du cycle.

- la FSH (1) (4)

C'est la gonadotrophine prépondérante de la phase folliculaire. Ses récepteurs sont situés au niveau des cellules de la granulosa.

De l'activité de la FSH résultent :

- l'augmentation du volume et la maturation du follicule, l'activité mitotique
- l'aromatisation responsable d'une augmentation du taux d'estradiol folliculaire
- l'augmentation du nombre des récepteurs de la FSH
- l'apparition de récepteurs LH

On observe un pic de FSH au cours de la période d'ovulation, mais beaucoup moins intense que celui de la LH. Puis, tout au long de la phase lutéale son taux restera faible.

- la LH (12)

Ses récepteurs sont localisés sur les cellules thécales du follicule. Elle y induit la synthèse d'androgènes qui seront ensuite transformés en estrogènes dans la granulosa, sous l'influence de la FSH.

Elle est libérée en faible quantité pendant la phase folliculaire. C'est l'augmentation du taux d'estradiol élaboré par la granulosa au delà de 200 pg/ml qui déclenchera le pic de LH (36 h avant l'ovulation).

Le pic LH sera responsable des événements suivants :

- reprise de la méiose au niveau de l'ovocyte
- rupture de la paroi folliculaire (ovulation)
- lutéinisation de la granulosa et production de progestérone

Après la décharge ovulante, le taux de LH diminuera considérablement en réponse au rétrocontrôle négatif de l'estrogène et de la progestérone sur l'hypophyse.

2- Rétrocontrôles de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (4) (6)

La régulation de la fonction exocrine de l'ovaire, s'effectue grâce au complexe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, nous savons que l'hypothalamus sécrète la GnRH qui va stimuler l'hypophyse. L'hypophyse ainsi stimulée, libère les gonadotrophines qui vont à leur tour cibler leur action sur les cellules ovariennes. Sous le contrôle hypophysaire, l'ovaire produit et sécrète les hormones stéroïdes : œstrogènes, progestérone et androgènes.

Mais il faut savoir que chacune de ces hormones est capable d'agir aux «étages» supérieurs de l'axe, et ainsi, influencer leur propre sécrétion. Il s'agit du phénomène de rétrocontrôle, confirmant d'avantage la complexité des processus de régulation.

a- Rétrocontrôles au niveau de l'hypophyse

Ainsi, la progestérone et les œstrogènes folliculaires sont susceptibles d'influencer l'hypophyse et de moduler son activité sécrétoire tout au long du cycle ovarien.

- rétrocontrôle par les œstrogènes : (19)

Au début de la phase folliculaire, les œstrogènes sont insuffisamment produits par le follicule encore immature.

Le faible taux d'œstradiol exerce alors, un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse, ce qui explique que les taux de LH et de FSH soient contrôlés à un niveau bas tout au long de la phase folliculaire.

Ce phénomène est loin d'être un élément négligeable dans le processus de sélection du follicule dominant. En effet, le follicule capable de s'adapter à cet environnement particulièrement pauvre en LH et FSH, en développant le plus de récepteurs FSH, sera le seul à pouvoir atteindre sa maturité. Il devient le follicule dominant.

A la fin de la phase folliculaire, le follicule arrive à maturité et produit d'importantes quantités d'œstradiol. Les taux de ce stéroïde s'élèvent, dépassent un certain seuil, et exercent alors un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse.

Conséquence : l'hypophyse stimulée libère beaucoup plus de gonadotrophines. Les pics de LH et FSH apparaissent et l'ovulation se produit.

- rétrocontrôle par la progestérone : (9)

Durant la phase folliculaire, les quantités de progestérone sont négligeables et n'auraient pas de réelles incidences sur l'hypophyse et la sécrétion de gonadotrophines.

Le taux de progestérone commencent à s'élever quelques heures avant le pic préovulatoire de FSH et LH. Cette élévation favorise alors la décharge gonadotrope en privilégiant essentiellement la libération de FSH.

En revanche, au cours de la phase lutéale, elle exerce en synergie avec l'œstradiol, un rétrocontrôle négatif responsable de la chute de LH et FSH.

b- Rétrocontrôles au niveau de l'hypothalamus (4) (8)

Plusieurs types de rétrocontrôles peuvent être exercés sur l'hypothalamus :

- un rétrocontrôle long par les stéroïdes ovariens
- un rétrocontrôle court par les gonadotrophines
- un rétrocontrôle ultracourt par la GnRH

- rétrocontrôle long :

Il est réalisé par l'estradiol et la progestérone.

Le site d'action de l'estradiol est principalement hypophysaire. Cependant, l'hypothalamus médio-basal présente aussi des récepteurs de l'estradiol.

L'estradiol exerce un effet inhibiteur sur les neurones hypothalamiques jusqu'au début du pic de LH stabilisant ainsi les taux de FSH et LH jusqu'à l'apparition du pic.

Le rétrocontrôle positif se manifesterait quant à lui en période périovulatoire.

La progestérone est principalement active sur l'hypothalamus. Elle inhibe la libération de GnRH au cours de la phase lutéale, d'où la chute de LH et FSH après l'ovulation et la régression du corps jaune. Ce mécanisme de rétrocontrôle de la progestérone est encore mal connu.

- rétrocontrôle court :

Les gonadotrophines peuvent atteindre l'hypothalamus par voie systémique ou par voie rétrograde (système vasculaire hypothalamo-hypophysaire). Elles influenceraient la libération de GnRH en modulant l'activité d'une enzyme : la GnRH peptidase. (9)

- rétrocontrôle ultracourt :

Expérimentalement, plusieurs éléments seraient en faveur d'une autorégulation hypothalamique par la GnRH elle-même.

3- Les autres paramètres endocrines

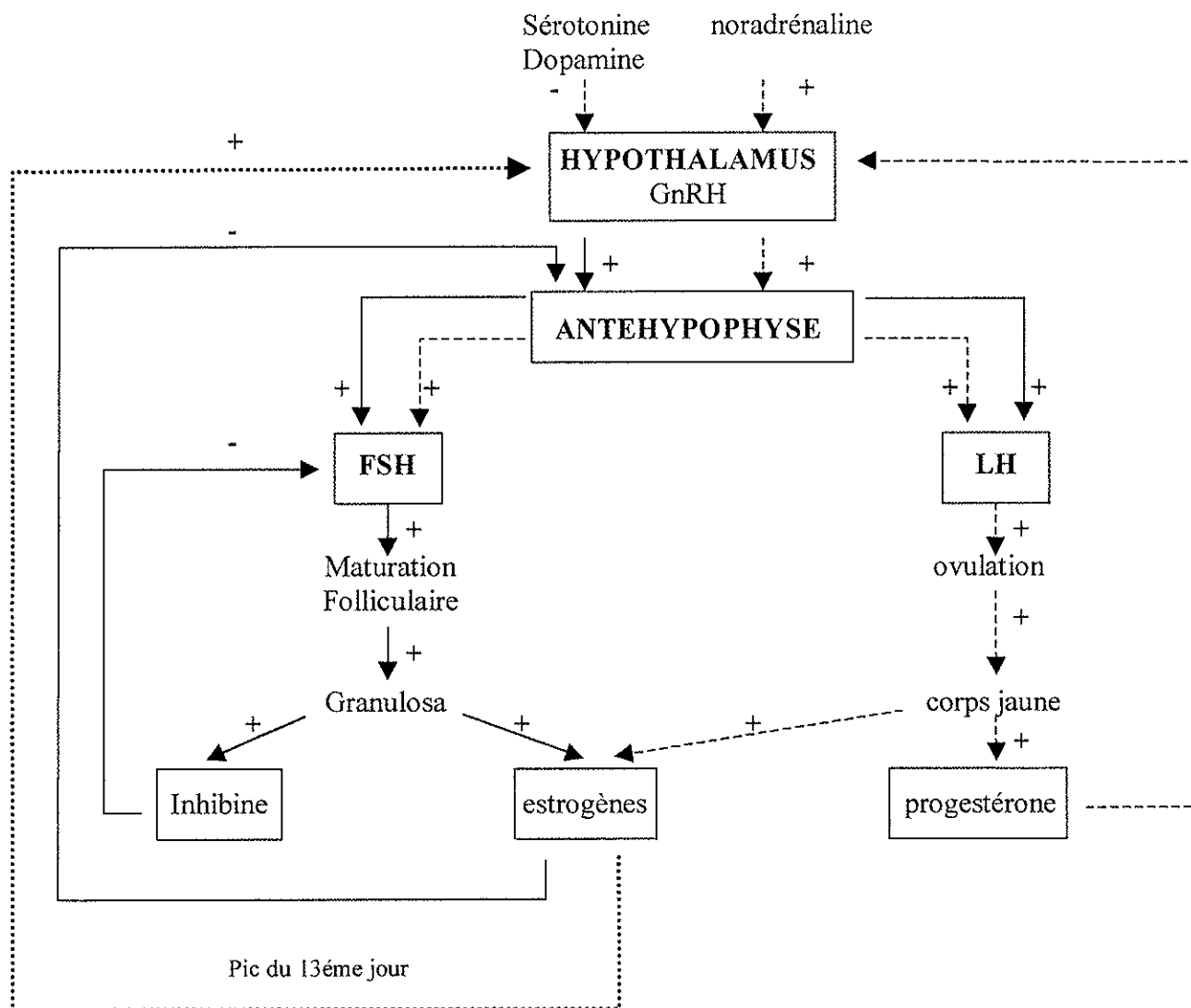
Nous avons vu de façon simplifiée les différentes interactions se produisant au sein de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Cependant, de nombreux autres éléments influencent ces phénomènes de régulation, les rendant ainsi beaucoup plus complexes. (4) (9)

- Comme par exemple l'hypothalamus, soumis à divers facteurs nerveux et neuroendocriniens qui modifient la libération de GnRH. Parmi eux nous pouvons citer les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques qui modulent les différents rétrocontrôles ainsi que les peptides cérébraux, les facteurs de croissance et les prostaglandines.

- Le liquide folliculaire lui-même intervient dans les processus de régulation puisqu'il renferme une substance capable d'inhiber la sécrétion hypophysaire de FSH : l'inhibine.

- L'activine, quant à elle, est produite par la granulosa, et inhibe l'action de la LH sur la thèque interne.



— 1^{ère} partie de cycle
- - - 2^{ème} partie de cycle

+ : stimule
- : inhibe

Fig . 1 : Contrôle hormonal au cours du cycle menstruel.

Tout ces phénomènes de régulation, aussi complexes soient-ils, contribuent en fin de compte à dessiner le profil hormonal suivant au cours du cycle menstruel : (fig 2)

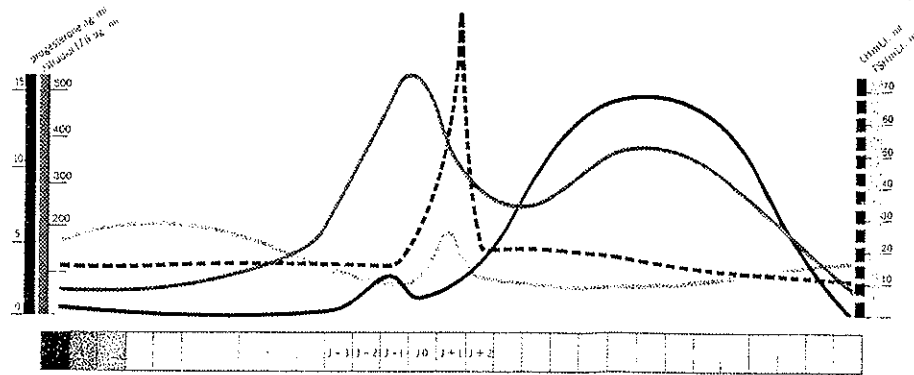


Fig 2 : variation des taux d'hormones au cours du cycle menstruel.

- phase folliculaire :

Elle se caractérise par une diminution du taux de FSH liée au rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse exercé par l'œstrogène d'origine folliculaire. Cet environnement hormonal est indispensable à la sélection du follicule dominant.

Les quantités d'œstrogène quant à elles, ne cessent d'augmenter, libérées par le follicule proche de la maturité.

La LH est basse. Elle induit la synthèse d'androgènes.

Les taux de progestérone sont faibles.

- à l'approche de l'ovulation :

L'œstrogène augmente considérablement et atteint le seuil responsable du pic de LH et de FSH : rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus (libération accrue de GnRH) et sur l'hypophyse (libération immédiate de gonadotrophines). L'ovulation se produit.

L'importante libération de GnRH finit par désensibiliser les cellules gonadotropes, il s'en suit une chute brutale de FSH et LH.

La progestérone augmente.

- phase lutéale :

Le corps jaune essentiellement stimulé par la LH libère l'œstrogène et la progestérone. Ainsi, apparaît une élévation de l'œstrogène malgré tout moins conséquente qu'en phase folliculaire

La progestérone s'élève considérablement puis régressera au milieu de la phase lutéale si la fécondation n'a pas eu lieu.

Ces deux hormones sont responsables de la chute de FSH et LH, suite au pic ovulatoire, par un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

La LH est donc faible, mais sa présence est indispensable au développement du corps jaune.

La FSH est basse. Elle atteindra un plateau au cours de la phase lutéale qui s'étendra de la période des règles jusqu'au début de la phase folliculaire suivante.

II- Etiologie de la stérilité

Les origines de la stérilité sont très variées. Des anomalies peuvent apparaître sur différents organes :

- anomalies cervicales
- anomalies utérines
- anomalies tubaires et pelvi-péritonéales
- anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

Dans ce chapitre, nous développeront plus particulièrement l'étiologie des stérilités dont le traitement fait appel aux inducteurs de l'ovulation.

I- Stérilités cervicales (20) (21)

La glaire, dans ce cas, est insuffisante ou anormale et ne présente donc pas les qualités nécessaires à l'ascension des spermatozoïdes. Le dépistage des anomalies cervicales repose sur le test de Hühner (permet de juger la qualité de la glaire, le nombre et la mobilité des spermatozoïdes).

1- Glaire insuffisante

Cette anomalie peut provenir d'une altération des glandes sécrétrices ou d'un défaut de maturation folliculaire (une sécrétion de glaire cervicale normale dépend d'un taux d'estradiol suffisant). (5)

Dans ce dernier cas, une stimulation ovarienne doit être réalisée. Elle met en jeu les gonadotrophines.

2- Glaire inadéquate

C'est une glaire visqueuse et non filante. Elle réduit la perméabilité des spermatozoïdes. Elle peut être liée à un défaut d'estrogènes.

3- Glaire infectée

L'infection génère des facteurs préjudiciables à la survie des spermatozoïdes :

- modification du pH de la glaire
- phagocytose des spermatozoïdes par les macrophages
- sécrétion de substances toxiques

Le traitement repose sur l'antibiothérapie.

4- Glaire acide

Le rôle de la glaire est de protéger les spermatozoïdes contre l'acidité du milieu vaginal. Son pH doit être basique.

Le traitement repose sur l'alcalinisation des glaires :

- eau bicarbonatée
- boisson : Vichy St Yorre (2 litres par jours)

5- Glaire hostile

Malgré son apparence normale, elle compromet la pénétration des spermatozoïdes. L'une des explications de cette anomalie serait la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans la glaire.

II- Stérilités utérines

Les origines nombreuses de cette stérilité feront appel à des traitement tout aussi variés.

1- Les malformations utérines (19) (21)

Elles peuvent se présenter sous la forme :

- d'aplasies utérines complètes ou incomplètes, bilatérales ou unilatérales (utérus unicorne). Dans le cas d'une aplasie complète et bilatérale, la stérilité est définitive.

- d'utérus bicorne uni ou bicervical (souvent associé à des troubles urinaires).
- d'utérus cloisonné. C'est une malformation fréquente. Le cloisonnement peut être total ou partiel et s'accompagne rarement de malformations urinaires.
- d'utérus communiquant. La cloison présente un orifice au niveau de l'isthme.

Ces malformations sont moins responsables de stérilité que d'avortement à répétition. Mais il convient de les traiter puisqu'elles peuvent former un obstacle à la rencontre des gamètes ou être à l'origine de lésions endométriosiques responsables d'infertilité.

2- Les fibromes (21)

Ce sont des tumeurs bénignes. Les fibromes les plus volumineux peuvent être responsables de stérilités en obstruant la voie génitale et en s'opposant ainsi à la rencontre des gamètes. Les fibromes de petite taille sont suffisants, quant à eux, pour altérer l'endomètre et la rendre incompatible avec l'implantation de l'embryon.

Ces fibromes représentent quand même une cause très rare de stérilité. Elles sont en générale asymptomatiques.

Les analogues de la GnRH peuvent être utilisés au cours du traitement médical même s'ils n'ont pas d'AMM pour cette indication. Ils seront plus actifs sur les myomes sensibles aux estrogènes (ils provoquent une hypoestrogénie), mais ils permettront seulement de réduire le volume de la tumeur. De plus, elles retrouveront après l'arrêt du traitement un volume supérieur au volume initial.

C'est pour cela que le traitement repose essentiellement sur la chirurgie (myomectomie).

3- Adénomyose (23)

L'endomètre pénètre dans le myomètre sous la forme de diverticules communiquants avec la cavité utérine, ou bien s'isolent pour former des îlots de tissu endométrial à l'intérieur de ce muscle.

L'adénomyose se manifeste cliniquement par des ménométrorragies, des dysménorrhées et des dyspareunies profondes.

L'utilisation des progestatifs et des agonistes de la GnRH est là aussi, réservée au traitement symptomatique de l'adénomyose, mais n'entre en aucun cas dans le traitement des stérilités liées à cette adénomyose.

4- Synéchies

Ce sont des accolements des parois utérines localisés ou étendus, le plus souvent d'origine traumatique. Elles sont généralement asymptomatiques mais dans certains cas, elles peuvent induire une oligoménorrhée, une aménorrhée (synéchies totales), une dysménorrhée.

Leurs conséquences se caractérisent par des stérilités secondaires vraies, ou à type de fausse couche ou d'accouchement prématuré.

5- Le syndrome DISTILBENE

Le *distilbene* est un estrogène non stéroïdien, fréquemment prescrit entre 1965 et 1975, pour diminuer les risques d'avortement spontané.

Il a été à l'origine d'un certain nombre d'anomalies génitales portant essentiellement sur le col, le vagin et l'utérus. Les anomalies utérines regroupaient les lésions cervicales et les lésions corporéales (atteinte des parois utérines : atrophie et fibrose, d'où la déformation de la cavité utérine).

III- Stérilités tubaires et pelvi-péritonéales

Le pourcentage de ces stérilités n'est pas négligeable puisqu'elles concernent 50 à 60 % des stérilités féminines. Elles sont le plus souvent d'origine infectieuse.

1- Stérilités d'origine infectieuse (14) (21)

Les germes responsables sont ceux impliqués dans les MST (gonocoques, chlamydia) mais aussi les germes urinaires ou digestifs. Ils atteignent le site d'infection soit par voie canalaire soit par voie hématogène.

La salpingite aiguë qu'ils déclenchent peut évoluer vers la chronicité et devenir un facteur de stérilité par formation de lésions tubo-péritonéales d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement long à base de corticoïdes et d'antibiotiques.

Le traitement curatif de ces stérilités tubaires repose sur la chirurgie réparatrice des trompes ou la FIV.

La tuberculose génitale s'inscrit aussi dans la liste des causes infectieuses de stérilité tubaire. Le Bacille de Koch se propage par voie hématogène jusqu'à la muqueuse tubaire. Cependant, elle ne constitue qu'une cause rare de stérilité en France.

2- Stérilisation tubaire

Il s'agit ici, d'une stérilité iatrogène. Même si la cause de stérilité semble évidente, il est nécessaire de réaliser un bilan complet du couple, de vérifier le bon fonctionnement ovarien de la patiente, et de s'assurer qu'une grossesse n'est pas contre indiquée chez elle.

Le traitement fait principalement appel à la chirurgie. La FIV peut être réalisée en dernier recours.

Conjointement à la stérilisation tubaire, toute intervention chirurgicale pelvienne, ainsi que toute manœuvre endo-utérine (biopsie, IVG, pose ou retrait d'un stérilet), sont susceptibles d'altérer la fertilité de la patiente par leur risque adhésiogène et infectieux. Le traitement curatif d'une telle stérilité repose sur le même principe que pour la stérilisation tubaire.

3- Endométriose (22) (23)

Elle constitue une cause importante de stérilité tubaire et surtout pelvi-péritonéale. Elle se caractérise par une délocalisation du tissu endométrial.

Elle peut être interne lorsque le tissu envahit le myomètre : c'est l'adénomyose.

Elle peut être externe lorsqu'il colonise un autre organe : péritoine, organe pelvien, viscères extra-pelviens.

30 à 50 % des femmes présentant une endométriose sont stériles et plusieurs mécanismes en sont responsables :

- gêne à la captation du follicule par le pavillon
- gêne touchant la motricité des trompes
- sténose de la jonction utéro-tubaire
- trouble de l'ovulation (par dystrophie ovarienne macropolykystique ou LUF syndrome)

Le traitement médicale repose sur l'utilisation d'hormones. En effet, le développement du tissu endométrial est favorisé par la présence d'estrogènes. L'un des principe du traitement consiste donc à créer un climat hormonal proche de celui observé au cours de la ménopause (taux faible d'estrogène), ou au cours de la grossesse (les progestatifs endogènes induisent alors une véritable atrophie des glandes endométriales).

Ainsi seront utilisés les oestroprogestatifs, les progestatifs seuls, le *danazol* (dérivé de la progestérone aux propriétés antigonadotropes puissantes), les agonistes de la GnRH.

Le traitement peut aussi relever de la chirurgie.

4- Polypes tubaires

Ils sont souvent associés à une endométriose. Ils peuvent provoquer une obstruction tubaire mais sont totalement asymptomatiques. Etant donné le risque important de sténoses secondaires, il est préférable de s'abstenir de toute manœuvre chirurgicale à ce niveau.

5- Malformations tubaires

Elles n'entraînent une stérilité que lorsqu'elles sont bilatérales.

IV- Stérilités liées aux perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

Une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien peut entraîner une anovulation ou une dysovulation si les gonadotrophines sont absentes ou sécrétées en quantités insuffisantes ou de façon anarchique.

Ces troubles de l'ovulation concernent 30% des stérilités féminines isolées ou mixtes (21).

Les perturbations peuvent toucher différents niveaux de l'axe gonadotrope. Ainsi nous distinguerons les stérilités d'origine ovarienne, hypophysaire et hypothalamique.

Dans les cas d'infertilité liée à une altération des ovaires, on parlera d'hypogonadisme primitif ou encore d'hypogonadisme hypergonadotrope .

Dans les cas d'infertilité liée à un trouble hypophysaire, on parlera d'hypogonadisme secondaire ou d'hypogonadisme hypogonadotrope.

1- Stérilités d'origine ovarienne

Elles regroupent les stérilités liées à une altération des ovaires (hypogonadisme hypergonadotrope) qu'elles soient congénitales ou acquises et les dystrophies ovariennes.

a- hypogonadismes hypergonadotropes

L'hypogonadisme peut être soit congénital soit acquis. Dans ces cas d'insuffisance ovarienne, la FSH et LH plasmatiques sont élevées, mais surtout, la stérilité est définitive. Le seul recours est le don d'ovocytes puisqu'une stimulation ovarienne n'apporte qu'exceptionnellement des résultats. (12)

- Hypogonadisme congénital d'origine ovarienne : (25) (24) (12)

Aussi nommé syndrome de Turner ou dysgénésie gonadique, il correspond à une insuffisance ovarienne liée à la disparition du capital folliculaire .

L'origine est la délétion du chromosome X (caryotype 45 XO des patientes).

Les patientes présentent des ovaires rudimentaires sans follicules et sont donc incapables d'ovuler.

A la puberté, ce syndrome se manifeste chez les jeunes filles par un retard de croissance et un impubérisme par dysgénésie gonadique. Une implantation basse des cheveux et des oreilles, un petit cou large et épaissi, et diverses autres malformations sont aussi remarquables. L'appareil génital est hypotrophique.

- Hypogonadisme acquis : la ménopause précoce

La ménopause est dite précoce lorsqu'elle touche les femmes âgées de moins de 40 ans.

Les étiologies ne sont pas réellement définies. L'origine auto-immune de la maladie serait la plus probable.(12)

Ce syndrome associe une aménorrhée d'installation progressive et des bouffées de chaleur.

Quelques cas de grossesse spontanée ont été observés.

– Hypogonadisme ovarien d'origine toxique :

De nombreuses substances utilisées en chimiothérapie ou en radiothérapie sont des agents toxiques responsables d'insuffisance ovarienne.

En chimiothérapie, un traitement par cyclophosphamide, chlorambucil, méthotrexate ou encore 5 fluoro-uracile peut induire une aménorrhée.

La radiothérapie est directement toxique pour l'ovocyte. Ses conséquences dépendent de la dose utilisée ainsi que de l'âge de la patiente.

– Ovaires résistants aux gonadotrophines : (24)

Ce sont des ovaires d'aspect normal, ne répondant plus à la stimulation par les gonadotrophines pour des raisons variables :

- défaut ou inactivation des récepteurs de la FSH
- désensibilisation des récepteurs de la FSH liée à un taux de FSH circulant trop élevé.

b- les dystrophies ovariennes

Les dystrophies ovariennes aussi appelées syndrome des ovaires polykystiques, regroupent :

- les dystrophies ovariennes micropolykystiques
- et les dystrophies ovariennes macropolykystiques

– les dystrophies ovariennes micropolykystiques (26) (12)

Elles sont l'une des causes les plus fréquentes de stérilité.

Elles se caractérisent au niveau biologique par deux éléments importants :

- une hyperandrogénie (élévation de la testostérone, et/ou de l'androstènedione)
- un déséquilibre des sécrétions gonadotropes : LH est anormalement élevée alors que FSH reste normale (augmentation du rapport LH/FSH)

L'origine de ces anomalies est encore mal élucidé. Il semblerait qu'une altération des contrôles paracrines, endocrines soit en cause.

L'excès de LH observé, favorise la stimulation des cellules thécales et leur production d'androgènes. L'hyperandrogénie qui en résulte se manifeste cliniquement par un hirsutisme chez les patientes concernées.

De plus, LH inhibe l'aromatisation et donc la transformation des androgènes en estrogènes. Un tel environnement hormonal, compromet la sélection du follicule dominant et la maturation folliculaire. Les follicules évoluent vers l'atrésie, ce qui explique qu'à l'échographie, l'ovaire présente une accumulation de petits follicules kystiques perturbant gravement le processus d'ovulation .

Les patientes atteintes de dystrophies ovariennes, présentent le tableau clinique suivant :

- spanioménorrhée anovulatoire d'aggravation progressive conduisant à l'aménorrhée
- hyperpilosité
- obésité
- stérilité

Le traitement des dystrophies ovariennes n'a pas pour but unique le traitement de la stérilité, mais aussi la correction de tous les troubles associés : hirsutisme, obésité, troubles métaboliques...

L'induction de l'ovulation fait appel en premier lieu au citrate de clomifène, puis en deuxième intention aux gonadotrophines .

– dystrophies ovariennes macropolykystiques (21)

Elles se caractérisent par la présence dans les ovaires de kystes uniques ou multiples. Ces kystes correspondent à un développement anormal des follicules.

Les ovaires sont gros, douloureux et bosselés. Cliniquement, la patiente présente :

- des irrégularités menstruelles
- une dysovulation ou une anovulation
- des douleurs pelviennes uni ou bilatérales

Le traitement par les inducteurs de l'ovulation donne souvent de mauvaises réponses.

c- Le LUF syndrome (luteinized unruptured follicle) (24)

Il s'agit d'une absence de rupture de la membrane folliculaire, suite au pic de LH. Ce phénomène apparaît aussi bien chez les femmes fertiles, qu'infertiles, mais le fait qu'il soit répétitif pour être à l'origine d'une stérilité, n'a pas été démontré.

Plusieurs hypothèses ont été données pour expliquer l'existence d'un tel syndrome :

- un pic de LH insuffisant
- une immaturité folliculaire : le pic de LH apparaît trop tôt, alors que la paroi folliculaire n'a pas encore acquis le matériel enzymatique suffisant pour déclencher la rupture
- un défaut de libération de prostaglandine (élément important au cours de la rupture)

De ce fait, le traitement sera fonction de l'origine supposée du LUF syndrome :

- gonadotrophines en cas de troubles de la maturation folliculaire,
- déclenchement par HCG ou par agonistes de la GnRH en cas de pic de LH insuffisant.

2- Stérilités d'origine hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus reçoit de nombreuses informations du reste de l'encéphale ainsi que de l'organisme et notamment de l'ovaire.

Toutes ces informations peuvent influencer la pulsativité des sécrétions de GnRH et altérer l'ovulation. Il s'agit dans ce cas d'un dérèglement hypothalamo-hypophysaire d'origine fonctionnelle.

Les troubles d'origine fonctionnelle sont les plus fréquents. Les causes organiques sont quant à elles beaucoup plus rares.

Ainsi nous distinguerons dans ce chapitre, les causes fonctionnelles et les causes organiques du dérèglement hypothalamo-hypophysaire.

a- Causes fonctionnelles

- l'hyperprolactinémie

La prolactine est une hormone sécrétée par l'hypophyse antérieure sous l'influence de la dopamine libérée par l'hypothalamus. C'est l'action de la dopamine qui maintient le taux de prolactine à son niveau normal.

Etiologies de l'hyperprolactinémie : (22) (24) (21)

a- prise de médicaments hyperprolactinémisants :

* les neuroleptiques (antidopaminergiques) : phénothiazines, butyrophénones, benzamides ...

- * certains antidépresseurs : tricycliques, inhibiteurs spécifiques du recaptage sérotoninergique.
- * les opiacés
- * les tranquillisants : benzodiazépines, carbamates.
- * certains antihypertenseurs

L'arrêt de ces traitements, s'il est possible, permet à lui seul de corriger la prolactinémie et de rétablir l'ovulation.

b- les adénomes à la prolactine :

C'est la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie non médicamenteuse. Les taux de prolactine sont très élevés dans ce cas .

c- les déconnexions de la tige hypothalamo-hypophysaire

d- l'hypothyroïdie

e- l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique sévère.

Quelles sont les conséquences de l'hyperprolactinémie sur l'ovulation ?

L'hyperprolactinémie intervient au niveau hypothalamique en diminuant la pulsativité de la GnRH, compromet ainsi le fonctionnement gonadique par la biais d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

Ainsi, les symptômes retrouvés chez une femme présentant une hyperprolactinémie sont les suivants :

- aménorrhée
- galactorrhée
- dysovulation avec insuffisance lutéale, voire anovulation.

Le traitement repose :

- sur l'utilisation d'agonistes de la dopamine (la *bromocriptine*) qui permettent d'accentuer le tonus dopaminergique freinant la sécrétion de prolactine.
- sur la chirurgie, la radiothérapie dans les cas d'hyperprolactinémie tumorale.

– stérilité psychogène (12) (14)

Les stérilités d'origine psychogène sont assez fréquentes. Malgré le manque de connaissances dans ce domaine, il semble évident que des facteurs psychologiques (problèmes affectifs, stress...) puissent perturber la sécrétion de LH.

Les aménorrhées d'origine psychogène sont réversibles.

La guérison repose essentiellement sur la prise en charge psychologique de la patiente. La relation médecin-malade privilégiant l'écoute et le dialogue est essentielle.

- les variations pondérales (25) (5)

Il est reconnu que les modifications pondérales, qu'il s'agisse d'un amaigrissement ou d'une obésité, affectent le mode de sécrétion pulsatile de la GnRH.

Ainsi, des troubles de l'ovulation peuvent être observés chez les patientes souffrant d'anorexie mentale, de boulimie, d'obésité, ainsi que chez les sportives ayant un apport calorique inadapté.

Le traitement repose avant tout sur la correction du poids. En cas d'amaigrissement, la normalisation pondérale peut à elle seule rétablir une ovulation normale. Il en est de même en cas d'obésité, où, même si la perte de poids n'est pas suffisante pour rétablir l'ovulation, elle facilitera au moins le traitement inducteur.

- autres endocrinopathies

Certaines pathologies endocriniennes telles que la maladie de Cushing, la maladie d'Addison, l'hypothyroïdie, le diabète, s'accompagnent d'aménorrhée.

Leur correction permet habituellement de rétablir la cyclicité menstruelle.

b- causes organiques

- Syndrome de De Morsier-Kallman (12) (23)

Il s'agit d'une maladie génétique dont la transmission serait dominante liée au chromosome X.

Ce syndrome associe :

- un hypogonadisme hypogonadotrope
- des troubles olfactifs
- des troubles de la vision des couleurs
- diverses malformations (bec de lièvre, fente palatine...)

Ces troubles sont liés à l'aplasie des lobes olfactifs et à l'hypoplasie de l'hypothalamus antérieur présentes chez les patientes.

L'hypogonadisme provient d'un défaut de la pulsativité de la GnRH lié à une anomalie de connexion entre les neurones à GnRH et les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire.

Conséquence : l'hypophyse est anormalement stimulée, les sécrétions gonadotropes sont altérées et induisent un hypogonadisme.

Le traitement fait appel aux inducteurs de l'ovulation. Avant l'avènement du traitement GnRH par pompe autoprogrammée, ces patientes étaient traitées par la séquence HMG / HCG.

- Syndrome de Sheehan

Il s'agit d'une nécrose aiguë de l'antéhypophyse survenant à la suite d'un choc hémorragique (hémorragie obstétricale par exemple).

Cliniquement il se manifeste par :

- une aménorrhée secondaire
- une absence de montée laiteuse
- une pâleur avec frilosité
- une asthénie

Les taux sériques de gonadotrophines hypophysaires sont effondrés ainsi que ceux des organes cibles (insuffisance corticotrope, thyrotrope).

Ce syndrome devient de plus en plus rare grâce aux progrès réalisés en réanimation obstétricale.

Son traitement est un traitement hormonal substitutif (hormones thyroïdiennes, hydrocortisone et minéralocorticoïdes). Dans le cadre du traitement de la stérilité, l'association HMG et HCG est indiquée.

- causes tumorales

Certaines tumeurs, par leur localisation, sont responsables d'une altération des fonctions hypothalamo-hypophysaires.

La plus fréquente est le craniopharyngiome. Il s'agit d'une tumeur supra-sellaire observée essentiellement chez l'enfant et l'adolescent. Elle s'accompagne d'un retard pubertaire, d'infantilisme ou d'aménorrhée primaire liés à l'insuffisance gonadotrope et au défaut d'hormone de croissance qu'elle provoque.

III- Les Inducteurs de l'ovulation monofolliculaire

Induire l'ovulation monofolliculaire consiste à rétablir le fonctionnement cyclique de l'ovaire en vue de favoriser le développement d'un seul, ou au maximum de deux, follicules ovariens.

Le but est d'obtenir une grossesse avec naissance d'un enfant vivant, en évitant les risques d'hyperstimulation ovarienne pouvant aboutir à une grossesse multiple et à des complications graves chez la patiente.

Il faut distinguer « l'induction de l'ovulation » de la stimulation plurifolliculaire de l'ovulation qui par conséquent, est uniquement envisagée dans le cadre de la fécondation in vitro et du transfert d'embryon.

L'induction ne doit être réalisée qu'après un bilan ayant posé un diagnostic précis du trouble de l'ovulation et après avoir pris en compte les éventuels autres facteurs endocriniens d'infécondité (maigreur, obésité, troubles endocriniens : hypothyroïdie, hyperandrogénie...), les paramètres masculins, et les facteurs mécaniques éventuellement associés.

Ce chapitre présentera donc les différents inducteurs de l'ovulation disponibles actuellement sur le marché, ainsi que brièvement, les traitements pouvant leur être associés dans la prise en charge de la stérilité.

I-Le Citrate de Clomifène

Synthétisé en 1956 par Frank Palopoli, le citrate de clomifène reste aujourd'hui la molécule la plus utilisée comme inducteur de l'ovulation.

Commercialisée sous le nom de *Clomid*[°] et de *Pergotime*[°], il demeure encore le traitement de référence de certaines stérilités.

Clomid[°]

Boîte de 5 cp à 50 mg – liste I

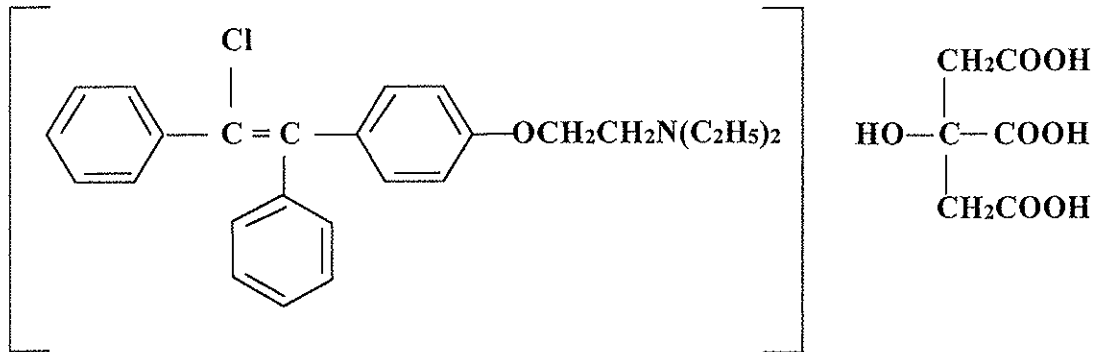
Pergotime[°]

Le citrate de clomifène est utilisé en induction de l'ovulation pour ses propriétés antiestrogéniques.

Un autre antiestrogène peut également être utilisé pour induire l'ovulation même s'il ne possède pas d'AMM pour cette indication, il s'agit du tamoxifène (*Tamofène*[°], *Nolvadex*[°], *Kessar*[°]). Il ne présente pas d'avantage déterminant par rapport au citrate de clomifène. Les effets secondaires semblent être moins nombreux. (33)

1- structure

Le citrate de clomifène est un composé non stéroïdien. C'est un dérivé triphényléthylène de structure chimique suivante : (35)



Deux éléments structuraux confèrent à ce composé une activité antioestrogénique : (34)

- une chaîne latérale aliphatique éthylénique de type : $-O-CH_2-CH_2-N$
- la structure « trans » pour le substituant éthylénique et le troisième noyau aromatique.

Les spécialités commercialisées renferment les 2 isomères, c'est à dire la forme « trans » (enclomifène) et la forme « cis » (zuclomifène). (33)

2- action pharmacologique

Le mode d'action du clomifène n'est pas parfaitement connu. C'est un composé qui possède une forte affinité pour les récepteurs de l'estradiol.

Plusieurs arguments suggèrent une activité antioestrogénique prédominante au niveau hypothalamique. (33) (**fig. 1**)

De ce fait, il agit au niveau des récepteurs hypothalamiques comme un antagoniste compétitif de l'estradiol et inhibe le feedback négatif de celui-ci. L'hypothalamus interprète cela comme un déficit de l'organisme en estrogènes. Il répond à ce déficit par une décharge de GnRH qui stimule l'hypophyse et induit la décharge de LH et FSH nécessaire pour initier le développement folliculaire. (29)

Au niveau hypophysaire, le clomifène exerce une action directe en stimulant la sécrétion des hormones gonadotropes.

L'action ovarienne du citrate de clomifène est controversée. Il exercerait une action sur les cellules de la granulosa en les rendant plus sensibles à la stimulation par les gonadotrophines. (33)

Le clomifène agirait aussi au niveau de l'endomètre et de l'endocol. Son action se traduit par une diminution de l'épaisseur de l'endomètre et une modification de la quantité et de la qualité de la glaire cervicale. C'est parcequ'il est conservé longtemps dans l'organisme qu'il est responsable de l'effet antiglaire. (25)

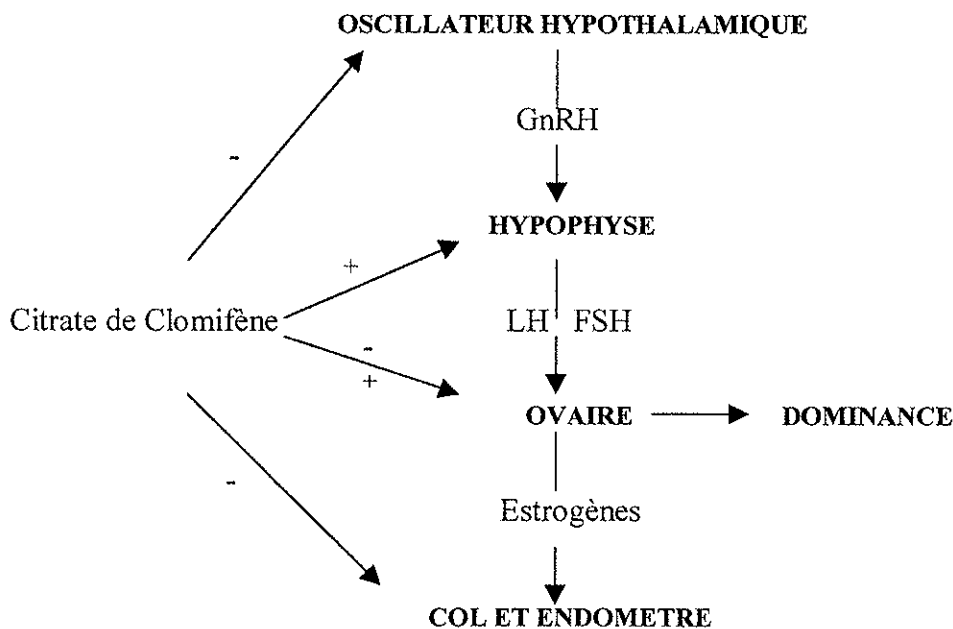


Fig. 1 : sites d'action du citrate de clomifène

3- les indications

Etant donné le mode d'action du clomifène, il est essentiel de s'assurer avant utilisation, de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien et de l'existence d'un rétrocontrôle positif fonctionnel de l'estradiol.

Les indications concernent donc :

- les stérilités par anovulation lorsqu'il existe un taux basal d'estradiol suffisant pour que la prescription de progestérone entraîne une menstruation.
- les anovulations post-contraception orale.
- les protocoles de stimulation de l'ovulation pour insémination artificielle.
- le syndrome des ovaires polykystiques.

- les stérilités avec insuffisance lutéale.
- « en test », pour apprécier la réserve ovarienne.

4- les effets secondaires

- bouffées de chaleur et céphalées liées à l'hypoestrogénie
- troubles oculaires réversibles à l'arrêt du traitement
- ballonnement abdominal, formation de kystes ovariens pouvant traduire un certain degré d'hyperstimulation (rarement important)
- possibilité de grossesse multiple (risque relativement modéré)

5- contre-indications

- la grossesse : l'effet tératogène est suspecté chez l'homme. Il est nécessaire de vérifier l'absence de grossesse avant tout usage de clomifène. (10)
- une intolérance connue au produit
- atteinte hépatique (métabolisme hépatique du produit)
- kystes ovariens sauf ovarite polykystique
- adénome hypophysaire
- hyperprolactinémie

6- mode d'utilisation

L'administration de clomifène doit être réalisée très tôt en début de cycle (du 1^{er} au 3^{ème} jour du cycle qu'il soit spontané ou induit par les progestatifs). (28)

Le traitement doit débuter avec la posologie la plus faible : 50 à 100 mg/ j. La dose dépend du poids de la patiente : (33)

- poids < à 70 kg : 50 mg par jour
- poids > à 70 kg : 100 mg par jour

Le clomifène doit être administré en une seule prise quotidienne et cela de façon à optimiser son passage dans le système nerveux central. (29)

Si les doses prescrites ne sont pas efficaces, elles pourront être augmentées par paliers mensuels de 50 mg. Pour certains auteurs, la dose maximale peut atteindre 250 mg par jour.

La durée du traitement est de 5 jours. En cas d'inefficacité, il semble préférable d'augmenter la durée du traitement (8 à10 jours) plutôt que la dose. (32)

En général, l'ovulation se produit dans les 7 jours suivant la prise du dernier comprimé. Il est donc recommandé à la patiente d'avoir un rapport sexuel quotidien ou tous les 2 jours pendant 1 semaine, (5 jours après la prise du dernier comprimé).

7- la surveillance du traitement

La surveillance du traitement par clomifène est essentielle.

Le monitoring comprend la surveillance du développement, de la maturation et de la rupture folliculaire, par l'échographie et les dosages hormonaux (E₂, LH, P).

Le contrôle de la glaire et de la phase lutéale par la courbe ménothermique complète le monitoring de la croissance folliculaire.

Le monitoring permet donc :

- de vérifier que la correction de l'ovulation est satisfaisante ou que le traitement est insuffisant ou inadapté,
- de déterminer comment corriger au mieux l'anomalie observée,
- de choisir la date la plus adaptée pour l'administration d'hCG déclenchant l'ovulation (proposée par certains pour optimiser les résultats),
- de compléter la stimulation par adjonction d'autres inducteurs sans risques de grossesse multiple ou d'hyperstimulation.

Lorsque le traitement par clomifène est initié, la surveillance comprend la courbe de température et l'observation de l'apparition des règles. Une échographie réalisée en milieu de cycle peut être opportune.

La courbe thermique :

Il est demandé à la patiente de prendre sa température chaque jour, tout au long du cycle suivant plusieurs conditions : (22)

- la température doit être prise avec le même thermomètre et dans les mêmes conditions,
- elle doit être prise dès le réveil, à heure fixe, avant la moindre activité,
- la température est valable à la condition d'un sommeil d'au moins 5 heures,
- la température sera transcrite sur une feuille graduée au dixième de degré.

La courbe doit normalement présenter 2 phases : **(fig. 2)**

- une phase hypothermique qui commence au début des règles et se poursuit jusqu'à l'ovulation
- une phase hyperthermique (liée à l'action de la progestérone) qui suit l'ovulation et persiste pendant toute la durée de vie du corps jaune.

Le décalage thermique présent entre les 2 phases correspond à la période d'ovulation.

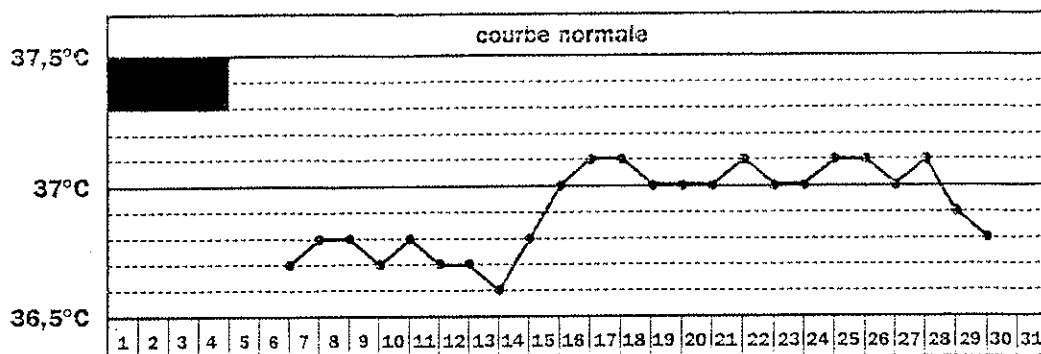


Fig. 2 : courbe des températures normale (biphasique)

Ainsi la courbe ménothermique peut fournir plusieurs résultats :

* pas de décalage thermique, pas d'hémorragie de privation

↳ la dose employée n'a pas permis le développement folliculaire.

* pas de décalage thermique, mais hémorragie de privation

↳ il y a eu début de maturation folliculaire avec sécrétion d'estradiol, mais sans ovulation et donc sans décharge de LH ovulante, soit du fait d'une maturation insuffisante, soit par absence de feed-back positif.

* décalage des températures et survenue de règles

↳ ovulation mais sans grossesse. La courbe peut montrer une phase lutéale normale ou anormale, mais ne suffit pas à affirmer la qualité du corps jaune.

* décalage des températures et absence de règles

↳ ovulation suivie de grossesse

En résumé :

- soit l'administration de clomifène déclenche dans le meilleur des cas une ovulation suivie de grossesse.
- soit elle déclenche une ovulation non suivie de grossesse.

Causes : insuffisance lutéale
 glaire insuffisante
 endomètre peu mature

- soit elle ne suffit pas à déclencher l'ovulation.

Causes : maturation folliculaire insuffisante
pas de décharge de LH ovulante
LUF syndrome (non rupture de follicule)...

Seul le monitoring permettra de déterminer la cause de l'échec du traitement.

Etudions les différentes causes de l'échec du clomifène :

- l'insuffisance lutéale :

Elle pourra être mise en évidence par la courbe thermique, par les dosages de progestérone en phase lutéale, et éventuellement par une biopsie d'endomètre en phase lutéale.

Cette insuffisance peut être due à une mauvaise maturation folliculaire. Celle-ci peut être identifiée par le monitoring échographique et le dosage de l'estradiol en période périovulatoire. On retrouve ainsi un follicule dominant de petite taille et un taux d'estradiol insuffisant. (32)

- glaire insuffisante :

Cette anomalie mise en évidence par le test de Hühner, peut être due :

- * soit à l'effet antioestrogénique du citrate de clomifène,
- * soit à une mauvaise maturation folliculaire ou à un pic pré-ovulatoire d'estradiol insuffisant. Le monitoring échographique et le dosage de l'estradiol en phase pré-ovulatoire permettront de déceler l'origine de cette anomalie.

- absence d'ovulation :

Une mauvaise maturation folliculaire en est le plus souvent la cause. Comme nous l'avons déjà vu, son diagnostic repose sur le monitoring échographique et le dosage d'estradiol.

- absence de pic de LH :

La maturation folliculaire est normale mais n'est pas suivie d'ovulation. Prough (1990) retrouve 78 % de développement folliculaire pour seulement 44 % d'ovulation spontanée. (32)

L'absence de pic est mise en évidence par le monitoring hormonale. L'échographie montre une absence de rupture folliculaire.

- le LUF syndrome :

Il semble bien que le LUF syndrome récidivant puisse exister dans les cycles induits. Son diagnostic est très difficile. L'échographie péri-ovulatoire est peu fiable car elle ne peut faire la différence entre un corps jaune kystique et un follicule non rompu.

La cœlioscopie est le seul examen fiable en montrant directement l'absence de stigma et à la condition d'être réalisée en période post-ovulatoire immédiate. (21)

Conduite à tenir devant ces différents échecs :

Quand une insuffisance lutéale, une glaire insuffisante, une absence d'ovulation sont liées à une maturation folliculaire insuffisante, la conduite à suivre est :

- soit une augmentation de la posologie de citrate de clomifène,
- soit l'association du clomifène aux gonadotrophines.

L'insuffisance lutéale peut persister malgré une maturation folliculaire normale. Dans ce cas, l'injection d'HCG, ou l'utilisation de progestérone en phase lutéale permettent de corriger cette insuffisance. (1)

Si la sécrétion de glaire ou la maturation de l'endomètre sont insuffisantes malgré une maturation folliculaire normale, l'administration d'estrogènes au 10^{ème} ou 11^{ème} jour du cycle permet d'améliorer ces anomalies. (28)

En cas de décharge de LH insuffisante, le pic de LH peut être déclenché par l'administration de HCG ou par un agoniste de la GnRH. Avant toute induction du pic de LH ovulante, il faudra s'assurer par monitoring échographique et hormonal que le follicule est d'abord arrivé à maturation. (21)

De façon générale, un test de Hühner doit être programmé dès que l'ovulation est obtenue.

En cas d'échec après 6 cycles traités par clomifène, il est classique de poursuivre le traitement par les gonadotrophines seules.

8- Conclusion

le traitement par citrate de clomifène a l'avantage d'être efficace, simple d'utilisation, peu onéreux et rarement à l'origine de complication. Ceci explique qu'il soit utilisé en

première intention. La majorité des grossesses obtenues sous citrate de clomifène le seront dans les 2 premiers cycles du traitement. (33)

Malgré cela, il ne faut pas oublier que même si les taux d'ovulation sont élevés, l'ovulation n'est pas pour autant suivie de grossesse (taux d'ovulation : 60 à 70 %, taux de grossesse : 20 à 30 %). (23)

Le traitement par clomifène doit donc être rapidement monitoré s'il ne donne pas les résultats attendus.

Le monitoring donne l'avantage de comprendre les causes d'échec, de choisir le traitement complémentaire le plus adapté sans risquer d'augmenter la dose à mauvais escient, tout en assurant rapidement une ovulation à la patiente.

Si le traitement par citrate de clomifène ne donne pas les réponses attendues, il devra donc être rapidement remplacé au profit d'une thérapeutique plus efficace. Cette thérapeutique de 2nd intention utilisant les gonadotrophines consiste à exercer une stimulation directe sur l'ovaire par injection de FSH et de LH.

II- Les gonadotrophines

Les gonadotrophines utilisées en thérapeutique regroupent la FSH, la LH et la HCG (Hormone Chorionique Gonadotrophine).

Les gonadotrophines FSH et LH sont des hormones glycoprotéiques d'origine hypophysaire qui agissent directement sur l'ovaire. Elles sont utilisées depuis les années 60.

La HCG présente aussi une action directe sur l'ovaire car elle est LH mimétique. Après fécondation elle est synthétisée, puis libérée dans l'organisme, par le trophoblaste puis par le placenta.

Actuellement les gonadotrophines existent sur le marché sous trois formes :

- les gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées : les HMG (Human Menopausal Gonadotropin)
- les gonadotrophines recombinantes
- les HCG extraites d'urines de femmes enceintes

Les gonadotrophines purifiées et hautement purifiées ne sont plus commercialisées. Elles ont été remplacées au profit des gonadotrophines recombinantes.

1- les HMG

Ce sont des gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées. Les HMG présentent aussi bien une activité FSH que LH.

Le nombre de spécialités présentes sur le marché a diminué depuis ces dernières années. La seule commercialisée depuis 99 est le *Ménogon*^o.

Ménogon^o ménotropine (DCI) solution injectable (IM et SC)
Boite de 5 ampoules de 1 ml
(coût : 329.80 F la boîte, soit environ 66 F l'ampoule).

a- Composition (5) (33)

Les HMG contiennent une quantité de glycoprotéines équivalente à 75 UI de LH et 75 UI de FSH.

Ces hormones sont constituées de 2 sous unités α et β reliées par des liaisons non covalentes auxquelles sont fixées des chaînes latérales hydrocarbonnées.

Un complexe α et β est indispensable pour une activité biologique. La sous unité α est commune à la FSH et aux autres hormones glycoprotéiques (LH, HCG...). La sous unité β est spécifique pour chaque hormone. Elle est de 111 acides aminés pour la FSH et de 121 acides aminés pour la LH. Elle donne à chacune sa spécificité d'action.

b- Action pharmacologique

Les gonadotrophines exogènes n'imitent que grossièrement l'action de la FSH et de la LH endogène. Leur injection quotidienne ne permet pas de reproduire le profil pulsatile des sécrétions de gonadotrophines endogènes.

La demi-vie de la LH et de la FSH sont différentes (celle de la FSH étant beaucoup plus longue), ce qui confère au traitement par HMG une activité FSH prédominante. (25)

Le rôle de la FSH est d'entraîner la maturation folliculaire (prolifération et croissance des cellules de la granulosa, stimulation de l'aromatase, apparition de récepteurs LH...).

La LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque interne. En phase folliculaire tardive, la FSH stimule la production de récepteurs à la LH permettant au follicule de répondre au pic préovulatoire de LH.

Pour les cycles à maturation folliculaire stimulée, l'ovulation n'est que rarement spontanée. L'HCG est donc souvent associée à la HMG pour déclencher l'ovulation.

c- Indications

Les HMG sont rarement utilisées en première intention. Ce n'est que dans les très rares cas d'hypopituitarisme ou d'insuffisance primitivement ovarienne incomplète que le traitement par HMG-HCG peut être utilisé en première intention. (25)

Le *Ménogon*° est indiqué dans le traitement de la stérilité, dans le cas où l'anovulation est la seule cause de stérilité : (36)

- anovulation d'origine hypothalamo- hypophysaire
- dysovulation
- stérilité par insuffisance de production de glaire
- induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (IAC, FIV).

d- effets secondaires

Les gonadotrophines du fait de leur mode d'action exposent la patiente à des effets secondaires plus importants que ceux observés avec le clomifène :

- accidents d'hyperstimulation ovarienne : (7) (13)

Ils peuvent avoir des conséquences variables. Les hyperstimulations légères se limitent à une augmentation de la taille des ovaires. Les accidents de gravité moyenne se caractérisent par une augmentation importante du volume des ovaires et par une prise de poids par rétention sodée (associées ou non à des troubles digestifs : nausées, vomissement, douleurs abdominales). Les accidents sévères peuvent être mortels (épanchements liquidiens , prise de poids importante, hypovolémie, collapsus...).

- grossesses multiples (assez fréquent : 30% environ)
- accidents thromboemboliques veineux (exceptionnels)
- intolérance locale au point d'injection
- le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être définitivement exclu.

e- Contre-indications

- hypersensibilité connue à l'un des constituants
- tumeurs ovariennes
- tumeurs hypothalamo-hypophysaires
- cancer du sein
- hémorragies génitales d'étiologie inconnue
- hyperprolactinémies.

f- Mode d'utilisation

Le *Ménogon*^o est utilisé suivant le protocole « step up » qui consiste à augmenter progressivement les doses d'HMG au cours du cycle, suivant les résultats donnés par monitoring.

Il n'existe pas de schéma précis d'administration de la HMG. Le traitement sera modulé en fonction des réponses obtenues chez la patiente et de l'indication.

L'administration de HMG est réalisée en tout début de cycle (à J₂ ou à J₃), qu'il soit spontané ou induit par les progestatifs.

Les injections sont quotidiennes.

La posologie initiale peut varier entre 25 et 150 UI FSH / LH par jour, tout dépend de la pathologie, de la réponse antérieure et du poids de la patiente. (33)

Ainsi la posologie initiale habituelle est de 75 UI, mais elle peut être réduite à 50 UI en cas d'ovaires polykystiques (OPK), (Ces ovaires sont très sensibles aux gonadotrophines exogènes. Des risques tels qu'une augmentation de la LH en phase folliculaire ou une hyperstimulation font que l'utilisation des HMG est peu courante en cas. d'ovaires polykystiques). (12)

La posologie peut être supérieure à 75 UI en cas de faible réponse des cycles antérieurs.

Si l'augmentation des doses est nécessaire, elle sera réalisée par ampoule ou par demi ampoule, en respectant pour les OPK, un délai de 7 à 14 jours entre chaque augmentation.

Dans tous les cas, cette augmentation ne devra être envisagée qu'en fonction des résultats du monitoring (si l'échographie laisse apparaître un recrutement de nombreux follicules, le risque de réponse explosive est grand et doit inciter à la diminution des posologies).

La dose maximale pouvant être atteinte ne doit pas dépasser 4 ampoules par jour.

En ce qui concerne le monitoring, une surveillance est effectuée 2 fois par semaine à partir du 7^{ème} jour de traitement. (fig.1)

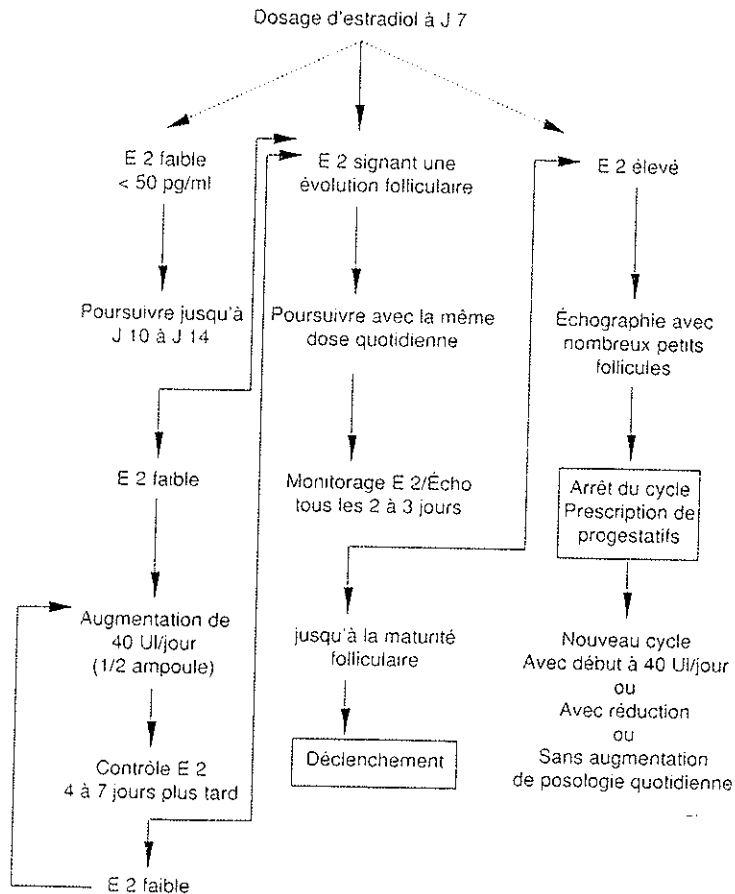


Fig.1 : Schéma d'induction par les gonadotrophines ménopausiques.

Le monitoring comprend :

- l'échographie (nombre et taille des follicules)
- dosage de l'estradiol
- surveillance de la glaire.

Ce monitoring permet donc de juger de l'efficacité du traitement, de prévenir les risques d'hyperstimulation et de grossesse multiple, mais aussi de déterminer la date du déclenchement de l'ovulation par HCG. (30)

L'injection d'HCG doit être réalisée 24 à 48 heures après la dernière injection d'HMG. (25)

Quels sont les critères de déclenchement de l'ovulation attendus ?

- un follicule de diamètre supérieur ou égale à 18 mm
- un endomètre d'épaisseur supérieure à 8 mm
- un taux d'estradiol supérieur ou égal à 200 pg / ml / follicule
- une glaire préovulatoire

Un déclenchement trop précoce libérerait un ovocyte immature, pourrait altérer la qualité de la phase lutéale et diminuerait les chances de fécondation.

A l'inverse, un déclenchement trop tardif augmenterait le risque d'hyperstimulation et diminuerait la fécondabilité en libérant des ovocytes vieillissants à partir de follicules déjà lutéïnisés par un éventuel pic de LH endogène.

L'administration d'HCG doit être poursuivie 48 heures après par une échographie de contrôle qui permet de vérifier la rupture folliculaire.

Un dosage de progestérone est aussi recommandé quelques jours après l'administration d'HCG pour s'assurer de la normalité de la phase lutéale.

Dans tous les cas, un nombre maximum de 6 à 9 cycles induits par HMG-HCG ne doit pas être dépassé. Sinon il faudra refaire le point (anomalie passée inaperçue ?) et envisager une technique de procréation médicalement assistée.

g- conclusion

L'HMG reste un traitement intéressant en cas d'échec du clomifène. Le pourcentage d'ovulations obtenu avec l'association HCG-HMG est de 70 à 80%. Le pourcentage de grossesses est compris entre 35 et 60 % (supérieur au clomifène). De plus, il est de moindre coût comparé aux autres gonadotrophines du marché (FSH recombinante).

Du fait des risques d'hyperstimulation et de grossesse multiple considérables, l'HMG ne devra être utilisée qu'en 2^{ème} intention.

Comme toute spécialité préparée à partir d'urine humaine, le *Ménogon*^o expose au risque de transmission d'agents infectieux ou autres agents pathogènes.

De plus, un autre inconvénient rencontré est l'apport de LH. Certaines patientes présentent un taux de LH endogène en phase folliculaire suffisamment important et qu'il est préférable de ne pas augmenter par la prise d'HMG. Cette augmentation du taux de LH aurait un effet néfaste sur la fécondation et la nidation, expliquant une fréquence plus élevée de fausses couches. (32)

Pour cette raison, depuis 88 existent des préparations de FSH purifiée extraite d'urines de femmes ménopausées, débarrassées presque en totalité de la LH. Ces préparations n'existent actuellement plus sur le marché. Elles ont été supplantées par la FSH recombinante.

1- FSH recombinante

Ces gonadotrophines recombinantes à action FSH sont d'origine sythétique. Elles sont produites par génie génétique à partir de cellules ovariennes de Hamster chinois. (21)

Elles regroupent la follitropine α (*Gonal-F*^o) et la follitropine β (*Purégon*^o).

Présentation :	<i>Gonal-F</i>	2 dosages : 75 et 150 UI Ampoules pour injection SC
	<i>Purégon</i> ^o	4 dosages : 50, 75, 100 et 150 UI Ampoules pour injection SC ou IM

Les préparations sont d'une très grande pureté : la FSH recombinante représente au moins 99 % des protéines présentes. (37)

a- structure

La structure de la FSH a été décrite dans le paragraphe précédent.

Il faut savoir que les FSH recombinantes, urinaires et hypophysaires ne sont pas faites d'une molécule unique mais d'un mélange de molécules de structure très proche appelées isohormones.

Leur différence de structure porte sur les chaînes hydrocarbonées qui possèdent un degré de sialylation plus ou moins élevé et rendent la molécule plus ou moins acide.

On distingue ainsi les isohormones « acides » des isohormones « basiques ». (37) (39)

Les isohormones « basiques » se caractérisent par un degré d'affinité pour les récepteurs et par une activité biologique intrinsèque supérieures aux isohormones « acides » .

La FSH recombinante renferme 2 fois plus d'isohormones « basiques » et 2 fois moins d'isohormones « acides » que la FSH urinaire.

b- action pharmacologique

Elle est comparable à celle de la HMG, la différence étant l'absence d'activité LH.

La FSH administrée induit un développement folliculaire complet et l'obtention d'un follicule mur. L'ovulation sera déclenchée de la même manière par une injection d'HCG mimant le pic de LH.

c- indications

La FSH recombinante est indiquée dans le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :

- anovulations y compris les dystrophies ovariennes polykystiques chez les femmes ne répondant pas au citrate de clomifène.
- Hyperstimulations ovariennes contrôlées dans le cadre de la procréation médicalement assistée.

L'OMS distingue les femmes souffrant d'anovulation en 2 groupes :

- groupe I : les patientes présentent une aménorrhée, avec des concentrations plasmatiques d'estradiol très basses ou nulles. Il s'agit d'hypogonadisme hypogonadotrope (l'anovulation est liée à une déficience hypothalamo-hypophysaire)

- groupe II : les patientes présentent des troubles des règles (oligoménorrhée, aménorrhées), des cycles anovulatoires mais l'estradiol est présent avec une certaine concentration dans le sang. La FSH plasmatique est normale ou peu abaissée. La LH est souvent élevée. L'origine souvent évoquée ici, est le syndrome des ovaires polykystiques.

Les modalités du traitement par la FSH recombinante, ne seront pas les mêmes selon le type de dysovulation.

Pour le groupe I, la FSH peut être administrée d'emblée, sans utilisation préalable de citrate de clomifène.

Pour le groupe II, le risque d'hyperstimulation ovarienne est plus élevé. Le traitement est débuté par le clomifène, et la FSH recombinante ne sera utilisée en 2nd intention que si ce dernier traitement échoue.

d- effets secondaires

Les effets secondaires peuvent s'avérer dangereux pour la patiente si la surveillance de leur apparition est négligée.

- l'hyperstimulation ovarienne : elle a été retrouvée chez 5 % des patientes traitées par *Purégon*°. (38)
- l'augmentation du taux de grossesses extra-utérines et de grossesses multiples a été observée avec un risque faible.

- des réactions cutanées au point d'injection, pour la plupart modérées, sont rapportées.

e- contre-indications

Elles sont approximativement les mêmes que celles rencontrées avec l'utilisation de la HMG :

- tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus
- tumeurs hypothalamo-hypophysaires
- grossesse ou allaitement
- saignements vaginaux de cause non déterminée
- hypersensibilité au produit
- insuffisance ovarienne primaire (traitement inefficace)
- kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne sans relation avec une dystrophie ovarienne polykystique .

f- mode d'utilisation

Il existe tout comme pour la HMG des protocoles d'administration de la FSH recombinante. Ces protocoles doivent être améliorés, modifiés en fonction des réponses observées par le monitoring. Les doses et la durée d'utilisation seront adaptées à cette réponse individuelle.

Les FSH recombinantes ont l'avantage d'être commercialisées sous divers dosages permettant d'adapter au mieux la posologie.

Les injections de FSH recombinante sont quotidiennes et débutent les premiers jours du cycle (J3 à J5).

La posologie initiale est de 75 UI par jour. Elle est de préférence abaissée à 50 UI en cas de syndrome des ovaires polykystiques.

Les protocoles proposés sont les suivants :

- le protocole « step-up » :

Il consiste à administrer des doses progressivement plus importantes, en cas de non réponse ovarienne.

La dose initiale comprise entre 50 et 75 UI est administrée quotidiennement pendant 7 jours consécutifs, au bout desquels le réponse ovarienne est contrôlée par monitoring (échographie et dosage d'estradiol).

Le monitoring est réalisé 2 fois par semaine par la suite.

Ainsi, les réponses obtenues seront :

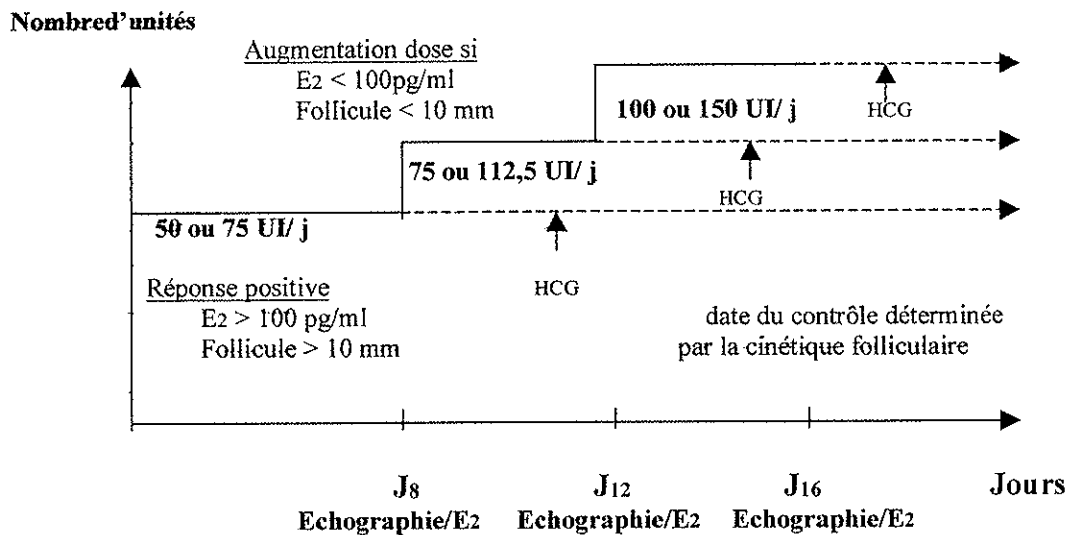
- soit positives : $E_2 > 100 \text{ pg/ml}$, follicule $> 10 \text{ mm}$.

Elles annoncent un début de maturation folliculaire. On maintient le même dosage.

- soit négatives : $E_2 < 100 \text{ pg/ml}$, follicule $< 10 \text{ mm}$

Dans ce cas on augmente la dose de 50 à 75 UI tous les 5 ou 7 jours en fonction des résultats.

Lorsque les critères de déclenchement de l'ovulation seront atteints (diamètre folliculaire $> 16 \text{ mm}$, estradiol $> 150 \text{ pg/ml}$), on réalisera l'administration d'HCG ovulante.



Protocole step up

- le protocole « step-up low dose » :

C'est un protocole plus adapté au traitement des dystrophies ovariennes polykystiques après échec du clomifène.

L'administration de faibles doses permet d'éviter les risques d'hyperstimulation, plus fréquents dans ce type d'anovulation.

Le traitement est initié à J3 par l'administration quotidienne de 50 à 75 UI de FSH.

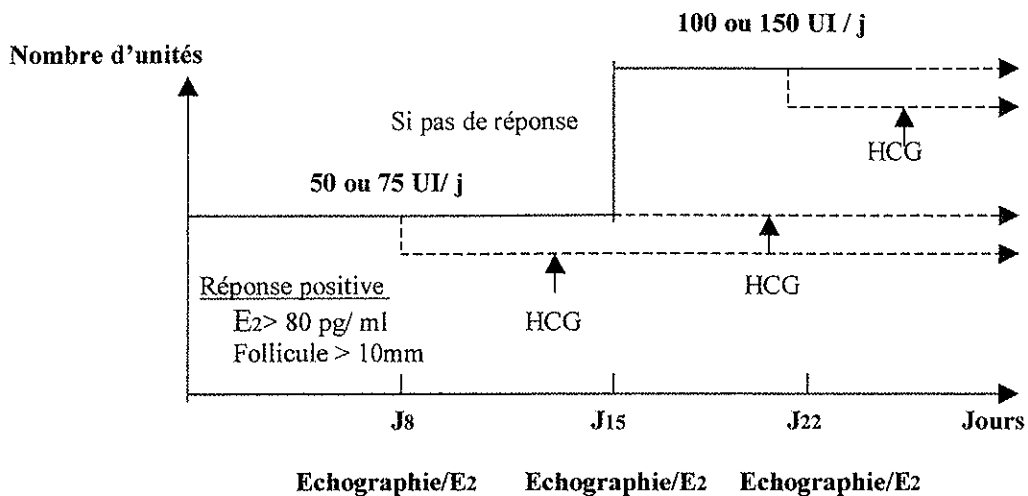
Cette posologie est maintenue pendant 14 jours.

Le monitoring est effectué à J7 et sera renouvelé 2 à 3 fois par semaine.

Ce n'est qu'après 14 jours de stimulation que la dose peut être augmentée si la réponse obtenue n'est pas suffisante ($E_2 < 80 \text{ pg/ml}$, follicule $< 10 \text{ mm}$).

La dose sera augmentée de 37.5 UI par paliers de 7 ou 14 jours.

L'HCG sera administrée dès l'obtention des critères de déclenchement.



Protocole step-up low dose

Il est préférable tout comme le clomifène de ne pas utiliser ce traitement plus de 6 cycles en raison du faible taux de grossesses observé après. (33)

g- conclusion

Les FSH recombinantes sont intéressantes dans le traitement des anovulations sans réponse au citrate de clomifène. Elles constituent un traitement de 2^{ème} intention.

Elles présentent plusieurs avantages :

- un haut degré de pureté
- une absence d'activité LH
- une reproductibilité d'un lot à l'autre
- des séquences d'acides aminés identiques à celles de la FSH naturelle
- aucune contamination par des protéines urinaires de nature inconnue.

La FSH recombinante ne semble pas plus efficace que la FSH urinaire. (13)

Les risques d'infections virales sont moindre avec la FSH recombinante.

L'inconvénient majeur du traitement par *Gonal-F*° et *Purégon*° réside dans son coût (une ampoule de *Gonal-F*° 75 coûte 240,90F, le prix d'une ampoule de *Purégon*° varie de 164,45 à 470,20 F en fonction du dosage). Ainsi, le prix d'un cycle de traitement FSH recombinante est pratiquement le double de celui d'un cycle sous FSH urinaire hautement purifiée (qui ne sont plus commercialisés en France) ou d'un cycle sous HMG. (23)

3- L'HCG : Hormone Chorionique Gonadotrophine

L'HCG est une hormone sécrétée très précocement par le trophoblaste puis par le placenta. Elle assure le maintien du corps jaune (corps jaune gestatif).

Les gonadotrophines chorioniques sont extraites d'urines de femmes enceintes. Il n'existe qu'une spécialité disponible sur le marché :

Gonadotrophine chorionique Endo ° :

Sous la forme d'un lyophilisat et solution pour injection IM

3 dosages : 500, 1500 et 5000 UI.

a- Structure (5) (17)

Tout comme LH et FSH, l'HMG présente dans sa structure une sous unité α et β . La sous unité β est constituée de 145 acides aminés. Des chaînes oligosaccharidiques sont fixées sur certains acides aminés. Plusieurs isoformes différents par leur structure saccharidique ont été retrouvés dans le sérum des femmes enceintes.

Sa structure est très proche de celle de la LH.

b- action pharmacologique (17) (19)

L'HCG et la LH présentent une grande homologie de structure. De ce fait, l'HCG est capable d'interagir avec les mêmes récepteurs ovariens que la LH

Ses effets seront les suivants :

- déclenchement de l'ovulation, reprise de la méiose de l'ovocyte
- maintien du corps jaune et conversion en corps jaune gestatif
- d'où stimulation de la production de progestérone.

L'HCG présente une affinité plus forte que la LH pour les récepteurs ovariens et une demi-vie 10 fois plus longue que celle de la LH (demi vie supérieure à 1 jour).

c- indications

L'HCG est utilisée lorsqu'un effet LH exclusif est souhaité puisque la préparation ne contient aucun contaminant FSH. (19)

Ainsi cette gonadotrophine est indiquée :

- dans les anovulations : pour déclencher l'ovulation par l'injection d'HCG (créant ainsi une pseudo-décharge de LH) après stimulation par les HMG.
- Pour renforcer l'activité sécrétoire du corps jaune notamment après ovulation obtenue par les inducteurs.

d- effets secondaires

Les effets indésirables liés à l'HCG seule sont peu nombreux. A doses excessives, elle peut entraîner une rétention hydrosodée.

En association avec la FSH, le risque le plus important est l'apparition d'une hyperstimulation ovarienne.

Etant donné l'origine de l'HCG, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être définitivement exclu.

e- contre indications

Elles concernent :

- les tumeurs hypophysaires
- les tumeurs ovariennes

f- mode d'utilisation

Il sera différent selon l'indication :

- déclenchement de l'ovulation :

Avant toute injection d'HCG, il est primordial de vérifier par monitoring que les risques d'hyperstimulation et de grossesse multiple sont absents, et que les critères de déclenchement sont atteints .

L'injection doit être réalisée 24 à 48 heures après la dernière injection d'HMG. (25)

La dose comprise entre 5.000 et 10.000 UI est administrée en une seule fois.

Le déclenchement est suivi d'une surveillance. Une échographie réalisée 48 heures après l'injection permet de vérifier la rupture folliculaire.

Le couple doit savoir que la période féconde débute 1 jour avant et se poursuit 3 jours après l'injection.

- soutien de la phase lutéale :

Il est assuré par l'administration d'HCG 1500 UI une à trois injections chaque fois que le volume ovarien, l'échographie préovulatoire et le taux d'estradiol permettent d'éliminer un risque d'hyperstimulation. (21)

Cependant, étant donné les risques d'hyperstimulation et de grossesse multiple, et étant donné que les chances de grossesse sont peu significatives, l'administration de progestérone pour soutenir la phase lutéale est nettement préférable. (7)

Ces traitements ne doivent être réservés qu'aux seuls cas où malgré une maturation folliculaire normale, il persisterait une phase folliculaire inadéquate.

g- conclusion

Comme nous l'avons vu, l'HCG présente très peu d'effets indésirables pourvu que le monitoring soit bien réalisé.

Cependant elle présente l'inconvénient d'avoir une durée d'action beaucoup plus longue que la LH endogène, et pendant cette durée, d'autres follicules peuvent arriver à maturité et se rompre sous l'effet de l'HCG d'où le risque de grossesse multiple. (7)

De la même façon que pour que pour la FSH, il est apparu ces derniers temps le projet de mettre au point une LH recombinante qui devrait remplacer l'HCG. Cette LH recombinante présentera plusieurs avantages : une meilleure innocuité d'une part (pas de transmission de germes ou autres agents pathogènes : prions) et une durée de vie semblable à la LH endogène se qui permettrait de limiter les risques de grossesses multiples.

III- La pompe pulsatile à GnRH

La GnRH est l'hormone hypothalamique responsable de la sécrétion des gonadotrophines nécessaires à la maturation folliculaire et à l'ovulation.

Dans certaines pathologies sa sécrétion peut être altérée, voire absente. Un traitement substitutif par administration de GnRH devra donc être envisagé pour rétablir l'ovulation.

Ce sont les travaux de Knobil qui ont permis de comprendre les mécanismes nécessaires à l'ovulation : la restauration des sécrétions physiologiques de LH et FSH nécessite une administration intermittente de GnRH, administration à rythme fixe capable d'assurer un cycle ovulatoire. (33)

Knobil a donc montré que pour rétablir l'ovulation il fallait une administration de GnRH pulsatile et que le rythme des pulses soit de 90 minutes en phase folliculaire.

A l'inverse, l'administration continue de GnRH inhibe l'ovulation chez la femme.

C'est cette administration pulsatile que l'on obtient avec l'utilisation des pompes à GnRH.

La spécialité pharmaceutique utilisée avec ces pompes est commercialisée sous le nom de :

Lutrelaf^o (acétate de gonadoréline) :

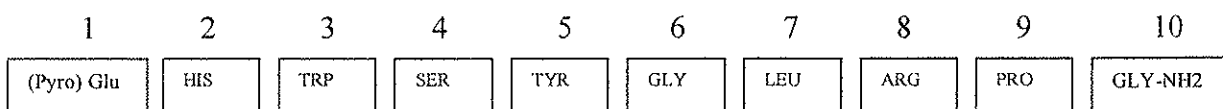
Lyophilisat et solution pour administration parentérale.

Boîtes unitaires - 2 dosages : 0.8 mg et 3.2 mg - liste I .

1- structure (19) (40)

La structure de la GnRH a été établie en 1971 par Guillemin et Schally, ce qui leur a valu le prix Nobel.

La GnRH est un décapeptide composé des acides aminés suivants :



Son activité biologique est déterminée par la présence des acides aminés « His 2 » et « Trip 3 » et la reconnaissance du récepteur par les acides aminés terminaux.

La demi-vie de la gonadoréline est courte (5,6 + ou – 0,4 minutes).

Elle est inactivée dans l'organisme par les enzymes protéolytiques. Les régions où s'effectue la protéolyse sont essentiellement les liaisons peptidiques « Tyr 5 – Gly 6 ».

2- action pharmacologique

La gonadoréline présente la même activité biologique que la GnRH endogène.

Il s'agit d'une thérapeutique physiologiquement séduisante préférée à la stimulation ovarienne directe du fait de leur sécurité d'emploi (absence d'hyperstimulation, maturation d'un seul follicule).

3- indications (19) (23) (33)

La GnRH est le traitement de choix des anovulations par insuffisance hypothalamique organique ou fonctionnelle. En effet, la GnRH donne pour cette indication de meilleurs résultats que la HMG. De plus le traitement est de moindre coût et expose peu aux risques de grossesse multiple et d'hyperstimulation.

La stimulation par GnRH est donc applicable avec des succès divers dans toutes les situations d'anovulation pourvu que l'hypophyse soit fonctionnelle :

- traitement des aménorrhées psychogènes,
- des hypogonadismes hypogonadotropes,
- des craniopharyngiomes opérés,
- des anorexies stabilisées.

4- effets indésirables (5) (33)

Ils sont peu nombreux.

Lorsque l'administration est réalisée en voie veineuse, des effets secondaires de nature infectieuse et thromboembolique (phlébite, veinite...) sont possibles. Mais en pratique ces risques sont très faibles compte tenu de la qualité des cathéters et des précautions de surveillance.

Un des inconvénient lié au mode d'administration est la limitation des activités de la patiente. Une telle méthode peut aussi avoir des répercussions sur la vie sexuelle du couple.

Dans les conditions normales d'utilisation il n'y a aucun risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple.

5- contre-indications

Elles concernent les stérilités féminines ne relevant pas de ce type de traitement.

6- mode d'utilisation

La mise en place d'un tel traitement ne doit être entreprise qu'après avoir expliqué ses modalités, sa durée et ses contraintes à la patiente et que celle-ci les ait acceptées.

La pompe à GnRH (pompe ZYKLOMAT PULSE^o) sera posée entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle.

Deux voies d'administration sont possibles :

- la voie intraveineuse :

La pompe est fournie avec un kit stérile à usage unique contenant le réservoir ou la seringue, les lignes de distribution, les cathéters et les aiguilles nécessaires. La posologie initiale doit toujours être la plus faible. Elle est de 5 microgrammes par pulse pour la voie IV. La fréquence des pulses est réglée à 90 minutes. (5)

- la voie sous cutanée :

l'aiguille est placée au niveau de l'abdomen. La posologie initiale est plus importante : 20 microgrammes par pulse. La fréquence des pulses est toujours la même. (5)

Le choix de la voie d'administration est sujet à discussion. La voie IV rend le traitement assez astreignant dans la mesure où il faut maintenir 2 à 3 semaines un cathéter intraveineux. L'administration par voie sous-cutanée est plus simple et mieux acceptée par la patiente. L'inconvénient est qu'elle nécessite des doses plus importantes de GnRH et rend donc le traitement plus coûteux. De plus, les résultats obtenus sont moins bons. (25)

Malgré cela, la voie sous cutanée est plus souvent utilisée en première intention.

Sept jours après le début du traitement, un premier dosage d'estradiol est effectué.

Les résultats obtenus seront (**fig. 1**) : (5) (33)

- soit une estradiolémie < à 50 pg / ml. Dans ce cas la stimulation est insuffisante. La posologie sera augmentée à raison de 5 µg par pulse et par semaine.
- Soit une estradiolémie > à 50 pg / ml. Cette posologie est maintenue. Une surveillance échohormonale peut être réalisée jusqu'à obtention des critères de déclenchement.

La surveillance de la glaire est aussi incluse dans le protocole.

Une ovulation spontanée est possible, mais on pourra proposer une injection déclenchante de HCG 5000UI.

Après l'ovulation : la qualité de l'ovulation peut être déterminée par la courbe thermique et le dosage de la progestérone.

Le traitement pulsatile par gonadoréline est généralement poursuivi après l'ovulation pour assurer le soutien de la phase lutéale. La dose de GnRH par pulse est conservée, seule la fréquence des pulses doit être diminuée (un pulse toute les 120 à 180 minutes). (5)

Le soutien de la phase lutéale par HCG est aussi possible. Après ovulation, la pompe est retirée et le jour suivant, une injection de HCG 1500 UI est réalisée puis sera renouvelée 2 fois à 48 heures d'intervalle.

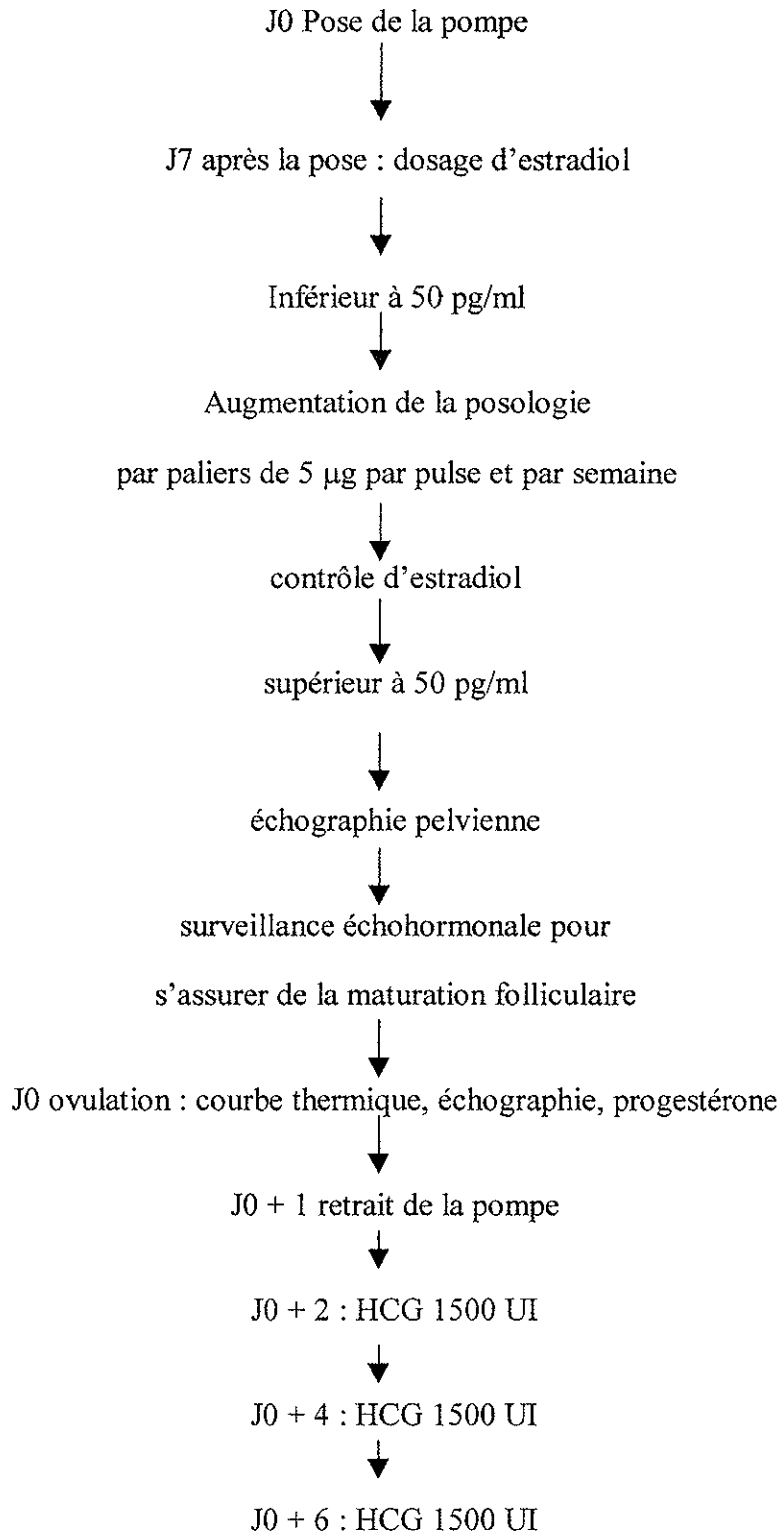


Fig. 1 : Schéma d'induction de l'ovulation par pompe pulsatile au GnRH

7- conclusion

Ce traitement offre un avantage considérable du fait de son mode d'administration. Il respecte le mode de sécrétion physiologique de la GnRH et supprime ainsi quasiment les risques d'hyperstimulation et de grossesse multiple.

Les résultats les plus intéressants sont observés dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrope où les taux d'ovulation atteignent 80 à 95 % et les taux de grossesses par cycle 28,6%.

De plus ce traitement est de moindre coût et donne de meilleurs résultats que la stimulation par gonadotrophines.

Les seuls inconvénients sont ceux que supposent le port et l'entretien d'une pompe programmable (programmation de la pompe, surveillance des alarmes, de la ligne d'administration, de la vacuité du réservoir).

IV- Les traitements associés

1- La Bromocriptine (PARLODEL^o)

Des taux élevés de prolactine modifient la sécrétion pulsatile de GnRH.

La Bromocriptine est un agoniste dopaminergique qui inhibe directement la sécrétion de prolactine hypophysaire. Elle peut ainsi corriger l'activité de l'axe gonadotrope et rétablir l'ovulation.

La posologie doit être adaptée progressivement pour augmenter la tolérance du traitement. Elle débute par la prise d'un demi comprimé au repas du soir pendant 2 ou 3 jours puis, un demi comprimé matin et soir pendant quelques jours avant d'atteindre la dose efficace habituelle de 2 comprimés par jour.

Les effets secondaires sont surtout d'ordre digestif et tensionnel (hypotension orthostatique).

Quels sont les résultats obtenus avec la bromocriptine ?

Avec 70 à 80 % d'ovulation, le Parlodel^o serait un médicament très efficace pour restaurer la fonction ovarienne d'autant que le pourcentage de grossesse est lui aussi favorable (35 à 40 %). (23)

2-les agonistes de la GnRH

L'indication privilégiée des agonistes de la GnRH se trouve dans les inductions plurifolliculaires.

Dans le cadre de la stimulation mono-ovulante, les protocoles associant analogues de la GnRH et gonadotrophines n'ont que des indications restreintes. Leur seul intérêt est de permettre l'élimination des pics prématurés de LH qui déclencheraient trop tôt la lutéinisation. Les spécialités utilisées sont :

- SUPREFACT° buséréline (DCI)
- DECAPEPTYL° triptoréline (DCI)

Le protocole se déroule en 2 phases : (41)

- le blocage hypophysaire : l'analogue est injecté pendant 4 jours de J₂ à J₅.
- la stimulation par les gonadotrophines : elle débute à J₅ et à faible dose.

Les risques de recrutement excessifs et d'hyperstimulation sont majorés par l'utilisation des analogues de la GnRH, ils devront être utilisés avec prudence.

3- les progestatifs (1) (5)

En induction d'ovulation unique, la correction par les progestatifs d'une phase lutéale inadéquate n'est pas rationnelle si on laisse persister une folliculogénèse de mauvaise qualité.

La supplémentation progestative de la phase lutéale ne se conçoit qu'après obtention d'une ovulation satisfaisante.

Les progestatifs utilisés sont la dydrogestérone (DUPHASTON° 10) ou la progestérone naturelle (UTROGESTAN°) à la dose de 1 comprimé du 16^e au 25^e jour du cycle.

3- les estrogènes

L'utilisation d'estrogènes a été proposée dans le cadre des dysmucorrhées. Une glaire inadéquate peut être le reflet d'un niveau estrogénique bas lié à une folliculogénèse de mauvaise qualité. Il convient donc dans un tel cas d'améliorer la folliculogénèse avant tout.

Les molécules utilisées sont des dérivés de l'estradiol (PROGYNOVA°, PREMARIN°) ou de l'estrone (COLPORMON°)

CONCLUSION

Le but de la stimulation ovarienne est de permettre de traiter le plus rapidement possible l'existence d'une infertilité.

La multiplication de la demande de prise en charge thérapeutique ne doit pas mettre de côté les règles de bonne pratique médicale.

Ces règles concernent dans un premier temps, le bilan préalable qui ne doit jamais être négligé. Combien de couples ont déjà subi un lourd parcours de traitement de l'infertilité sans avoir le bilan minimal nécessaire ?

De plus, il convient de garder à l'esprit que d'autres facteurs d'infertilité peuvent survenir au cours de la prise en charge de la stérilité. La réévaluation du bilan du couple doit donc être constamment envisagée en cas d'absence de résultats.

Toujours dans l'objectif de gain de temps, il convient de rappeler toute l'importance du monitoring puisqu'il permet entre autre de choisir au mieux le traitement et d'éviter la répétition d'un traitement identique non optimal.

Les propositions thérapeutiques doivent finalement respecter une escalade graduée mais sans perte de temps pour permettre de donner au couple les meilleures chances de succès.

Tous ces éléments sont destinés à éviter de voir encore des couples dont la prise en charge insuffisante ou erronée aboutit à une situation où l'âge de la femme ne permet plus l'obtention de la grossesse tant désirée. Car enfin, il faut rappeler que la fécondité diminue à partir de 30 ans et peut devenir très faible dès 35 ans.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **BLANC B., BOUBLI L.**
Gynécologie.- 2^e ed.
Paris : Pradel, 1993, 609p.
- (2) **DELACROIX M., GUERIN DU MASGENET B.**
Décision en gynécologie obstétrique
Paris : Vigot, 1996, 551 p.
- (3) **BENZ J., GLATTHAAR E.**
Checklist de Médecine – Gynécologie
Paris : Vigot, 1994, 270 p.
- (4) **BERCOVICI J.P., BOOG G.**
Physiologie ovarienne et régulation neuro-endocrinienne du cycle menstruel.
EMC – Paris, Gynécologie, 30 A 10, 1986, 23p.
- (5) **BARRIERE P., HAMAMAH S., LANSAC J., LE LANNOV D**
Pratique de l'assistance médicale à la procréation.- 2^e ed.
Paris : Masson, 1996.
- (6) **CZYBA J.C., MONTELLA A.**
Biologie de la reproduction humaine
Paris : Sauramps médical, 1993, 305 p.
- (7) **CHAPRON C., BENHAMOU D., BELAISCH- ALLART J., et al.**
La douleur en gynécologie.
Paris : Arnette Blackwell, 1997, 500 p.
- (8) **GIROD C., CZYBA J.C.**
Biologie de la reproduction.- 2^e ed.
Paris : Simep-Editions, 1977, 356p.
- (9) **MAUVAIS JARVIS P., SITRUK WARE R., LABRIE F.**
Médecine de la reproduction – Gynécologie endocrinienne.
Paris : Flammarion, 1982, 503p.
- (10) Vérifier l'absence de grossesse avant tout usage de clomifène
La Revue Prescrire, 1999,19, 191, pp 40-41.

- (11) **AZOULAY-BARJONET C., GOMPEL A.**
FSH hautement purifiée : du nouveau en induction de l'ovulation.
La lettre du Pharmacologue, 1995, 9, 3, pp 52-55.
- (12) **OLIVIENNES F., HAZOUT A., FRYDMAN R.**
Abrégé de l'assistance médicale à la procréation
Paris : Masson, 1997, pp 6-81.
- (13) **FSH recombinante : pas d'avantage par rapport à la FSH urinaire**
La Revue Prescrire, 1998,18, 183, pp 256-260.
- (14) **PAPIERNIK E., BELAISCH-ALLART J.**
La stérilité
Impact Médecin,1991, 109, pp 3-22.
- (15) **NOUSSENBAUM G.**
Stérilité : Controverse sur les traitements
Impact Médecin, 1993, 198, pp 20-21.
- (16) **DOUBOVETZKY J.**
Les risques de l'assistance médicale à la procréation.
La Revue Prescrire, 1997, 17, 178, pp766-768.
- (17) **DENIS-POUXVIEL C.,RICHARD D.**
La reproduction humaine
Paris : Nathan Université, 1996, 128p.
- (18) **TOURNAIRE M.**
Physiologie de la grossesse- 2^e ed.
Paris : Masson, 1991, 290p.
- (19) **EMPERAIRE J.C.**
Gynécologie endocrinienne du praticien- 5^e ed.
Paris : Frison- Roche, 1995 , 192p.
- (20) **GIRAUD J.R., BREMOND A., ROTTEN D.**
Abrégés de gynécologie- 3^e ed.
Paris : Masson, 1997, 360p.
- (21) **ZORN J.R., SAVALE M.**
Abrégés de Stérilité du couple
Paris : Masson, 1999, 332p.
- (22) **PLOUVIER, Isabelle**
La part des traitements médicamenteux dans la prise en charge de la stérilité
féminine. 220 p.
Th : Pharma : Limoges : 1989 ; 315p.
- (23) **LANSAC J., LECOMTE P.**
Gynécologie pour le praticien- 5^e ed.
Paris : Masson, 1999, 559p.

- (24) **BUVAT J., BUVAT-HERBAUT M.**
Stérilités endocriniennes – EMC-
Paris, Gynécologie, 739 B 10, 1992, 14p.
- (25) **BRINGER J., BASDEVANT A., CANIVET B. et al.**
Endocrinologie : Diabète- reproduction- Les choix diagnostiques,
thérapeutiques et leurs coûts.
Montpellier : Sauramps médical, 1992, 472p.
- (26) **SOCIETE FRANCAISE DE GYNECOLOGIE**
Dystrophies ovariennes
Paris : Masson, 1989, 233p.
- (27) **ROCHE C.**
Induction ovulatoire : les autres risques.
Impact médecin, 1993, 198, p 22.
- (28) **COHEN J., DEWAILLY D.**
Citrate de clomifène : pour ou contre ?
Contracept Fertil Sex, 1999, 27, pp 592-595.
- (29) **DICKEY R. P., HOLTKAMP D. E.**
Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate.
Human Reproduction Update, 1996, 2, 6, pp 592-595.
- (30) **SALAT-BAROUX J., UZAN S., GIACOMINI P., et al.**
Etude comparative des monitorages des inductions de l'ovulation par
clomifène et HMG-HCG.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1981, 10, pp 369-374.
- (31) **AHMED SITTI-AMINA A. , MARES P.**
Données récentes sur le traitement des stérilités inexplicées par le citrate de
clomifène, les inséminations intra-utérines, et la fécondation in vitro.
Contracept. Fertil. Sex., 1997, 25, 2, pp95-100.
- (32) **SAVALE M.**
Comment améliorer les résultats du citrate de clomifène ?
La Lettre du Gynécologue, 1998, 236, pp 15-33.
- (33) **MENSIER A., LOPES P.**
Induction de l'ovulation.
EMC- Paris, Gynécologie, 85-A-20, 1999, 7p.
- (34) **TOURAIN P., KUTTENN F.**
Antiœstrogènes.
EMC- Paris, Gynécologie, 90-A-30 , 1996, 6p.
- (35) **THERAPEUTIC DRUGS**
Clomiphene citrate

- (36) **MENOGON** : contre la stérilité
Le moniteur des pharmacies, 1999,2331, p 45.
- (37) **PUREGON : Brochure scientifique**
Laboratoire Organon, 1999.
- (38) **VIDAL 2000**
- (39) **CHAPPEL S.C.**
Heterogeneity of follicle stimulating hormone : control and physiological function.
Human Reproduction Update, 1995, 1, 5, pp 479-487.
- (40) **HEDON B., BENOS P., DECHAUD H., et al.**
Agonistes de la GnRH en Gynécologie.
EMC- Paris, gynécologie, 1995, 85-A-30, 8p.
- (41) **ZORN J.R., CEDARD L, JANSSENS Y.**
Induction de l'ovulation avec Decapeptyl et gonadotrophines. 2nd ed.
Laboratoire IPSEN BIOTECH, Paris, 1993, 66p.

SOMMAIRE

Introduction	10
1^{ère} Partie : <u>Rappels physiologiques</u>	11
III- <u>Le cycle ovarien</u>	13
4- <u>La phase folliculaire</u>	13
e- <u>Le follicule primordial</u>	14
f- <u>Le follicule primaire</u>	14
g- <u>Le follicule secondaire</u>	15
h- <u>Follicules dominant et atrétiques</u>	16
5- <u>Follicule préovulatoire et ovulation</u>	17
6- <u>La phase lutéale</u>	18
IV- <u>L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien</u>	20
4- <u>Description de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien</u>	20
d- <u>L'hypothalamus</u>	20
e- <u>L'hypophyse</u>	21
f- <u>L'ovaire</u>	21
5- <u>Rétro-contrôles de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien</u>	22
c- <u>Rétrocontrôles au niveau de l'hypophyse</u>	22
- Rétrocontrôle par les oestrogènes.....	23
- Rétrocontrôle par la progestérone.....	23
d- <u>rétrocontrôles au niveau de l'hypothalamus</u>	23
- Rétrocontrôle long.....	24
- Rétrocontrôle court.....	24
- Rétrocontrôle ultracourt.....	24
6- <u>Les autres paramètres endocrines</u>	24

2^{ème} partie : <u>Etiologie de la stérilité</u>	28
V- <u>Stérilités cervicales</u>	29
6- <u>Glaire insuffisante</u>	29
7- <u>Glaire inadéquate</u>	29
8- <u>Glaire infectée</u>	30
9- <u>Glaire acide</u>	30
10- <u>Glaire hostile</u>	30
VI- <u>Stérilités utérines</u>	30
6- <u>Les malformations utérines</u>	30
7- <u>Les fibromes</u>	31
8- <u>Adénomyose</u>	31
9- <u>Synéchies</u>	32
10- <u>Le syndrome DISTILBENE</u>	32
VII- <u>Stérilités tubaires et pelvi-péritonéales</u>	32
6- <u>Stérilité d'origine infectieuse</u>	32
7- <u>Stérilisation tubaire</u>	33
8- <u>Endométriose</u>	33
9- <u>Polypes tubaires</u>	34
10- <u>Malformations tubaires</u>	34
VIII- <u>Stérilités liées aux perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien</u>	34
3- <u>Stérilités d'origine ovarienne</u>	35
d- <u>hypogonadisme hypergonadotrope</u>	35
- Hypogonadisme congénital d'origine ovarienne	35
- Hypogonadisme acquis : la ménopause précoce	35
- Hypogonadisme ovarien d'origine toxique.....	36
- Ovaires résistants aux gonadotrophines.....	36
e- <u>les dystrophies ovariennes</u>	36
- Dystrophies ovariennes micropolykystiques	36
- Dystrophies ovariennes macropolykystiques	37
f- <u>le LUF syndrome</u>	37

4- <u>Stérilités d'origine hypothalamo-hypophysaire</u>	38
c- <u>Causes fonctionnelles</u>	38
- L'hyperprolactinémie	38
- Stérilité psychogène.....	39
- Les variations pondérales	40
- Endocrinopathies.....	40
d- <u>Causes organiques</u>	40
- Syndrome de De Morsier-Kallman.....	40
- Syndrome de Sheehan	41
- Causes tumorales.....	41
3^{ème} partie : <u>Les inducteurs de l'ovulation monofolliculaire</u>	42
V- <u>Le citrate de clomifène</u>	43
9- <u>Structure</u>	44
10- <u>Action pharmacologique</u>	44
11- <u>Les indications</u>	45
12- <u>Les effets secondaires</u>	46
13- <u>Les contre-indications</u>	46
14- <u>Mode d'utilisation</u>	46
15- <u>La surveillance du traitement</u>	47
16- <u>Conclusion</u>	50
VI- <u>Les gonadotrophines</u>	51
4- <u>Les HMG</u>	52
h- <u>Composition</u>	52
i- <u>Action pharmacologique</u>	52
j- <u>Indications</u>	53
k- <u>Effets secondaires</u>	53
l- <u>Contre-indications</u>	54
m- <u>Mode d'utilisation</u>	54
n- <u>Conclusion</u>	56
5- <u>FSH recombinante</u>	57
h- <u>Structure</u>	57
i- <u>Action pharmacologique</u>	57
j- <u>Indications</u>	58
k- <u>Effets secondaires</u>	58
l- <u>Contre-indications</u>	59

m- <u>Mode d'utilisation</u>	59
n- <u>Conclusion</u>	61
6- <u>L'HCG : Hormone Chorionique Gonadotrophine</u>	62
h- <u>Structure</u>	62
i- <u>Action pharmacologique</u>	62
j- <u>Indications</u>	63
k- <u>Effets secondaires</u>	63
l- <u>Contre-indications</u>	63
m- <u>Mode d'utilisation</u>	63
n- <u>Conclusion</u>	64
VII- <u>La pompe pulsatile à GnRH</u>	65
8- <u>Structure</u>	65
9- <u>Action pharmacologique</u>	66
10- <u>Indications</u>	66
11- <u>Effets indésirables</u>	67
12- <u>Contre-indications</u>	67
13- <u>Mode d'utilisation</u>	67
14- <u>Conclusion</u>	70
VIII- <u>Les traitements associés</u>	70
5- <u>La Bromocriptine</u>	70
6- <u>Les agonistes de la GnRH</u>	71
7- <u>Les progestatifs</u>	71
8- <u>Les estrogènes</u>	71
Conclusion	72
Bibliographie	73
Sommaire	77

BON A IMPRIMER N° 340.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

AUCHATRAIRE (Angélique).- Stérilités féminines d'origine hormonale : Place des inducteurs de l'ovulation dans la stimulation monofolliculaire. _80 f. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

La stérilité concernerait en France 2 à 5 % des couples. Les stérilités d'origine hormonale sont prépondérantes puisqu'elles concernent 30 % des stérilités chez la femme.

Leur traitement repose sur le choix des inducteurs de l'ovulation. Les spécialités présentes sur le marché sont nombreuses et leur choix doit déboucher sur un traitement fondé sur l'efficacité, l'innocuité, la flexibilité et le coût. Toutes ces spécialités, différentes par leur mode d'action, ont une efficacité plus prononcée pour certaines indications.

Comment juger de l'efficacité d'un traitement ? Comment s'assurer de son innocuité ? Tous ces facteurs dont le but est d'assurer, sans risque et dans les meilleurs délais, la grossesse tant désirée par la patiente, sont suivis par un élément indissociable du traitement : le monitoring.

Ce monitoring, plus ou moins lourd selon la spécialité utilisée pour induire l'ovulation, permettra d'optimiser les résultats, de prévenir les complications, et d'éviter toute perte de temps.

MOTS CLES :

- Stérilité
- Ovulation
- Traitement

JURY :

Président
Juges

Madame le Professeur OUDART Nicole
Madame LARTIGUE Martine
Madame TEISSIER Marie Pierre