

LE DÉCLENCHEMENT de l'ovulation relève de l'art et présente parfois tout un défi. Même si nos connaissances sur la physiologie de l'axe reproducteur ont beaucoup évolué depuis quelques années, il reste encore bien des inconnues, et nous devons rester humbles devant notre impuissance à contrôler ce petit miracle de la nature.

L'axe reproducteur entretient de multiples relations avec son environnement interne (les neurotransmetteurs, le cortisol, la leptine, la mélatonine, etc.) et externe (les rythmes biologiques d'éveil et de sommeil, la lumière, le stress, l'exercice, l'alimentation), qui module sans cesse la sécrétion des hormones responsables de la reproduction.

Dans notre sagesse, nous devons donc tenter de reproduire le plus fidèlement possible la physiologie normale connue, et continuer d'essayer de percer les secrets des mécanismes régulateurs de l'ovulation.

L'ovulation normale chez la femme relève de l'activité combinée et intégrée de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. L'hypothalamus sécrète la **LH-RH** (gonadolibérine), qui agit sur l'hypophyse pour stimuler la sécrétion de deux hormones : la **FSH** (hormone folliculostimulante) et la **LH** (hormone lutéinisante). La FSH stimule la croissance des follicules ovariens, et la LH déclenche l'ovulation. Les hormones sécrétées par les ovaires (**œs-**

La D^{re} Hélène Lavoie, interniste et endocrinologue, est consultante en endocrinologie de la reproduction chez PROCREA services cliniques inc. Elle est aussi professeure adjointe de clinique au centre hospitalier de l'Université de Montréal (pavillon Saint-Luc), à Montréal.

Déclenchement de l'ovulation avec la pompe pulsatile à LH-RH

par *Hélène Lavoie*

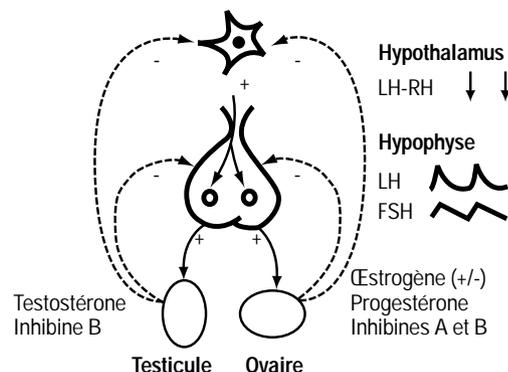
trogènes, progestérone et inhibines) produisent des phénomènes de rétroaction négative et positive au cerveau, contrôlant ainsi les quantités de LH et de FSH endogènes nécessaires au développement d'un seul follicule dominant à chaque cycle menstruel. L'utilisation de la LH-RH préserve tous ces précieux mécanismes de rétroaction, ce qui permet d'éviter l'hyperstimulation et les grossesses multiples, qui demeurent des complications majeures de la prise de LH et de FSH exogènes (hMG, hCG, etc.). La LH-RH peut également être utilisée pour stimuler la spermatogenèse des hommes ayant une déficience en LH-RH (déficit congénital ou acquis idiopathique, syndrome de Kallmann, ou par atteinte hypothalamo-hypophysaire) et corriger ainsi leur infertilité (*figure 1*).

Plusieurs des femmes qui consultent pour un problème de fertilité n'ovulent pas et, chez la plupart d'entre

elles, la sécrétion de LH-RH est anormale ou absente. La LH-RH est maintenant fabriquée de façon synthétique en laboratoire, ce qui permet de l'administrer aux femmes ayant des problèmes de sécrétion de la LH-RH. Cette dernière est sécrétée lors du cycle menstruel normal de façon pulsatile à toutes les une à quatre heures, selon un horaire bien précis. L'hypophyse ne sécrètera pas de LH et de FSH si elle n'a pas la stimulation pulsatile appropriée de LH-RH (*figure 2*). C'est pourquoi nous administrons la LH-RH à l'aide d'une pompe à perfusion programmable, de façon à éviter les injections multiples.

Cette pompe injecte une dose précise de LH-RH, calculée selon le poids de la patiente, en bolus d'une minute selon une fréquence prédéterminée. Les résultats obtenus chez les patientes pour qui cette thérapie est indiquée sont excellents¹, car un cycle ovulatoire

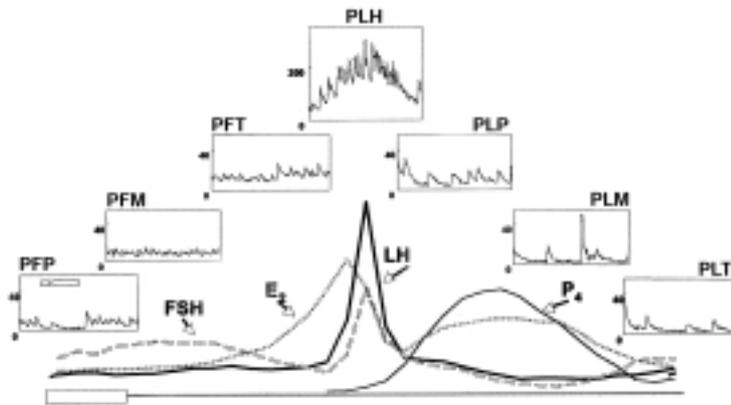
Figure 1



Les axes reproducteurs féminin et masculin sont sous le contrôle de la LH-RH sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus. La mesure de la LH est un excellent marqueur de l'activité de la LH-RH.

Figure 2

Le cycle menstruel normal



Le cycle menstruel normal représenté avec les différentes fréquences de sécrétion de la LH-RH mesurées par la LH prélevée toutes les 10 minutes pendant 24 heures à diverses phases du cycle. PFP, PFM, PFT : phase folliculaire précoce, moyenne et tardive. PLH : pic de LH. PLP, PLM, PLT : phase lutéale précoce, moyenne et tardive.

parfaitement normal (95 % des cycles) est reproduit, avec un potentiel de fertilité également normal (30 % de grossesses par cycle ovulatoire, 94 % de grossesses après six mois d'utilisation). La voie d'administration intraveineuse est légèrement plus efficace que la voie sous-cutanée, et elle permet en outre

de donner des doses quatre fois plus petites de médicament. Cependant, cette voie d'administration exige une surveillance plus étroite à cause des risques de thrombophlébite superficielle. Aucun cas d'infection systémique n'a été signalé avec un suivi approprié².

Tableau I

Aménorrhée hypothalamique

- Aménorrhée secondaire depuis > 6 mois
- ou
- Aménorrhée primaire avec développement mammaire spontané
- Taux de LH et de FSH « normaux » ou bas
- Absence d'exercice intensif
- Absence d'hirsutisme
- Taux de TSH (hormone thyroïdienne) et de PRL (prolactine) normaux

Le diagnostic de l'aménorrhée hypothalamique est un diagnostic d'exclusion. Le résultat d'une imagerie de l'axe hypothalamo-hypophysaire doit être normal, ainsi que celui d'un test de la réserve hypophysaire hormonale (test combiné à la LH-RH, au TRH et hypoglycémie insulémique par voie intraveineuse). Le syndrome des ovaires polykystiques, les dysthyroïdies et l'hyperprolactinémie doivent également être exclus.

Le déclenchement de l'ovulation avec la pompe pulsatile à LH-RH est indiqué pour des patientes présentant une déficience congénitale (**hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique**) ou acquise en LH-RH. La déficience congénitale en LH-RH résulte d'un défaut de migration des neurones LH-RH à partir de la placode nasale lors de l'embryogenèse. Celle-ci peut être sporadique ou familiale (transmission liée à l'X, autosomique dominante ou récessive) et peut s'accompagner d'anosmie (**syndrome de Kallmann**).

La déficience acquise en LH-RH peut être idiopathique ou secondaire d'une chirurgie et (ou) d'une radiothérapie au niveau hypothalamo-hypophysaire³. La présence de cellules gonadotropes intactes malgré une atteinte hypophysaire peut être révélée par un test de stimulation à la LH-RH par voie intraveineuse, qui montrera alors une augmentation appropriée de la LH et de la FSH. Ce test constitue par conséquent un préalable à l'utilisation de la LH-RH pour déclencher l'ovulation. Une perte de poids, même minime, associée à un entraînement physique régulier et au stress de la vie de tous les jours peut suffire à provoquer une diminution de la sécrétion de LH-RH (**aménorrhée hypothalamique**) (tableau I) qui ne sera pas toujours réversible malgré la correction du facteur déclenchant. De plus, il est parfois aussi difficile pour une femme de prendre du poids que d'essayer d'en perdre, et un gain pondéral ne garantit pas le retour d'une ovulation normale.

Une sécrétion anormale de LH-RH (fréquence trop élevée) entraînant une sécrétion excessive de LH par rapport à la FSH est en partie responsable du **syndrome des ovaires polykystiques**.

De plus, l'administration de LH et de FSH exogènes pour traiter ce syndrome s'accompagne d'un risque augmenté d'hyperstimulation ovarienne. Dans ces cas, l'utilisation de la pompe à LH-RH diminue les risques d'hyperstimulation⁴. Malheureusement, les taux d'ovulation (40 à 60 %) et de grossesses subséquentes sont inférieurs à ceux des patientes ayant une déficience en LH-RH. L'utilisation d'agonistes de la LH-RH inhibant la sécrétion excessive de LH-RH endogène avant de commencer une stimulation avec de la LH-RH exogène améliore les taux d'ovulation (80 %). À l'heure actuelle, d'autres avenues thérapeutiques plus simples gagnent en popularité, car on a découvert qu'une résistance à l'insuline serait responsable en partie de l'hyperandrogénisme, ce qui permet d'utiliser la metformine comme déclencheur de l'ovulation (voir la chronique du numéro de juillet, qui portera sur ce sujet).

LE DÉCLENCHEMENT de l'ovulation avec la pompe à LH-RH constitue un exemple raffiné de reproduction de la physiologie normale, et ses avantages par rapport à l'utilisation de LH et de FSH exogènes sont nombreux :

comme la stimulation de la LH et de la FSH endogènes préserve les mécanismes de rétroaction, les risques d'hyperstimulation et de grossesses multiples sont réduits. Par conséquent, le suivi est allégé, le traitement est plus sécuritaire, et les coûts sont moindres. □

Bibliographie

1. Martin KA, Santoro NE, Hall JE, Filicori M, Wierman M, Crowley WF Jr. Management of ovulatory disorders with pulsative gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1081A-1081G.
2. Hopkins CC, Hall JE, Santoro NE, Martin KA, Filicori M, Crowley WF Jr. Closed intravenous administration of gonadotropin-releasing hormone: safety of extended peripheral intravenous catheterization. *Instruments and Methods* 1989 ; 74 (2) : 267-70.
3. Hall JE, Martin KA, Whitney HA, Landy H, Crowley WF Jr. Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone in long term survivors of cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1166-72.
4. Filicori M, Flamigni C, Campaniello E, et al. Polycystic ovary syndrome: abnormalities and management with pulsatile gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing analogs. *J Obstet Gynecol* 1990 ; 163 : 1737-42.

*Pour vous guider
vers les ressources appropriées.*



S A N S F R A I S
1 8 0 0 2 6 5 - 2 6 2 6

SANS FRAIS
1 8 0 0 2 6 5 - 2 6 2 6

Montréal et les environs
5 2 7 - 2 6 2 6

Nous sommes là pour vous aider...

FMOQ - Formation continue L'endocrinologie

7 et 8 février 2002, Hôtel Radisson Gouverneurs, Québec
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499

