UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2009 N° 170

THESE

Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Neurologie

Par

Michel, Laure

Née le 05/12/1981 à Amiens

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2009

Etude du retentissement des stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de fécondations in vitro chez 28 patientes atteintes de sclérose en plaques

Président :
Monsieur le Professeur **Derkinderen Pascal**

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur **Laplaud David-Axel**

Introduction

1- La Sclérose en Plaques : Généralités

1.1 Définitions

La première description clinique d'un cas de sclérose en plaques a été retrouvée dans le journal intime de Sir Auguste D'Este, petit fils du Roi Georges III. Il rapporte en effet très précisément en 1822 sa première poussée clinique : une névrite optique rétro bulbaire bilatérale. Plus de 10 ans après, Sir Robert Carswell et Jean Cruveilhier, neuropathologistes de talent, rapportèrent les premières descriptions anatomopathologiques de la maladie.
Depuis, presque 200 ans se sont écoulés, et malgré de considérables progrès dans l'approche diagnostique et thérapeutique, la physiopathologie de cette maladie reste encore énigmatique.
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante touchant le système nerveux central (SNC). Une personne sur 1000 en France est touchée par cette pathologie, les symptômes débutant habituellement entre 20 et 40 ans, les femmes étant trois fois plus touchées que les hommes. Cette maladie est considérée actuellement comme une pathologie auto-immune et se caractérise par l'apparition de lésions démyélinisantes au sein de la substance blanche du SNC. Cette démyélinisation est à l'origine de la formation de blocs de conduction responsables d'une altération de la transmission de l'influx nerveux, et peut quand elle se chronicise entraîner une dégénérescence axonale. Les symptômes, très variés, causés par ces troubles de la conduction nerveuse correspondent en règle générale à des pertes de fonctions motrices, sensitives, visuelles voire cognitives. Le diagnostic peut être établi si le patient présente les critères de dissémination temporelle et spatiale représentés par les critères de McDonald de (McDonald, Compston et al. 2001; Lublin 2005; Polman, Reingold et al. 2005) (Annexe 1). Actuellement aucun test biologique, ou radiologique ne permet de confirmer de façon certaine le diagnostic. Celui-ci repose sur un ensemble d'arguments cliniques et radiologiques et sur l'évolution.

1.2 Variétés pathologiques

1.2.1 La sclérose en plaques de forme rémittente

La forme rémittente représente 85% des cas en début de maladie. Cette forme se caractérise par la survenue répétée de poussées suivie de rémissions (Figure 1) (Lublin and Reingold 1996). Ces poussées sont caractérisées par la survenue de nouveaux signes neurologiques ou par l'aggravation de signes neurologiques préexistants pendant une durée supérieure à 24 heures en l'absence de fièvre. Les poussées sont le reflet de lésions focales aigues au sein du parenchyme cérébral.

1.2.2 La sclérose en plaques de forme secondairement progressive

Les formes rémittentes de SEP sont suivies d'une évolution vers une forme secondairement progressive pour 50% des malades en 15 ans et 90% des malades en 25 ans (Confavreux, Vukusic et al. 2000). Le début de la forme progressive se caractérise par l'aggravation progressive de symptômes sur une période d'au moins 6 mois, avec ou sans poussées surajoutées (Figure 1). Une fois que la progression a débuté, son évolution est en général continue.

1.2.3 La sclérose en plaques de forme progressive primaire

La forme progressive primaire touche environ 15% des patients, et débute habituellement plus tardivement. Elle associe une progression permanente et lente des symptômes sur laquelle peuvent ou non se superposer des poussées (Figure 1).

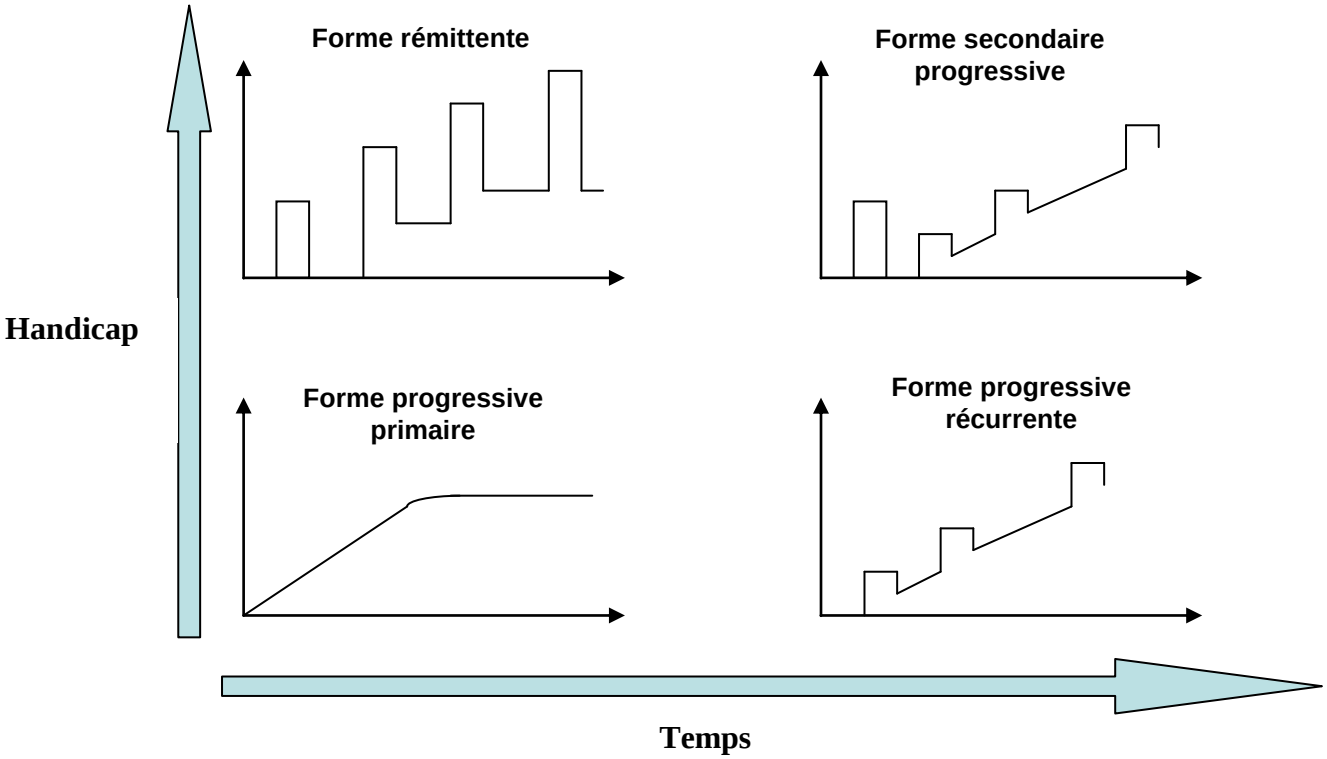


Figure 1 : Les différentes évolutions au cours du temps du handicap pour les quatre formes de sclérose en plaques

1.3 Epidémiologie et Etiologie

La distribution de la sclérose en plaques est très hétérogène, que ce soit entre pays mais également d'une région à l'autre. Cette hétérogénéité semble être corrélée à la latitude, avec un gradient croissant sud-nord dans l'hémisphère nord. Les prévalences les plus élevées se retrouvent ainsi en Europe du Nord (de 145 à 193/100 000 en Ecosse, 132/100 000 à Oslo en Norvège), et en Amérique du Nord (jusqu'à 196/100 000 à Barrhead au Canada) (Rosati 2001). Cependant, la comparaison des prévalences est rendue difficile par les différences de méthodologies utilisées, de plus, il semblerait exister une tendance à l'augmentation d'incidence et de prévalence de la maladie probablement en partie lié à une meilleure reconnaissance de la maladie. Au sein de ce gradient, la France apparaît comme une zone de prévalence moyenne à élevée avec une moyenne de 65/100 000 (Kurtzke and Delasnerie-Laupretre 1996; Vukusic, Van Bockstael et al. 2007).

Cette hétérogénéité géographique semble être lié en partie à des facteurs génétiques puissants : ainsi la rareté de la maladie chez les Chinois, les Japonais, les noirs Africains et les Amérindiens, ainsi que l'incidence élevée chez les Sardaigniens ou les Palestiniens indiquent clairement qu'il existe des susceptibilités différentes d'une ethnie à l'autre, et qui permettent d'expliquer en partie les disparités géographiques. Ainsi, l'étude de jumeaux monozygotes montre une concordance de 30 à 40 % pour la maladie contre 5 % pour les jumeaux dizygotes (risque comparable à celui d'un apparenté au 1er degré d'un patient SEP) (Chataway, Feakes et al. 1998). Cette prédisposition génétique associée à la maladie a conduit à une recherche intense de gènes de susceptibilité : Ainsi de nombreuses études de génétiques ont validé l'association entre la sclérose en plaques et les variants polymorphiques du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), et plus particulièrement l'allèle HLA-DRB1∗1501 qui apparaît de manière consensuelle comme gène de susceptibilité (Olerup, Olsson et al. 1995; Haines, Terwedow et al. 1998; Oksenberg and Hauser 2005). Dernièrement, une étude de déséquilibre de liaison réalisée sur 931 familles de patients et 2431 sujets contrôles a permis d'identifier les allèles des chaînes α des récepteurs de l'Il2 et de l'Il7 (en plus du locus du CMH) comme gènes de susceptibilités pour la sclérose en plaques (Hafler, Compston et al. 2007). Actuellement, les gènes les plus fortement associées à la SEP concernent des molécules du système immunitaire.

Cependant, malgré ces influences génétiques, l'environnement et son expression en terme de gradient ne peut être ignoré : en Australie, les communautés d'origine anglo-saxonne ayant

immigrés voient leur risque de développer la SEP diminuer de moitié, suggérant que les facteurs environnementaux peuvent modifier le risque de développer la maladie (Compston 1990). Les différentes études de migration de zone de prévalence élevée à zone de basse prévalence ont montré que le transfert de risque dépendait de l'âge de départ : ainsi, ceux qui migrent après l'âge de 15 ans conservent le risque de la région d'origine alors que ceux qui migrent avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque de la région d'arrivée, comme si un événement décisif se produisait durant le début de l'adolescence (plusieurs années avant le début clinique de la maladie) (Alter, Leibowitz et al. 1966; Hammond, English et al. 2000; Kurtzke and Heltberg 2001). Le cas des îles Féroë plaide aussi pour une origine environnementale (facteur transmissible) : en effet, c'est à l'occasion de l'occupation de ces îles par des troupes britanniques durant la seconde guerre mondiale, qu'une épidémie de cas de SEP (21 cas) s'est développée suivie dans les années suivantes par 3 autres épidémies (Kurtzke and Hyllested 1987). Plusieurs facteurs de risque environnementaux ont été étudiés, incluant les infections, les vaccinations, le climat et les expositions à des toxines, les résultats sont parfois contradictoires. De nombreuses équipes se sont ainsi intéressées à l'association Epstein Barr Virus (EBV) et SEP : la présence quasi constante d'anticorps anti EBV chez les patients atteints de SEP, et les signes de réactivation de ce virus chez les patients sont des preuves indirectes du rôle probable de ce facteur infectieux dans la pathogénie de la SEP (Salvetti, Giovannoni et al. 2009). Plus récemment, des lymphocytes B infectés par EBV ont été mis en évidence dans le cerveau de patients, et des signes de réactivation virale retrouvés au sein des lésions aigues (Serafini, Rosicarelli et al. 2007). Le climat a été également impliqué dans la physiopathologie de la SEP : en effet, les variations géographiques de la maladie semblent indiquer que l'exposition au soleil serait un facteur protecteur de la maladie, grâce à la production de vitamine D induite par les ultras violets. Ainsi des taux sériques élevés d'hydroxyvitamine D seraient corrélés à un risque réduit de développer une SEP par l'intermédiaire de leurs fonctions immunosuppressives (Munger, Levin et al. 2006; Raghuwanshi, Joshi et al. 2008).

Aucun agent potentiel ne peut de toute façon à lui seul être incriminé, le concours de plusieurs facteurs semble être une cause possible du déclenchement de la maladie (Marrie 2004; Giovannoni and Ebers 2007).

L'explication des variations géographiques de la prévalence et de l'incidence de la sclérose en plaques reste encore mal comprise mais il apparaît clairement que les facteurs environnementaux et génétiques ne peuvent être dissociés.

2- Immunologie de la sclérose en plaques

2.1 Les modèles animaux

Plusieurs modèles de maladie démyélinisante ont pu être obtenus chez l'animal : soit par injection de virus, soit par injection d'autoantigènes de la myéline ou de lymphocytes réactifs contre ces autoantigènes.

Ainsi, le virus murin de l'hépatite peut induire une démyélinisation du SNC chez le rat et la souris, après injection directe intracérébrale du virus. Le virus de Theiler, pathogène naturel de la souris, peut de même induire une démyélinisation chronique et progressive chez des souches sensibles (SLJ), absentes des souches de souris résistantes (B6), introduisant donc le concept de prédisposition génétique. Ces modèles animaux ont l'intérêt de démontrer qu'une infection virale peut être un élément déclenchant une cascade auto-immune ayant pour cible les oligodendrocytes. Cependant, ils ne constituent pas en soit de bons modèles de la maladie : que ce soit par la symptomatologie présentée ou par l'évolution.

Les modèles d'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) sont induits chez les rongeurs et les singes par injection d'auto-antigènes de la myéline avec de l'adjuvant de Freund ou de la toxine pertussis (EAE « active »), ou par injection passive de cellules T, spécifiques de ces auto antigènes, extraites d'animaux immunisés (EAE « passive »). Le premier modèle a été crée chez le singe par Thomas Rivers en 1933. Depuis, de nombreux modèles ont été développés : chez la souris, le rat, le mouton, le chien et de nombreuses autres espèces (Baxter 2007). Mais à ce jour, aucun des modèles d'EAE ne mime à lui seul toutes les caractéristiques de la sclérose en plaques. Selon les souches animales, le mode d'induction, l'encéphamomyélite présente une démyélinisation, une symptomatologie et une évolution très variables. Cependant, malgré les nombreuses imperfections de ces modèles, ils permettent depuis maintenant 76 ans, de décrypter certains mécanismes cellulaires lésionnels de l'auto-immunité et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques chez l'homme (Acétate de Glatiramère, Mitoxantrone et Natalizumab).

2.2 Physiopathologie humaine et Immunologie

2.2.1 Les différentes lésions (Figure 2)

Les lésions des patients atteints de SEP apparaissent très hétérogènes entre les individus. Les études de tissus humains sur des cas d'autopsies et de biopsies ont permis de décrire quatre types de lésions impliquant des processus pathologiques différents (Lucchinetti, Bruck et al. 1996; Lucchinetti, Bruck et al. 1999; Lucchinetti, Bruck et al. 2000).

Le type I est caractérisé par une démyélinisation et la présence de facteurs produits par les macrophages : le TNFα, des protéinases, et des espèces oxygénées réactives intermédiaires. Dans le type II sont présents des immunoglobulines et des molécules du complément. Le type III montre une perte précoce de la glycoprotéine associée à la myéline (MAG) et l'absence de remyélinisation, qui semble indiquer un dysfonctionnement des oligodendrocytes. L'apoptose des oligodendrocytes avec fragmentation de l'ADN caractérise le type IV.

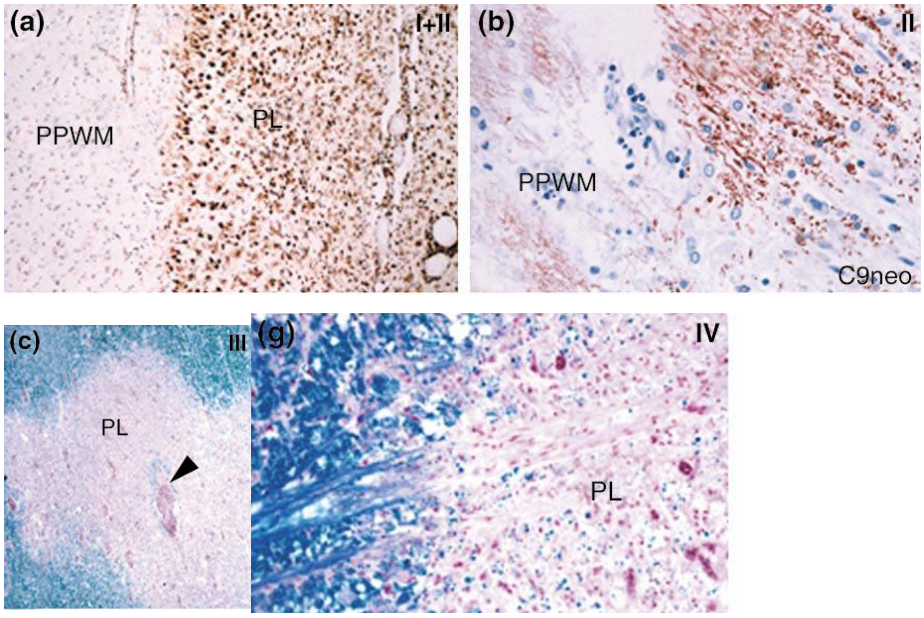


Figure 2 : Histologies des quatre types de lésions chez les patients SEP (Lassmann, Bruck et al. 2001): (a)Plaque active (PL) de type I et II contenant des macrophages et des microglies (anticorps anti CD68). (b) Plaque active de type II présentant un dépôt de complément C9 (marquage marron). (c) Plaque active de type III, la myéline est marqué au bleu de Luxol, la flèche indique un vaisseau sanguin. (g) Plaque active de type IV : la plaque contient des macrophages contenant des débris de myéline (colorés par le bleu de Luxol).

2.2.2 **Les différentes étapes de la cascade auto-immune** (Figure 3)

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune se développant chez les jeunes adultes ayant une prédisposition génétique. Le déclenchement de la maladie semble dépendre de facteurs environnementaux dont les infections virales. Celles-ci, par un phénomène de mimétisme moléculaire (Homologie peptidique existant entre les molécules du virus et celles de l'hôte), entraineraient l'activation et la différentiation de cellules $CD4^+$ autoréactives et leur extravasation à travers la barrière hémato encéphalique (BHE). Les lésions myéliniques seraient ensuité médiées par d'autres composants du système immunitaire (complément, LB, $LCD8^+$ et système inné).

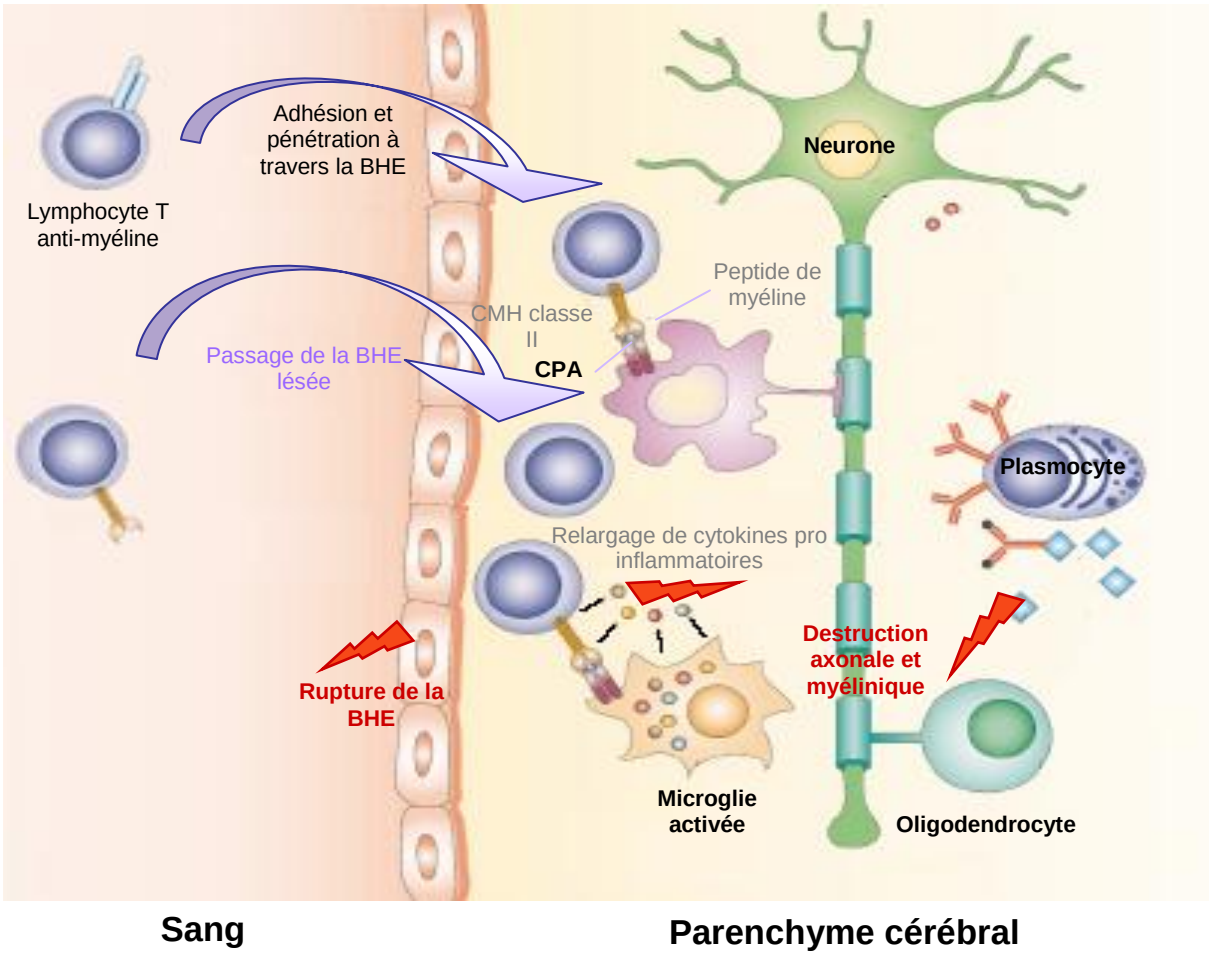


Figure 3 : Les différentes étapes de la cascade auto-immune

2.2.3 Les Lymphocytes T $CD4^+$

La sclérose en plaques a longtemps été considérée comme une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes $CD4^+$ de type Th1. En effet, plusieurs arguments portant sur l'induction et la perpétuation de la maladie mettent en avant le rôle de ces lymphocytes $CD4^+$:

- Ces cellules sont en effet retrouvées de manière abondante au sein des lésions aigues de SEP.
- La prédisposition génétique existant dans cette maladie est essentiellement portée par les molécules HLA-DR et HLA-DQ.
- Les souris humanisées transgéniques exprimant les molécules HLA-DR et des TCR spécifiques de la MBP de patients atteints de la maladie développent l'EAE de manière spontanée (Madsen, Andersson et al. 1999; Quandt, Baig et al. 2004).
- Enfin, un essai thérapeutique avec un ligand peptidique altéré de la MBP induit la différenciation de cellules $CD4^+$ autoréactives et l'exacerbation de la maladie (Sospedra and Martin 2005).

2.2.4 Les Lymphocytes T $CD8^+$

La recherche ces dernières années s'est focalisée sur ces cellules $CD4^+$. Or on sait maintenant que les lymphocytes $CD8^+$ ont probablement un rôle majeur au sein du processus lésionnel en lui-même : en effet, ces cellules sont retrouvées de manière nettement majoritaire au sein des lésions aigues de SEP, et à plusieurs reprises, des expansions oligoclonales de lymphocytes $CD8^+$ ont été mis en évidence au sein des lésions aigues, chroniques, dans la substance blanche d'apparence normale et dans le sang de patients SEP (Babbe, Roers et al. 2000; Laplaud, Ruiz et al. 2004; Junker, Ivanidze et al. 2007). On sait également maintenant que les neurones peuvent exprimer le CMH I et peuvent être directement lysés par les cellules $CD8^+$ par un mécanisme Fas/Fas L (Neumann, Medana et al. 2002).

Toutes ces données laissent peu de doute quant au rôle majeur joué par les lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$, qui semblent ainsi intervenir à des niveaux différents de la cascade immunitaire (comme déclencheurs pour les LT $CD4^+$ et comme effecteurs pour les LT $CD8^+$).

2.2.5 Les Lymphocytes B

L'observation d'une sécrétion intrathécale d'Igs chez les patients atteints de SEP a été la première évidence suggérant un rôle possible des lymphocytes B et des anticorps dans la physiopathologie de la maladie (Kabat, Freedman et al. 1950).

Les lymphocytes B ne peuvent traverser la BHM qu'en situation inflammatoire. L'activation de ces cellules B se produit grâce à la stimulation par un antigène du soi ou étranger par un phénomène d'activation « Bystander » (Activation de LB spécifiques pour un antigène X dirigée contre un autre antigène) ou par une stimulation par un superantigène. Les LB et les anticorps qu'elles produisent peuvent contribuer à la physiopathologie de la maladie de plusieurs manières :

- Les LB peuvent servir de Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) pour les LT autoréactifs. Ce mécanisme éventuel est supporté par le fait qu'il existe des épitopes communs à ces 2 groupes de cellules (Wucherpfennig, Catz et al. 1997).
- Les LB servent de costimulation aux cellules T autoréactives et peuvent permettre le recrutement de ces cellules vers le SNC.
- Leur rôle passe également et surtout par la production d'anticorps dirigés contre des peptides de la myéline, avec destruction de celle-ci par : opsonisation et phagocytose, ou activation du complément (Sospedra and Martin 2005).

2.2.6 Le Système immunitaire inné

Bien que le principal rôle du système immunitaire inné soit la protection du soi et le maintien de l'homéostasie, il peut, dans certaines circonstances, contribuer à l'enclenchement et au maintien de la cascade auto-immune :

- Ainsi : les TLR (Toll Like Receptors) situés entre autres sur les cellules dendritiques peuvent inhiber les effets des cellules régulatrices $CD4^{+}CD25^{+}$ sur les LT effecteurs (Pasare and Medzhitov 2003). On sait également que ces récepteurs responsables des signaux de danger pourraient être à l'origine d'une rupture de la tolérance périphérique an activant des LT autoréactifs, entre autre lors d'infections virales.

- Les cellules mastocytaires, elles même, ont été retrouvées à plusieurs reprises, en quantité élevée au sein des lésions de SEP (Kruger 2001). Ses médiateurs (Histamine et Tryptase) sont également augmentés dans le LCR des patients. Ses cellules et leurs médiateurs pourraient agir dans cette maladie en augmentant la perméabilité de la BHM et en facilitant l'extravasation des leucocytes, mais également en participant activement à la destruction des oligodendrocytes (Sospedra and Martin 2005). Il est intéressant de noter que les mastocytes expriment des récepteurs aux estrogènes.
- Les macrophages et la lignée granulocytaire sont équipés pour produire des dérivés oxygénés hautement toxiques. L'enzyme capable de générer du NO : la iNOS a été retrouvé dans les lésions de SEP. Même si son rôle actuellement reste peu clair, elle participe probablement aux lésions.
- Les cellules NK (Natural Killer) aux propriétés immunorégulatrices, sont significativement diminuées dans le sang périphérique, le LCR et les lésions des patients SEP (Weber, Buurman et al. 1987).

D'autres populations cellulaires (Cellules NKT, LT γδ, Complément..) interviennent probablement également dans tous ces mécanismes complexes d'autoimmunité.

3- Généralités sur les hormones sexuelles et cycle hormonal de la femme

Les renseignements décrits ci-dessous ont pu être établis en partie à l'aide du site www.gyneweb.fr

3.1 Les Hormones sexuelles :

3.1.1 Les hormones polypeptidiques : la Gonadoréline

Certains neurones hypothalamiques situés dans le noyau arqué secrètent un décapeptide, la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) encore appelé GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone ou Gonadoréline). Ce neurosécrétat chemine le long de l'axone neuronal et se déverse dans le système porte hypothalamo hypophysaire où il atteint alors ses récepteurs situés sur les cellules gonadotropes de l'antehypophyse.

La sécrétion de gonadoréline est pulsatile, et tient sous son contrôle la sécrétion pulsatile de FSH et de LH.

Elle exerce ses effets sur les cellules gonadotropes par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. La liaison de la gonadoréline à ses récepteurs entraîne l'ouverture de canaux calciques, le calcium se fixe alors sur son récepteur intra cellulaire (Calmoduline) et provoque l'exocytose des grains de sécrétion contenant FSH et LH. Il entraîne également une activation de la transcription des gènes des sous unités des gonadotrophines.

La régulation des récepteurs à la gonadoréline est dominée par le principe de désensibilisation : après l'effet stimulateur initial, la poursuite de l'administration de gonadoréline entraîne une régulation négative des sites récepteurs s'accompagnant d'une désensibilisation de la réponse biologique. Ainsi, pour être efficace de facon régulière, l'administration de GnRH doit être pulsatile pour éviter ce phénomène de désensibilisation.

3.1.2 Les Hormones protéiques :

a. FSH et LH :

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH) sont les gonadostimulines, hormones glycoprotéiques sécrétés par les cellules gonadotropes de l'antehypophyse.

Chacune des deux hormones est constituée de deux sous unités (alpha : commune et béta : spécifique). Il existe un polymorphisme des gonadotrophines circulantes. Les hormones FSH et LH peuvent être séparées en plusieurs isohormones d'activité biologique différente. Cette hétérogénéité, ainsi que l'activité biologique des différentes formes semblent varier au cours de la vie génitale et sans doute aussi au cours du cycle menstruel.

L'action cellulaire de FSH et de LH s'effectue selon le schéma classique de Sutherland : après liaison avec son récepteur spécifique, l'hormone active le système enzymatique adénylcyclase. L'action de chacune des gonadotrophines dépend essentiellement de la cellule concernée mais également du degré de différenciation du follicule (cf 3.2 Cycle hormonal de la femme).

b. L'Hormone Chorionique Gonadotrope :

L'Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG) est également une hormone glycoprotéique. Elle est sécrétée par le trophoblaste embryonnaire dès son implantation (6è jour postovulatoire) et agit sur le corps jaune à l'état fonctionnel et le transforme en corps gestatif.

L'HCG est également sécrétée en quantités minimes par des cellules de l'antehypophyse, sous l'action de la LHRH hypothalamique, mais cette sécrétion ne semble pas avoir d'effets biologiques significatifs.

3.1.3 Les hormones stéroïdiennes

a. Les Estrogènes

Physiologiquement, le 17 beta estradiol représente l'estrogène exclusivement sécrété chez la femme.

<u>Le 17 Beta Estradiol</u>

Le 17 béta estradiol est un dérivé naturel du métabolisme du cholestérol. Il se trouve au niveau plasmatique sous forme presque totalement liée aux protéines porteuses de stéroïdes. La fraction libre, qui ne représente que 1% de l'estradiol circulant, est la seule impliquée dans l'effet hormonal cellulaire et se régénère à partir de la fraction liée aux protéines au fur et à mesure de sa consommation.
Le 17 béta estradiol agit sur l'endomètre par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules glandulaires et du stroma. Le 17 beta estradiol peut également être transformé de manière réversible au niveau de sa cellule cible en estrone, biologiquement moins active. L'estrone peut à son tour être transformée par l'estrone sulfotransférase en sulfate d'estrone, susceptible de constituer une réserve d'estrogène intracellulaire.

Ses fonctions et effets impliquent entre autres :

- Développement de l'endomètre jusqu'à l'épaisseur compatible avec la grossesse et aux règles.
- Apport de lipides aux seins, hanches et cuisses lors de la puberté.
- Aide à la croissance par accélération de la maturation osseuse et clôture des épiphyses.
- Développement et maintien de l'épaisseur de la muqueuse et des sécrétions vaginales.
- Action de rétroaction au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus.

L'estradiol apparaît donc surtout comme l'hormone de la prolifération et de la croissance cellulaire. Il provoque et augmente parallèlement à celle de son propre récepteur la synthèse du récepteur à la progestérone.

L'Estriol :

L'estriol représente exclusivement un métabolite de l'estrone et de l'estradiol. Son activité estrogénique est 100 fois plus faible que celle de l'estradiol. Il présente une affinité modérée pour le récepteur estrogénique. Il est l'exemple même du stéroïde à la fois antiestrogénique et estrogénique : s'associant au récepteur estrogénique presque aussi vite que l'estradiol, il peut entraver l'action de ce dernier.

L'Estrone :

L'estrone est très peu sécrétée par l'ovaire ; elle est essentiellement produite par le métabolisme périphérique de l'estradiol, notamment au niveau du tissu graisseux et du foie.
Son action estrogénique est trois fois plus faible que celle du béta estradiol.

Le Sulfate d'Estrone :

Le sulfate d'estrone constitue le plus important des estrogènes circulants, puisque sa concentration est en moyenne 8 fois supérieure à celle de l'estradiol. L'origine du sulfate d'estrone est en quasi totalité métabolique car il provient de la conversion périphérique de l'estradiol et de l'estrone. Ce sulfate d'estrone est très lentement épuré du plasma, cette faible élimination explique qu'il se retrouve en quelque sorte piégé dans la circulation. Il représente probablement une réserve d'estrogènes circulants susceptibles d'être transformés en estrogènes actifs dans les tissus cibles. En effet il est hydrolysé par l'estrone sulfatase de la membrane plasmatique et entre dans la cellule sous forme d'estrone. Là sous l'action de la 17 bétahydroxystéroidéshydrogénase, l'estrone est transformé en estradiol.

b. La Progestérone

L'hormone physiologique progestative essentielle est représentée par la progestérone. La progestérone parvient aux tissus cibles en tant que telle car il n'existe pas de forme conjuguée circulante ; elle se trouve dans le plasma sous deux formes : la forme libre (1.3%) qui est la

seule forme active, et la forme liée qui se lie à l'albumine, la transcortine et la sHBG (sex Hormon Binding Globulin).

Comme pour les estrogènes, l'action cellulaire de la progestérone s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques nucléaires. C'est l'estradiol, qui parallèlement à celle de son propre récepteur, induit la synthèse et la multiplication des récepteurs à la progestérone dans les cellules glandulaires et stromales ; ces récepteurs sont à leur maximum en phase pré ovulatoire immédiate.

L'apparition de progestérone circulante, dès l'ovulation, entraîne un arrêt du développement puis une involution des récepteurs à la progestérone et aussi aux estrogènes (Down regulation), partiellement responsables des effets anti estrogènes de la progestérone.

L'action de la progestérone se manifeste essentiellement par une différenciation cellulaire. Elle détermine la synthèse de nombreuses protéines dont la relaxine et la prolactine endométriales et sans doute d'autres facteurs spécifiquement impliqués dans l'implantation de l'œuf.

c. Les Androgènes

A l'état physiologique, la testostérone circulante est le seul androgène réellement actif biologiquement chez la femme. Un tiers de la testostérone provient de la conversion périphérique d'androgènes ovariens et surrénaliens (Dihydroépiandrostérone et Delta 4 Androstènedione). Chez la femme, les récepteurs aux androgènes sont essentiellement localisés au niveau du bulbe pilosébacé, mais aussi de l'utérus, du sein, de l'ovaire, des muscles squelettiques et du cortex cérébral. La testostérone intervient dans la virilisation (dont la pilosité). Elle joue également un rôle dans le désir sexuel, la protection contre l'ostéoporose, et la production des cellules sanguines. En moyenne, un homme adulte produit environ 40 à 60 fois plus de testostérone qu'une femme adulte.

3.2 Cycle hormonal de la femme : Figure 4

Le cycle menstruel est réalisé par l'intervention de plusieurs facteurs neurohormonaux qui se reproduisent avec une périodicité régulière. L'ensemble de ces phénomènes est en règle générale silencieux, et la seule manifestation clinique du cycle est l'hémorragie menstruelle qui le termine.

Le cycle menstruel est sous la dépendance de trois régions anatomiques distinctes mais en interconnexions permanentes :

- Le noyau arqué de l'hypothalamus qui agit en fournissant un signal pulsatile à l'origine de la décharge de LHRH (ou GnRH) dans la circulation porte hypophysaire.
- Les cellules gonadotropes de l'hypophyse qui répondent à cette sécrétion en produisant des hormones polypeptidiques : la FSH et la LH, appelées aussi gonadotrophines.
- Les ovaires, qui interagissent en secrétant des hormones stéroïdes : les estrogènes et la progestérone.

L'hypothalamus secrète la LHRH de manière pulsatile : Chez les primates, cette libération se fait toutes les 60 minutes environ. Elle agit alors sur l'hypophyse en activant la libération de FSH et de LH au niveau de l'hypophyse.
Cette sécrétion de LHRH est constamment modulée par des boucles de rétroaction (feedback négatif) :

- longues provenant des ovaires
- mais aussi coutes provenant de l'hypophyse
- et ultracourtes venant de l'hypothalamus lui-même.
- de même, le cortex et l'environnement, par l'intermédiaire de neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline) ont une action sur la fréquence de cette pulsatilité.

On peut distinguer 4 phases dans le cycle menstruel :

La phase folliculaire précoce :

Cette phase s'étend du premier jour des règles à J7, et se caractérise par une élévation progressive de la concentration plasmatique de FSH. Cette élévation va être responsable :

- de la croissance folliculaire
- de la sécrétion d'estradiol (faible car les follicules sont encore petits)
- de la sélection du follicule dominant qui se produit vers le $5^{ème}$ jour.

Avec un décalage de 48 heures apparaît une élévation de la concentration plasmatique de LH qui reste cependant basse jusqu'en milieu de cycle.

Au sein de l'ovaire, le follicule est immature. Lors de son recrutement, il est constitué de cellules de la granulosa enfermées dans une sphère thécale. Les cellules de la granulosa ne possèdent que des récepteurs spécifiques de la FSH alors que les cellules de la thèque ne possèdent que des récepteurs de la LH (théorie bicellulaire).

L'augmentation de la LH stimule la stéroidogenèse de la cellule thécale, et tout particulièrement la transformation de cholestérol en prégnanlone, première étape des réactions qui conduiront à la synthèse des androgènes : delta-4-androstènedione, puis testostérone, et enfin estradiol. Ces stéroïdes sont transférés dans les cellules de la granulosa voisine. Le 17 bêta-estradiol contribue essentiellement au développement et à l'accroissement des cellules de la granulosa. La sécrétion de stéroïdes reste basse en début de phase folliculaire (estradiol, estrone, androstènedione) car il n'y a pas encore d'activité aromatase au niveau des cellules de la granulosa.

La phase folliculaire tardive :

Elle s'étend de J7 au pic pré ovulatoire de LH. Elle se caractérise par une forte augmentation de la production d'estradiol (due à la sécrétion ovarienne).

Au cours de cette période on peut constater une montée faible et lente de LH. La LH est responsable de la production d'androgènes par les cellules de la thèque (capable aussi à un moindre degré de sécréter des estrogènes).

La FSH, elle, a trois actions principales :

- Stimuler la prolifération des cellules de la granulosa et stimuler l'activité aromatase de ces cellules qui transforme les androgènes sécrétés par la thèque en estrogènes. Cette activité est plus élevée dans le follicule dominant destiné à l'ovulation.
- Induire ses propres récepteurs sur les cellules de la granulosa.
- Induire les récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa préalablement exposées à l'estradiol.

L'élévation du taux d'estrogènes sécrétées par les follicules est alors à l'origine d'un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse et donc à une diminution de la sécrétion de FSH. Un autre facteur de freination de la FSH intervient : sécrétée par les cellules de la granulosa : l'inhibine. Cette baisse de la FSH s'accompagne d'une atrésie des petits follicules. A ce moment au sein de l'ovaire, il existe un follicule dominant qui évolue vers le follicule préovulatoire ou de De Graaf.

La phase ovulatoire :

Le pic d'estradiol précède le pic de LH d'environ 24 heures. L'ovulation survient entre 37 et 40 heures après le début de l'élévation de la LH. Il existe au même moment un pic beaucoup moins élevé de FSH qui aurait peut être un rôle dans l'apparition de récepteurs à la LH dans le corps jaune.

Le follicule de De Graaf répond rapidement à ce pic de gonadotrophines par l'achèvement de sa maturation avec une sécrétion massive d'estradiol, puis la rupture folliculaire et l'ovulation. Le follicule après avoir excrété l'ovocyte va évoluer vers un corps jaune. Le processus de différentiation de la cellule de la granulosa est donc terminé, et celle-ci se lutéinise : la production de progestérone s'accroit alors de façon considérable.

La phase lutéale :

Le corps jaune va sécréter les trois types de stéroïdes : progestérone, androgènes, estrogènes. La progestérone est le stéroïde physiologiquement le plus important. Son élévation est maximum six à huit jours après le pic de LH. La FSH et la LH diminuent mais la persistance d'une sécrétion de LH est nécessaire au maintien du corps jaune

Malgré la sécrétion continue de gonadotrophines durant la phase lutéale du cycle, la présence de progestérone permet d'inhiber un développement folliculaire supplémentaire. La durée de vie fonctionnelle du corps jaune est approximativement de 14 jours. Lorsque la sécrétion de progestérone et d'estradiol disparaît avec la lutéolyse : un nouveau cycle peut recommencer et un nouveau follicule peut être sélectionné.

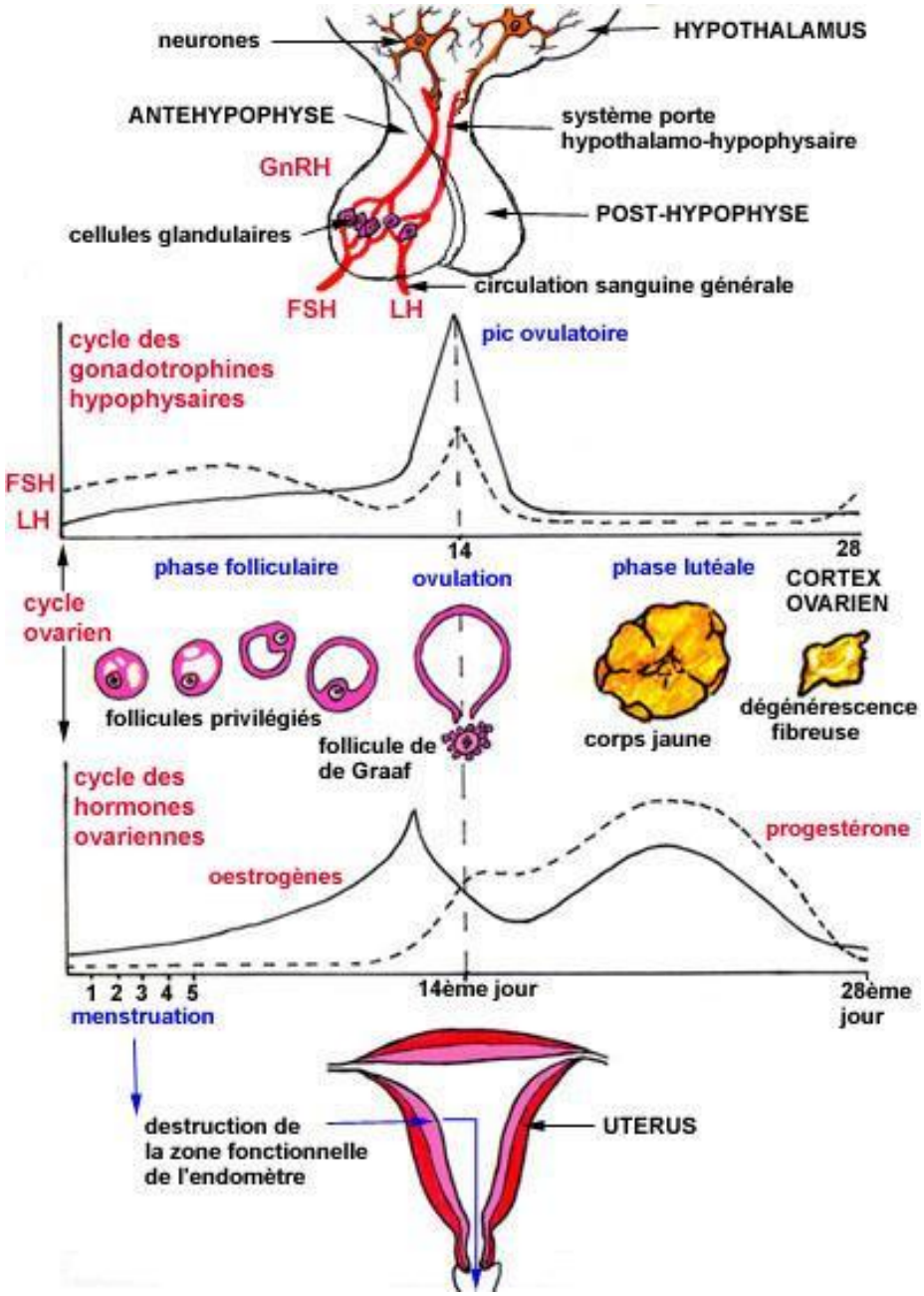


Figure 3 : Variations hormonales, folliculaires, et endométriales durant le cycle menstruel de la femme.

4- Techniques d'Assistance Médicale à la Procréation et molécules utilisées

Les Assistances Médicales à la Procréation (AMP) consistent à reproduire en laboratoire une partie des processus naturels de la fécondation et du développement embryonnaire précoce.

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation incluent en théorie :

- Les inséminations artificielles
- La fécondation in vitro
- L'ICSI (Intra cytoplasmic sperm injection)

Dans la pratique quotidienne, la prise en charge thérapeutique des couples peut débuter par la prescription d'une induction simple de l'ovulation avec des rapports sexuels « programmés ».

4.1 Bilan d'infertilité du couple

Avant d'envisager un traitement, quel qu'il soit, un bilan d'infertilité du couple doit être effectué. Ce bilan comporte :

- Un examen clinique (examen de l'utérus, frottis cervico vaginal, échographie pelvienne).
- Une courbe de température
- Un bilan hormonal féminin
- Des sérologies (Toxoplasmose, Rubéole, Sida , Syphillis, Hépatite B, Hépatite C, Cytomégalovirus, Chlamyhiae)
- Une hystérosalpingographie, afin de s'assurer de la perméabilité des trompes utérines.
- Un test de Hühner (test post coïtal), non systématique. Il est parfois pratiqué en 2ème intention.
- Un examen clinique, des sérologies (Sida, Syphillis, Hépatite B, Hépatite C, Chlamhydiae), un spermogramme, un spermocytoramme, un test de migration survie et une spermoculture pour l'homme.

4.2 Induction de l'ovulation :

La stimulation de l'ovulation est une technique d'assistance médicale à la procréation. Son but est d'induire une ovulation afin de favoriser la rencontre des gamètes en vue d'une grossesse. Son principe repose sur l'administration de médicaments inducteurs de l'ovulation puis sur la programmation des rapports sexuels en période péri ovulatoire. La stimulation de l'ovulation peut être réalisée seule, ou dans d'autres cas, associée à une insémination intra utérine ou à une fécondation in vitro.

4.2.1 Indications :

- Anovulations (d'origine centrale : hypothalamo-hypophysaire, ou d'origine périphérique : comme dans le syndrôme des ovaires polykystiques).
- Dysovulations (ovulations de mauvaise qualité)
- Certains cas d'infertilité inexpliquée

4.2.2 Déroulement :

La stimulation ovarienne a pour objectif de permettre une ovulation à partir d'un seul ou de quelques follicules ovariens (stimulation mono ou pauci folliculaire). Chaque cycle de traitement se compose de plusieurs phases successives :

- un traitement médicamenteux inducteur de l'ovulation est administré habituellement à partir du 2ème ou du 3ème jour du cycle, puis poursuivi pendant quelques jours. Il peut s'agir d'un traitement par comprimés (Citrate de Clomifène) ou d'un traitement par injections sous cutanées (Gonadotrophines).
- Puis s'ensuit le monitorage de l'ovulation associant des dosages hormonaux et des échographies avec surveillance de la croissance folliculaire et de la survenue d'une ovulation. Ce monitorage permet l'adaptation des doses du traitement afin de prévenir le risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples.

- Déclenchement de l'ovulation : Il se fait généralement par une injection d'hCG (Gonadotrophines chorioniques) le soir. Cette injection permet l'obtention d'un ou de plusieurs follicules matures 36 à 40 heures plus tard.
- Un rapport sexuel fécondant doit alors être programmé le lendemain du déclenchement. Un test de Hühner est parfois réalisé 12 heures après le rapport afin d'évaluer la présence ou l'absence de spermatozoïdes dans la glaire cervicale, leur mobilité et leur vitalité. Lorsque plusieurs tests effectués dans de bonnes conditions sont négatifs, une insémination intra utérine est proposée.

Le taux de succès des stimulations de l'ovulation est d'environ 10 à 20% par cycle de traitement. Au bout de 6 tentatives, une grossesse est donc obtenue dans environ 75% des cas.

4.2.3 Molécules utilisées :

- **Les anti-estrogènes :**

Les anti-estrogènes sont des substances qui inhibent spécifiquement les effets estrogéniques dans un tissu cible. Les deux anti-estrogènes disponibles sont le Citrate de Clomifène, et le citrate de Tamoxifène. Ces anti-estrogènes de synthèse sont dérivés du Di-Ethylstilbestrol, analogue structural de l'estradiol.
Le Citrate de Clomifène est essentiellement utilisé comme stimulateur de l'ovulation. Son effet anti-estrogène s'exerce au niveau des neurones récepteurs de stéroïdes hypothalamiques, où il lève l'inhibition exercée par les estrogènes circulants. Cet effet anti-estrogène local a comme conséquence une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines, qui stimulent secondairement la croissance folliculaire et l'ovulation.

Noms des molécules :
- Citrate de clomifène : Clomid®
- Citrate de Tamoxifène : Tamoxifène®, Nolvadex®

- **Les gonadotrophines :**

La stimulation ovarienne en FIV se base essentiellement sur l'administration de FSH à laquelle on peut ajouter éventuellement de la LH

La FSH :

La FSH administrée de manière continue en phase folliculaire simple stimule la croissance folliculaire et la sécrétion d'estradiol par l'ovaire. Il en existe deux formes disponibles : FSH urinaire et FSH recombinante. La FSH urinaire a été la première FSH utilisée en stimulation ovarienne : on l'extrait d'urines de femmes ménopausées. La FSH urinaire présente une activité LH mais avec une spécificité faible et inconstante. Pour pallier ces inconvénients, une méthode de génie génétique a été développée et sont apparues les FSH recombinante (follitropine alpha et follitropine béta).

Ces traitements s'administrent à raison d'une injection quotidienne, à partir des premiers jours du cycle jusqu'au moment du déclenchement.

Noms des molécules :

- FSH urinaire : Fostimon®
- FSH recombinante : Puregon® et GonalF®

La LH :

Son action au cours de la phase folliculaire précoce n'est pas claire à l'heure actuelle. Il ressort néanmoins qu'une certaine quantité de LH est indispensable au développement folliculaire harmonieux. On en administre parfois aux femmes présentant un déficit basique prononcé en LH : en effet, chez ces femmes complètement dépourvues de LH (aménorrhée hypothalamique), l'administration de FSH seule induit une dissociation entre une croissance folliculaire (conservée) et la production d'estradiol par le follicule (absente). Il est donc possible que la qualité de la stimulation puisse bénéficier de quantité de LH mieux ajustée.

Noms des molécules :

- LH : Luveris®
- FSH + LH : Menopur®

4.3 Insémination intra utérine (IIU):

Le but de l'IIU est de favoriser la rencontre des gamètes afin d'augmenter les chances de fécondation et de grossesse. Son principe repose sur l'injection directe du sperme du conjoint (IAC : Insémination avec sperme de conjoint) ou d'un donneur (IAD : Insémination avec sperme de donneur) dans la cavité utérine en période périovulatoire. Cette technique est encadrée par les lois de Bioéthique depuis juillet 1994. Ces lois limitent l'âge des patientes pouvant bénéficier d'une insémination au 43ème anniversaire.

4.3.1 Indications :

- Anomalies modérées du sperme, mises en évidence par un spermogramme avec spermocytogramme.
- Troubles mécaniques de l'éjaculation ou des rapports sexuels (malformations, pathologies neurologiques,…).
- Anomalie du col de l'utérus ou de la glaire cervicale (malformation, obstruction).
- Echecs répétés de stimulation de l'ovulation, à fortiori avec un test de Hühner négatif.

4.3.2 Déroulement :

Chaque cycle de traitement se compose de trois phases successives :

- Stimulation de l'ovulation : par gonadotrophines seules ou en association avec du citrate de clomifène. L'objectif est d'obtenir un à trois follicules afin d'augmenter les chances de grossesse. L'insémination est par la suite synchronisée avec la période dite de fécondité maximale (période ovulatoire).

- Déclenchement de l'ovulation : qui se fait par une injection d'hCG. Cette injection permet d'obtenir l'ovulation d'un ou de plusieurs follicules matures 36 à 40 heures plus tard.
- L'Insémination intra-utérine proprement dite : elle a lieu le surlendemain du déclenchement de l'ovulation, le matin, après recueil du sperme du conjoint. Le sperme préparé est alors placé dans un cathéter fin et souple qui est alors introduit dans la cavité utérine de la patiente, par les voies naturelles.

Le taux de succès des inséminations intra utérines est d'environ 10 à 15% par cycle de traitement. Au bout de 6 tentatives, une grossesse est obtenue dans environ 50% des cas.

4.3.3 Molécules utilisées :

- **Les anti-estrogènes (cf ci-dessus)**

- **Les gonadotrophines (cf ci-dessus)**

- **L'hCG (Gonadotrophine chorionique) :**

La gonadotrophine chorionique humaine est sécrétée par le placenta dès sa formation. Son rôle est de maintenir l'activité du corps jaune dès le 10ème jour de grossesse. L'hCG est utilisée en AMP afin de déclencher l'ovulation à la fin de la maturation folliculaire. En effet, cette hormone se lie aux cellules de la thèque et de la granulosa de l'ovaire par l'intermédiaire d'un récepteur commun avec l'hormone luténisante (LH) : elle permet ainsi le déclenchement de l'ovulation par la rupture folliculaire à partir d'un follicule préalablement stimulé par FSH. Il existe 2 formes d' hCG en thérapie : l'hCG urinaire extraite d'urine de femme enceinte, et l'hCG recombinante qui est une choriogonadotrophine alpha produites par des techniques d'ADN recombinant à partir de cellules CHO (Chinese Hamster Ovary).
L'hCG n'est toutefois pas l'hormone physiologique du déclenchement ovulatoire et il existe un risque permanent d'hyperstimulation ovarienne. De plus, son utilisation pour

déclencher l'ovulation reste à ce jour très empirique et tous les protocoles d'administration qui ont été proposés à ce jour n'ont pas été validés de façon précise.

Noms des molécules :

- L'hCG urinaire : Human Chorionique Gonadotrophine®, Pregnyl®
- L'hCG recombinante : Ovitrelle®

4.4 La Fécondation In Vitro

La fécondation in vitro (FIV) est une technique de procréation médicalement assistée et de transfert d'embryon (fivete).

4.4.1 **Indications** :

- Stérilité d'origine tubaire : Absence, altération ou obstruction des trompes : cette indication représente aujourd'hui près de la moitié des tentatives.
- Stérilité d'origine masculine (Oligo Asthéno Tératospermie)
- Endométriose
- Stérilité idiopathique
- Echecs des IIU

4.4.2 **Déroulement** :

Le déroulement de la FIV passe par plusieurs étapes successives qi sont les suivantes :

a) Mise au repos de l'hypophyse et Stimulation des ovaires :

En effet, si la FIV est tout à fait envisageable à l'occasion d'une ovulation spontanée, son caractère aléatoire et ses faibles résultats à chaque tentative font

préférer une stimulation préalable des ovaires. Le choix du protocole de stimulation doit être adapté à chaque patiente, en vue d'obtenir la meilleure folliculogenèse possible. Il dépend de plusieurs facteurs : le statut ovarien, l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut endométrial, la consommation de tabac, et les antécédents éventuels d'ovaires polykystiques.

Au cours de la phase folliculaire, le pic de LH se déclenche automatiquement lorsque le taux d'œstradiol atteint 300 à 350 pg/ml. Lors d'une FIV, un tel taux d'œstradiol s'observe rapidement, sous l'effet du développement de plusieurs follicules, et ceci bien avant que ces follicules aient pu atteindre le niveau de maturité nécessaire. La seule façon d'éviter ce pic de LH, et donc une ovulation prématurée, est de bloquer l'hypophyse : c'est le rôle des **analogues de la LH-RH** (ou GnRH), **agonistes ou antagonistes**, actuellement utilisés en routine en FIV.

Protocoles longs :

Le protocole long est actuellement le protocole le plus utilisé et qui est souvent administré en première intention. Il convient aux femmes qui présentent une réserve ovarienne à priori normale, et est particulièrement indiqué quand la seule cause d'infertilité semble être d'origine masculine.

La « désensibilisation hypophysaire » passe par deux étapes :

- La phase de blocage : Cette phase a pour but de bloquer les sécrétions hormonales de la femme qui pourraient interférer avec le traitement de la phase de stimulation. On utilise pour cela un analogue agoniste de la GnRH que l'on débute soit au 21e jour du cycle précédent, soit au 2e jour du cycle stimulé. Au bout de 14 jours de traitement, on vérifie la qualité du blocage par un dosage hormonal (Estradiol) et une échographie.
- La phase de stimulation proprement dite : Elle a pour but d'obtenir la croissance de plusieurs follicules permettant le recueil de plusieurs ovocytes. Les produits utilisés sont des gonadotrophines ou FSH recombinante, et sont généralement débutées 10 à 20 jours après le début du traitement par les agonistes de la GnRH.

Ces deux traitements sont par la suite poursuivis jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

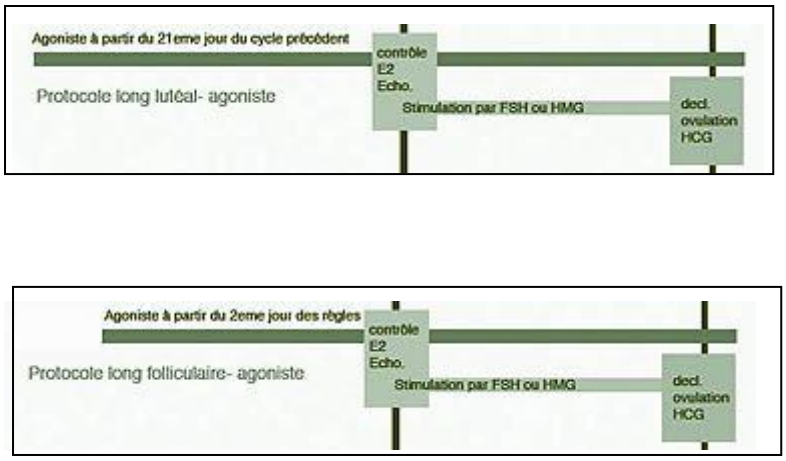


Figure 5 : Exemples de protocoles longs

Protocoles courts :

Ce type de protocole est réalisé chez les patientes présentant une insuffisance ovarienne chez lesquelles une inhibition hypophysaire trop importante ne permet pas d'obtenir une cohorte folliculaire satisfaisante. Dans ces situations on administre généralement les analogues agonistes en même temps que les gonadotrophines (jour 2) et à des doses moindres que pour les protocoles longs. Ce type de protocole nécessite un monitorage plus conséquent que le protocole long, afin de s'assurer que la patiente n'ovule pas spontanément.

Protocoles avec antagonistes de la GnRH:

Les antagonistes de la GnRH ont une action de blocage quasi immédiate lorsqu'ils sont introduits (au $2^{ème}$ jour du cycle) et permettent ainsi de réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne en réduisant les consommations nécessaires de gonadotrophines (et donc le cout médicamenteux).

b) Le monitorage de la stimulation :

La surveillance de la stimulation commence au 8ème jour de traitement par : l'échographie et un dosage d'estradiol. Lorsque la stimulation et la maturation folliculaire sont suffisantes, on peut déclencher l'ovulation en mimant le pic de LH.

c) Le déclenchement de l'ovulation et la ponction ovocytaire :

Le déclenchement de l'ovulation impose l'arrêt des autres traitements. On utilise pour cela une injection d'hCG recombinante. L'ovulation se produit 37 à 40 heures après cette injection. Le recueil ovocytaire se fait donc juste avant l'ovulation, c'est-à-dire 36 heures après l'injection.

d) La fécondation in vitro proprement dite

- Recueil du sperme et des ovocytes : Le recueil du sperme s'effectue le jour de la ponction des ovocytes après un délai d'abstinence sexuelle compris entre 2 et 6 jours. Le recueil des ovocytes se fait lui sous contrôle échographique 36h après l'injection d'hCG.
- Mise en culture des ovocytes : Les ovocytes sont ensuite pipetés et transférés dans un milieu de culture. Ils sont ensuite conservés dans une étuve à 37° en atmosphère humide.
- Insémination des ovocytes et surveillance de la croissance embryonnaire : Environ 50000 spermatozoïdes préparés vont être mis dans le milieu de culture des ovocytes. Le contact entre spermatozoïdes et ovocytes dure environ 4 heurs et s'effectue en étuve à 37°. 48 heurs plus tard, si la fécondation a eu lieu, on peut observer des embryons à 2, 4 ou 8 cellules.

e) Le transfert des embryons

Deux ou trois jours après la ponction, le transfert d'embryons est réalisé. Les embryons sont déposés dans la cavité utérine à l'aide d'un fin cathéter. Les embryons sont, en règle général, transférés au nombre de 1 à 3 au maximum, afin d'éviter le risque de grossesses multiples.

4.4.3 Molécules utilisées :

- Les gonadotrophines : cf ci-dessus

- Les agonistes de la GnRH :

C'est la substitution en position 6 et/ou 10 de certains acides aminés de la molécule de LHRH qui lui confère un pouvoir agoniste puissant.
Dans la FIV, le but de l'utilisation des agonistes ou antagonistes de la GnRH est d'optimiser le contrôle de l'organisation des prélèvements ovocytaires. Les agonistes de la GnRH induisent une extinction de la sécrétion hypophysaire qui inhibe le pic de LH préovulatoire et bloquent l'ovulation naturelle (cf figure). Il existe initialement un effet stimulant initial « flare-up » transitoire de quelques jours qui se caractérise par une libération importante d'hormones hypophysaires endogènes (FSH et LH). Puis dans un second temps, leur action se traduit par un blocage des récepteurs hypophysaires à la GnRH avec arrêt de la sécrétion hypophysaire de FSH et LH qui bloque le processus d'ovulation naturelle. Ces médicaments sont employés d'abord seuls puis en association avec une FSH purifiée lors de la stimulation ovarienne : on parle alors de protocole long. Ils peuvent aussi être employés immédiatement en association avec une FSH purifiée, on parle alors de protocole court.

Noms des molécules :

- Triptoréline : Décapeptyl®
- Leuproréline : Enantone LP®
- Goseréline : Zoladex®
- Buséréline : Suprefact®

- Les antagonistes de la GnRH :

La substitution en position 2 ou 3 de certains acides aminés de la molécule de LHRH confère des effets antagonistes.
Plus nouvelles sur le marché, ces molécules inhibent d'emblée et rapidement l'activité hypophysaire avec arrêt brutal de la sécrétion de FSH et LH sans stimulation initiale. De plus, contrairement aux agonistes, on n'observe pas de réduction de la réponse

ovarienne à la FSH au cours de la stimulation, ce qui permet de réduire quasi de moitié la dose des gonadotrophines (stimulants) nécessaires. Ceci peut-être intéressant chez les mauvaises répondeuses, ou les patientes ayant tendance à développer un syndrôme d'hyperstimulation ovarienne. Néanmoins, leur action est plus instable, et certains patientes échappent à leur effet avec, pour conséquence, une élévation de LH au cours du traitement.

Noms des molécules :

- Cétorélix : Cétrotide®
- Ganirélix : Orgalutran®

4.5 L'ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

L'ICSI est une fécondation in vitro dont seule la technique utilisée au laboratoire diffère. En effet, dans ce cas, un spermatozoïde unique est injecté dans l'ovocyte. Cette technique est utilisée dans les cas de stérilités masculines sévères.

4.5.1 Indications :

L'Indication Princeps reste actuellement la stérilité masculine sévère (Oligo ± Asthéno ± Térato spermie sévères) qui représente plus de 2/3 des indications. On note cependant encore 5% d'indications tubaires associées à des problèmes ovocytaires, 14% d'indications mixtes et 9% de stérilités idiopathiques.

4.5.2 Déroulement :

La fécondation in vitro (FIV) avec ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde) est une variante de la FIV dans laquelle le spermatozoïde est injecté directement dans l'ovocyte. Elle se justifie notamment dans les situations où il est difficile d'obtenir du partenaire masculin une quantité de spermatozoïdes suffisante. Le déroulement d'une FIV avec ICSI est le même que celui d'une FIV, seule l'étape de mise en fécondation diffère. En effet, dans l'ICSI, on injecte directement un spermatozoïde unique dans chaque ovocyte.

5- Sclérose en plaques et hormones sexuelles

5.1 Susceptibilité féminine et sclérose en plaques

Comme dans beaucoup d'autres maladies auto immunes, il existe une prévalence plus élevée de la sclérose en plaques chez les femmes par rapport aux hommes avec un sex ratio atteignant 3/1. De manière surprenante, ce rapport a augmenté de manière disproportionnelle chez les femmes par rapport aux hommes ces cinq dernières décades avec un sex ratio atteignant 4/1 dans certains pays de l'hémisphère nord (Alonso and Hernan 2008; Debouverie 2009). La maladie débute souvent entre 20 et 40 ans (pendant la période de reproduction) et l'évolution semble être assez différente entre les deux sexes avec une évolution en règle générale plus sévère chez les hommes (Confavreux, Vukusic et al. 2003). Les causes de ces différences de prévalence entre sexes sont encore actuellement mal expliquées, les hormones sexuelles (estrogènes et testostérone) jouent probablement un rôle majeur grâce à leurs multiples actions sur le système immunitaire. Ainsi, les stéroïdes sexuels, dont l'estrogène, exercent des effets pléiotropes, dépendant essentiellement de leur concentration et du contexte. Les estrogènes, aux taux physiologiques (entre 20 et 500 pg/ml) ont ainsi montré leurs effets pro inflammatoires, alors qu'à des doses élevées, retrouvés en période de grossesse, l'estrogène a des effets anti inflammatoires Th2 prédominant, ce qui explique en partie l'amélioration du taux de poussées chez les femmes atteintes de SEP pendant la grossesse (Straub 2007). La testostérone, semble elle avoir des fonctions immunosuppressives chez les rongeurs comme chez l'homme (Nicot 2009): un essai thérapeutique a d'ailleurs été réalisé en 2007 par Sicotte et al., testant les effets de l'application d'un gel de testostérone pendant un an chez 10 hommes atteints de SEP. Une amélioration des performances mnésiques et de l'atrophie cérébrale a été retrouvé (Sicotte, Giesser et al. 2007).

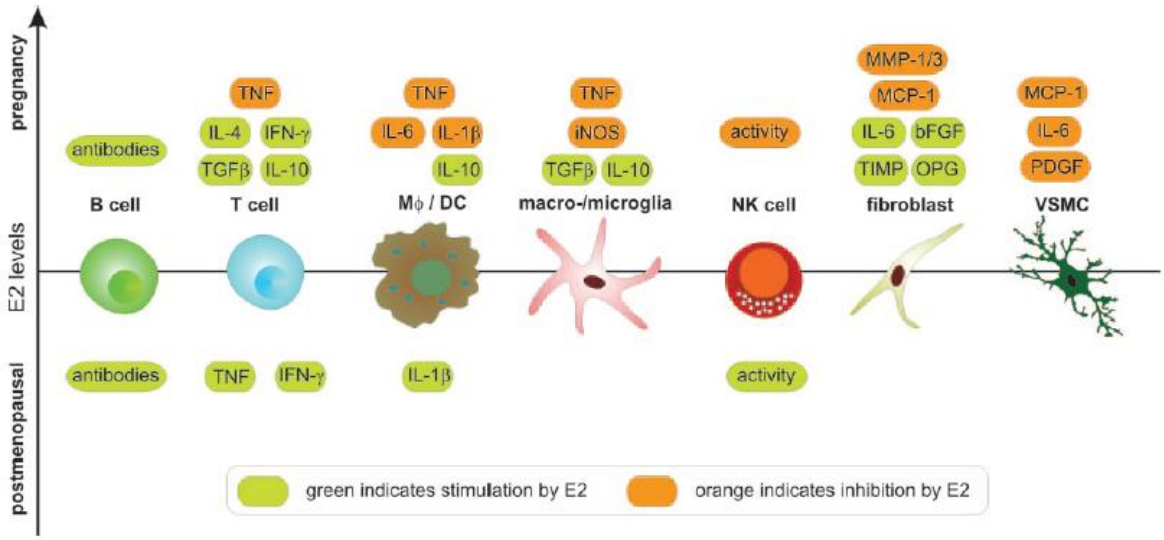


Figure 5 : Influence des estrogènes sur les différentes voies de l'inflammation, en fonction de leur concentration sérique.

5.2 Fluctuations hormonales et Activité de la maladie

5.2.1 Cycle menstruel et Ménopause

La simple observation de l'évolution de la maladie en fonction du cycle génital de la femme a permis de fournir ses premiers arguments à la théorie hormonale. Ainsi, plusieurs cas d'aggravation des symptômes neurologiques ont été rapportés durant les périodes prémenstruelles immédiates mais également après la ménopause (Smith and Studd 1992; Zorgdrager and De Keyser 1997; Zorgdrager and De Keyser 1998). Cependant, malgré l'aggravation rapportée par 50% des patientes pendant leur ménopause, il apparaît difficile de conclure pour plusieurs raisons : tout d'abord devant le faible nombre de patientes incluses et ensuite devant la difficulté qu'il y a à différencier une véritable aggravation neurologique impliquant un changement hormonal ou une évolution naturelle de la maladie.

Le cycle menstruel pourrait donc jouer un rôle et influencer l'évolution de la maladie. Cependant, ces études portent sur de faibles cohortes et sont uniquement observationnelles, leur niveau de preuve reste donc faible.

Pozzilli et al en 1999 ont étudié, chez 8 femmes atteintes de SEP de forme rémittente l'évolution de l'activité IRM de la maladie par rapport aux fluctuations des taux d'hormones sexuelles dans le sang : le ratio progesterone/ 17b estradiol a été retrouvé corrélé de manière significative (et positive) au nombre et au volume des lésions actives retrouvées à l'IRM (Pozzilli, Falaschi et al. 1999). Ces résultats renforcent encore le rôle probable de ces hormones comme immunomodulateurs dans la maladie.

5.2.2 Grossesse

Les modèles animaux ont suggéré, l'effet protecteur relatif contre l'encéphalomyélite auto immune expérimentale de la grossesse durant la seconde et la troisième semaine de gestation (Keith 1978; Mertin and Rumjanek 1985; Brenner, Evron et al. 1991).

Chez l'homme, l'influence de la grossesse dans l'évolution de la sclérose en plaques a été sujet de controverses pendant de nombreuses années (Hutchinson 1993; Confavreux, Hutchinson et al. 1999). De nombreuses études rétrospectives se sont posées la question d'une éventuelle relation entre la grossesse et l'évolution de la SEP. Tillman et al, a rapporté le premier en 1950 une exacerbation de la maladie durant la période du post partum sur une cohorte de 52 femmes atteintes de SEP (Tillman 1950). En 1959, une étude rétrospective publiée dans Brain met en évidence une diminution franche des poussées durant la période de grossesse (Miller and Schapira 1959). De nombreuses autres études ont ainsi pu confirmer cette tendance observée à la diminution du nombre des poussées de la maladie pendant la grossesse avec une exacerbation durant la période du post partum immédiat.

En 1995, Runmarker et al ont également montré que les femmes enceintes étaient moins à même de développer une SEP durant leur grossesse (Runmarker and Andersen 1995).

L'étude PRIMS a elle été la première étude prospective permettant de confirmer l'influence de la grossesse et de l'accouchement sur les symptômes de la maladie (Confavreux, Hutchinson et al. 1998; Vukusic, Hutchinson et al. 2004). Cette étude multicentrique, porte sur le suivi d'une cohorte de 227 femmes atteintes de SEP et montre une diminution significative du taux de poussées de la maladie pendant la grossesse (plus particulièrement au troisième trimestre avec un taux annuel passant de 0.7 avant la grossesse à 0.2 au troisième

trimestre, p< 0.001.). Cette diminution significative de l'activité de la maladie en particulier au troisième trimestre de grossesse correspond à une période où les taux d'estrogènes (estradiol et estriol) et de progestérone sont augmentés à plus de 20 fois la normale (Nicot 2009). Comme il avait déjà été pressenti, cette étude a pu confirmer l'existence d'un rebond dans les trois mois suivant l'accouchement (taux annuel à 1.2, p<0.001). Cette recrudescence du taux de poussées est de plus corrélée de manière significative avec le nombre de poussées l'année précédant la grossesse, le nombre de poussées pendant la grossesse et la durée de la maladie.

Cette étude a permis de plus de montrer, d'une manière rassurante, que la grossesse n'interférait pas avec la progression du handicap.

La sclérose en plaques étant une maladie considérée comme dysimmunitaire, les corrélations fortes observées entre la grossesse et l'évolution de la maladie ont poussé de nombreuses équipes de chercheurs à s'intéresser au rôle des hormones sexuelles sur l'activité de la maladie chez l'homme et dans les modèles animaux.

5.3 Effet des stéroïdes exogènes sur l'activité de la maladie

5.3.1 Contraception et activité de la maladie

Des preuves indirectes d'un éventuel effet protecteur des estrogènes chez les patientes atteintes de SEP ont été apportées par les multiples observations de réduction des poussées pendant la grossesse, et leur recrudescence dans la période du post partum. L'utilisation d'estrogènes exogènes pourrait donc influencer le développement ou on de la maladie chez les jeunes adultes. C'est de cette hypothèse qu'est partie l'idée d'étudier le rôle de la contraception oestro progestative dans l'apparition de la SEP.

Les nombreuses études réalisées pour étudier l'influence de la contraception oestro-progestative sur la santé ont offerts aux cliniciens l'opportunité d'étudier l'impact de la contraception orale sur l'incidence de la SEP. Jusqu'à récemment, suite à une large étude prospective issue de 2 cohortes américaines (Hernan, Hohol et al. 2000), il était communément accepté que les contraceptifs oraux n'affectaient pas le risque de développer la maladie.

Cependant dans cette étude, l'analyse portait uniquement sur la contraception des femmes 4 ans avant le diagnostic de SEP. Les effets d'une contraception récente n'étaient donc pas étudiés. Une récente étude contrôlée réalisée sur une base de données anglaise a analysée l'incidence de la SEP chez des femmes dont au moins 3 ans d'informations étaient disponibles avant les éventuels premiers symptômes (Alonso, Jick et al. 2005)(Alonso et al, 2005). L'incidence de la maladie a été retrouvée 40% plus basse chez les patientes usant d'une contraception oestroprogestative durant les 3 années précédant par rapport aux patientes n'en utilisant pas. Une autre étude avait également suggéré que la contraception orale était associée à des symptômes de la maladie moins sévères (Poser, Raun et al. 1979).
En résumé, toutes ces observations semblent donc indiquer un effet bénéfique des estrogènes sur le développement et la sévérité de la maladie.

5.3.2 Stéroïdes exogènes et EAE

a. Estrogènes et EAE *:*

Chez les rongeurs, plusieurs études ont permis de montrer que les estrogènes (implants sous cutanés d'estradiol ou d'estriol) injectés à faibles doses permettent de retarder le début de la maladie et de réduire l'intensité des symptômes quand le traitement est débuté avant l'induction de la maladie chez les mâles et les femelles (Offner 2004). Ces effets sont associés à une diminution franche de l'infiltrat leucocytaire, à une production diminuée de cytokines proinflammatoires, et à une augmentation modérée de la production de cytokines antiinflammatoires de type Th2 par les cellules mononuclées du SNC ou de la rate (Kim, Liva et al. 1999; Ito, Bebo et al. 2001; Subramanian, Matejuk et al. 2003; Palaszynski, Liu et al. 2004; Morales, Loo et al. 2006). Il est intéressant de noter que la dose minimale efficace qui permet d'inhiber le développement de l'EAE varie fortement entre les animaux (Offner 2004). Ce qui pourrait indiquer que la sensibilité des récepteurs à estrogènes pourrait être un élément clé afin d'expliquer les différences de prévalence entre les populations.
Dans les modèles d'EAE, peu de données existent quant à l'efficacité d'un traitement par estrogènes débutant après le début la maladie. Les différentes études réalisées sont d'accord pour dire que de faibles doses d'estrogènes données au début de la maladie n'affectent pas la progression de la maladie (Offner 2004).

L'utilisation d'estrogènes comme thérapeutique dans la SEP augmente les risques de développer un cancer du sein ou une maladie cardio vasculaire, ce qui pourrait fortement limiter leur utilisation. Cependant, les modulateurs selectifs des récepteurs à estrogènes (SERMs) pourraient être considérés comme une alternative aux estrogènes. Une étude récente (Bebo, Dehghani et al. 2009) a étudié l'efficacité de ces molécules dans l'EAE chez la souris et a pu mettre en évidence une réduction significative (p 0.02) de la sévérité des symptômes dans le groupe de souris traitées.

b. Progestérone et EAE *:*

Chez les rats, alors que l'éthynil estradiol permet d'inhiber l'EAE, l'acétate de Metroxyprogestérone (MPA) augmente l'activité de la maladie (Arnason and Richman 1969). De la même manière des rats Lewis ovariectomisés traités par de la progestérone seule présentent un déficit sensitivo moteur plus sévère avec une majoration des infiltrats inflammatoires ; alors que la coadministration d'estradiol permet de prévenir ces effets (Hoffman, Le et al. 2001). Une récente étude a elle retrouvée une diminution de la sévérité des symptômes chez des souris EAE traitée par de la progestérone à des doses de 20 ou 100 mj/j, et une disparition complète des symptômes en association avec l'estradiol (Garay, Gonzalez Deniselle et al. 2008). Les effets de la progestérone sur l'activité de l'EAE restent encore actuellement très controversés : les résultats observés semblent diverger en fonction des procédures d'induction utilisées (Elliott, Gibbons et al. 1973; Kim, Liva et al. 1999; Garay, Gonzalez Deniselle et al. 2008) .

5.3.3 Stéroïdes exogènes et Essais cliniques

Les modèles animaux de SEP, l'effet bénéfique de la grossesse et de la contraception oestro progestative ont ainsi suggéré l'éventuel intérêt des traitements hormonaux dans la maladie chez l'homme.

Une première étude en 2002 a voulu reproduire l'effet neuroprotecteur de la grossesse chez des femmes atteintes de SEP (Sicotte, Liva et al. 2002). Cette étude en cross-over inclût 10

patientes non enceintes, 6 mois avant l'initiation du traitement (6 avec une forme rémittente et 4 avec une forme secondairement progressive). Après ces 6 mois d'observation (examen clinique et IRM), les patientes reçurent un traitement par estriol à la dose de 8 mg/jour (taux retrouvé chez les femmes enceintes d'environ 6 mois) pendant 6 mois, puis elles furent suivies régulièrement pendant de nouveau 6 mois avant de reprendre le traitement pour une période de 4 mois.

Un effet significatif a pu être retrouvé sur le nombre de lésions se rehaussant après 6 mois de traitement par rapport à l'activité IRM évaluée avant traitement. Après arrêt du traitement, le nombre de lésions rehaussées revint à l'état de base pour rediminuer après réinsitution du traitement par estriol. Ces résultats ne furent retrouvés que chez les 6 patientes présentant une forme rémittente. Aucun effet n'a pu être montré sur le taux de poussée et le score EDSS probablement en partie à cause de la courte durée de l'essai (6 mois de traitement) et du faible de nombre de patientes incluses (n=10). Sur le plan immunologique (Soldan, Alvarez Retuerto et al. 2003), une étude réalisée sur les cellules mononuclées du sang des patientes incluses dans cette étude a pu montré que le traitement par estriol est associé à une diminution significative de production de cytokines pro inflammatoires (TNFα) par les cellules $CD8^+$ et parallèlement à une augmentation de production de cytokines anti inflammatoires (Il5 et Il10) par les lymphocytes $CD4^+$, $CD8^+$ et les monocytes macrophages $CD68^+$ (Soldan, Alvarez Retuerto et al. 2003). Ces modifications cytokiniques sont de plus corrélées de manière significative avec les lésions observées à l'IRM.

Cette première étude, malgré le faible nombre de patientes incluses, présente des résultats encourageants et a été à l'origine de plusieurs essais cliniques de phase II sur le traitement par estrogènes dans la SEP.

Il existe ainsi actuellement 2 essais de phase II étudiant l'efficacité des estrogènes chez les femmes atteintes de SEP de forme rémittente :

- Une étude américaine compare ainsi l'intérêt d'une combinaison Acétate de glatiramère et Estriol à la dose de 8 mg/j (en comparaison à de l'acétate de glatiramère associé à un placebo). La durée du traitement sera de 24 mois et le critère principal de jugement retenu porte sur le taux de poussées. Cette étude qui a débuté en 2007 prévoit d'inclure 150 patientes et devrait se terminer en 2012.
- Une étude Italienne étudie elle l'effet de l'association de l'Interféron b 1a avec un oestroprogestatif (desogestrel et ethynil estradiol) sur une durée de 24 mois.

Les critères principaux d'évaluation regroupent : le taux de poussées, la preogression du score EDSS et MSFC. Cette étude qui prévoit d'enrôler 200 patientes a débutée en 2002 et doit se clôturer cette année.

Actuellement, une étude Européenne multicentrique, en double aveugle, contre placebo (« Popart'mus ») de phase III est en cours ayant pour objectif d'évaluer l'intérêt d'un traitement associant progestérone et œstradiol chez les patientes atteintes de SEP de forme rémittente dans les 3 mois du post partum immédiat (Vukusic and Confavreux 2006). Cette étude qui prévoit d'inclure 300 patientes a débutée en 2005.

5.3.4 Mode d'action des stéroïdes exogènes

a. Estrogènes :

L'estrogène se fixe habituellement à deux types de récepteurs intracellulaires: ERα et ERβ exprimés sur une variété large de cellules et de tissus. Des données récentes ont permis de montrer que les effets anti inflammatoires de l'estrogène impliquent essentiellement ERα (Liu, Loo et al. 2003; Polanczyk, Zamora et al. 2003; Elloso, Phiel et al. 2005). Cependant, R.Voskuhl et son équipe ont permis de faire une distinction fondamentale dans les rôles de ces 2 récepteurs : les effets anti inflammatoires de l'estriol dans l'EAE semblent effectivement principalement médiés par ERα ; cependant ERβ semblerait posséder des propriétés neuroprotectrices indépendantes des propriétés anti inflammatoires qui pourraient être intéressantes en thérapeutique humaine (Tiwari-Woodruff, Morales et al. 2007). Malgré le fait que les lymphocytes soient porteurs de ces récepteurs: plusieurs études ont montré que les effets protecteurs de l'estrogène dans l'EAE passait par des cellules non lymphocytaires (Garidou, Laffont et al. 2004; Polanczyk, Jones et al. 2004) (Cellules présentatrices d'antigènes, macrophages, cellules endothéliales…).

Il existe une littérature très prolixe illustrant les différents modes d'action de l'estrogène in vivo et in vitro permettant ainsi d'expliquer en partie les effets bénéfiques de la grossesse dans l'évolution de la maladie :

 # Shift Th1/Th2 :

Chez l'homme : Un essai clinique de phase I d'un traitement par estriol chez des femmes atteintes de SEP de forme rémittente a mis en évidence une diminution des réactions d'hypersensibilité retardée et de la production d'IFNg par les cellules mononuclées du sang (Sicotte, Liva et al. 2002; Soldan, Alvarez Retuerto et al. 2003).

Dans les différents modèles d'EAE : le traitement par estriol induit une augmentation de la production de cytokines Th2 (comme l'IL10) et une diminution de la production d' IFNg, TNFa, Il2 et Il6 (Kim, Liva et al. 1999; Bebo, Fyfe-Johnson et al. 2001; Ito, Bebo et al. 2001; Subramanian, Matejuk et al. 2003; Palaszynski, Liu et al. 2004) par les cellules spléniques des animaux traités.

Des expérimentations *in vitro* ont renforcé ces arguments sur ce shift Th1/Th2. Ainsi, en présence de concentrations élevées d'œstradiol, d'estrone ou d'estriol, des clones $CD4^+$ spécifiques de la Protéolipide protéine sécrètent de plus importantes quantités d'Il-10 (réponse Th2) et diminuent leur production de TNF (réponse Th1) (Correale, Arias et al. 1998).

 # Réduction de l'expression de chemokines et de leurs récepteurs :

Un des effets essentiels de l'estrogène dans l'EAE est d'entrainer une diminution significative de l'infiltrat inflammatoire du SNC (Diminution de > 60%) (Bebo, Fyfe-Johnson et al. 2001; Ito, Bebo et al. 2001; Matejuk, Adlard et al. 2001; Matejuk, Dwyer et al. 2003). Cette diminution de l'infiltrat inflammatoire est le reflet d'une réduction importante de chemokines (RANTES, MIP-1a, MIP-2, IP-10, MCP-1) et de leurs récepteurs (CCR-1, -2, -5) au sein du SNC.

 # Augmentation du nombre de cellules régulatrices :

Plus récemment, Polanczyk et al en 2004 ont démontré que l'estradiol permettait d'induire l'expression de Foxp3 et de CTLA-4 et donc d'augmenter le nombre de cellules régulatrices (Polanczyk, Carson et al. 2004). Cette capacité des estrogènes à réguler la fonction lymphocytaire T est essentiellement médiée par le récepteur ERa (Polanczyk, Zamora et al. 2003).

 # <u>Estrogènes et Cellules Dendritiques</u> :

Sur un autre versant, l'estradiol aurait également des effets anti inflammatoires chez les patients atteints de SEP en activant la sécrétion d'IDO (Indoleamine 2-3 dioxygenase) par les cellules dendritiques, et donc en limitant la prolifération lymphocytaire T et leur production cytokinique (Pettersson, Ciumas et al. 2004; Zhu, Lu et al. 2007).

 # <u>Inhibition de l'activation microgliale</u> :

Elle inhiberait aussi partiellement l'activation microgliale (Baker, Brautigam et al. 2004) et sa production de monoxyde d'azote (NO) et de TNFα (Drew and Chavis 2000).

 # <u>Effets neuroprotecteurs de l'estrogène</u> :

Arvanitis et al en 2004 ont pu mettre en évidence des récepteurs à l'estrogène membranaires (mER) sur les oligodendrocytes et la myéline du SNC. Un effet protecteur de l'Estradiol sur la destruction des oligodendrocytes a été mis en évidence dans des cultures d'oligodendrocytes de rat (Takao, Flint et al. 2004). Ces données suggèrent que les estrogènes pourraient agir directement au niveau de la myéline et contribuer à sa préservation.

L'estrogène apparaît également impliquée dans la modulation de l'expression de molécules anti-apoptotiques (Singer, Rogers et al. 1998), mais également dans l'inhibition des mécanismes d'excitotoxicité (en antagonisant le récepteur au NMDA) (Weaver, Park-Chung et al. 1997).

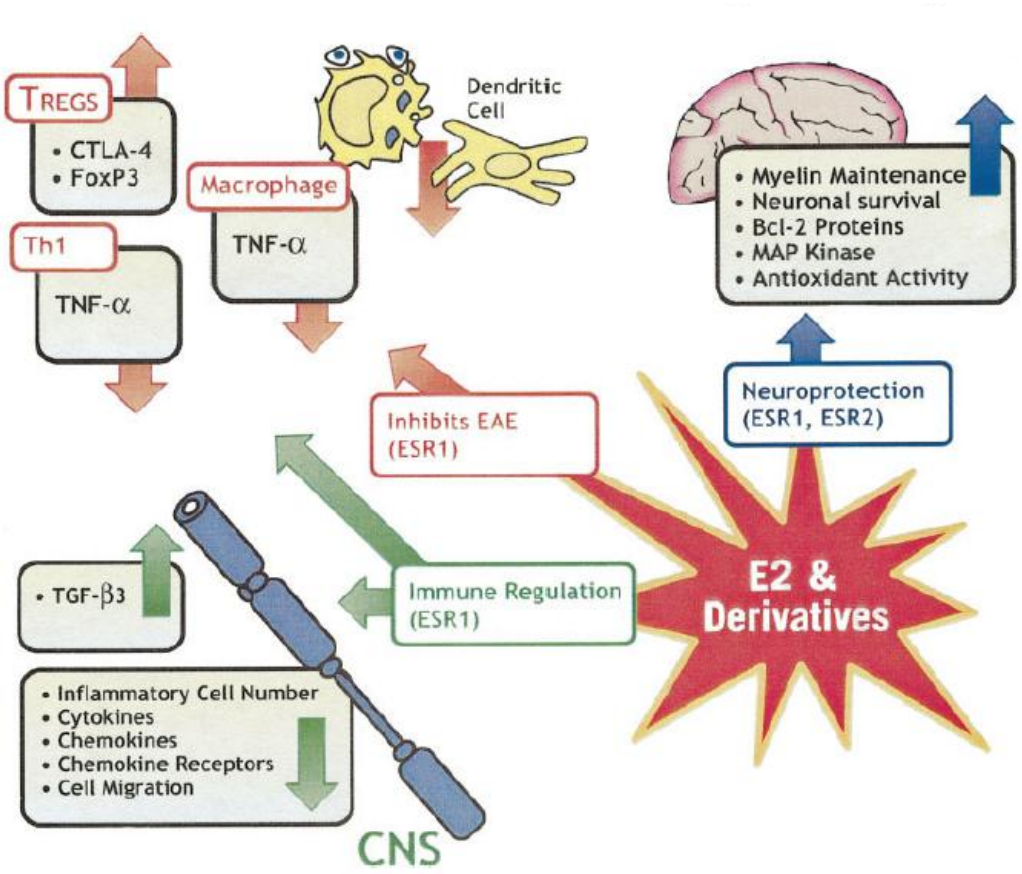


Figure 6 : Résumé des différents effets neuroimmunoprotecteurs de l'estrogène (de Offner et al 2004, Journal of Neuroscience Research)

b. Progestérone

Malgré des résultats contradictoires dans l'EAE, la progestérone apparaît comme un facteur neuroprotecteur et promyélinisant au sein du SNC mais aussi du SNP. Ainsi dans un modèle de neurodégénerescence motoneuronale de souris, la progestérone permet de ralentir le développement de la maladie en diminuant le stress oxydatif et en augmentant l'expression de facteurs neurotrophiques (Gonzalez Deniselle, Garay et al. 2007). Ses effets promyélinisant ont été montrés à de multiples reprises sur des cultures de cervelet de rat et de souris (Ibanez, Shields et al. 2003; Ghoumari, Baulieu et al. 2005) en augmentant la prolifération et la différenciation des précurseurs des olgodendrocytes. La progestérone serait également à l'origine d'un shift cytokinique Th1/Th2 (Druckmann and Druckmann 2005)

Matériels et Méthodes

Cette étude s'inscrit dans la suite logique du travail effectué par le Dr Laplaud et le Dr Wiertlewski en 2004 sur le « Retentissement des stimulations ovariennes sur le taux de poussée au cours de la sclérose en plaques » sur un échantillon de 5 patientes nantaises. Dans cette étude préliminaire, l'impact des traitements de stimulations ovariennes et des différents protocoles utilisés dans le cadre des fécondations in-vitro (FIV) a été analysé chez des patientes souffrant d'une SEP. Ainsi, en croisant les bases de données sur la SEP et la FIV au cours des 10 dernières années au CHU de Nantes, six patientes ont pu être retrouvées et, chez cinq d'entre elles, le taux de poussée de SEP semblait plus élevé au cours des trois mois suivants la FIV par rapport aux 3 mois la précédant et à deux périodes contrôle de 3 mois. Les patientes concernées avaient toutes bénéficié d'un traitement par agoniste du LHRH, hormone ayant une activité potentiellement stimulante du système immunitaire. Ce travail préliminaire a soulevé la possibilité d'un retentissement des traitements utilisés dans le cadre des FIV sur l'activité clinique de la SEP. Le peu de cas recensé n'a pas permis de tirer de conclusion mais engage à réaliser une étude similaire sur l'ensemble des CHU français.
Une demande de PHRC portant sur le « Retentissement des traitements utilisés pour la fécondation in-vitro sur les poussées de Sclérose en plaques » a donc été effectuée afin de poursuivre cette étude sur le plan national. Plusieurs centres français ont ainsi participé à cette étude : Nantes, Rennes, Caen, Strasbourg, Lyon, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Toulouse, Marseille, Nîmes, Nice, Limoges et Angers. La participation de tous ces centres a permis d'inclure dans ce protocole 28 patientes.

1- Objectifs de l'étude :

<u>Objectif principal</u> :

Cette étude rétrospective a pour objectif principal de recenser les cas de patientes souffrant de SEP et ayant bénéficié d'une Fécondation In Vitro au cours des dix dernières années dans les principaux centres français ayant accepté de participer: Nantes, Bordeaux, Rennes, Strasbourg, Clermont-Ferrand, Marseille, Limoges, Angers, Nîmes et Toulouse. Le critère principal de jugement retenu pour cette étude est de savoir si ces patientes ont présenté une augmentation du nombre de poussées de la maladie suivant la FIV.

Objectifs secondaires :

- Essayer de déterminer le rôle des différents traitements et protocoles utilisés dans les méthodes de FIV dans l'éventuelle augmentation des poussées de la maladie.
- Essayer de relier les résultats avec les taux d'oestradiol au moment du déclenchement avec les poussées en post-FIV.

2- Critères d'éligibilité et de non-éligibilité :

Critères d'inclusion :

Les patientes inclues dans cette étude doivent présenter une SEP définie par les critères de Mc Donald. Ces critères ont été déterminés par un groupe d'experts en 2001 et publié dans Annals of Neurology (McDonald et al.2001) Annexe 1. En effet, ne seront comptabilisés que les cas de stimulation ovarienne chez une patiente déclarée dans le cadre de protocoles de FIV ou d'ICSI, et présentant les critères de Barkhoff à l'IRM (Barkhoff et al.1997).

Critères de non-inclusion :

Sont exclues de l'étude :

- les patientes n'ayant pas une SEP définie selon les critères de McDonald ou n'ayant pas au moins fait un CIS documenté.
- les patients ayant subies un traitement de stimulation ovarienne autre que dans le cas d'une FIV ou d'une ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) (Ex : Citrate de clomifène seul).

3- Recueil des données :

A l'aide du PMSI nous avons pu obtenir la liste des patientes ayant bénéficié d'une FIV (Z31.5) et celles ayant une SEP (G35) dans chaque CHU participant à l'étude. Le croisement des deux fichiers a permis d'obtenir les patientes souffrant d'une SEP et ayant bénéficié d'une FIV. Chaque dossier des patientes a été ensuite sorti pour obtenir les données suivantes :

- Les données démographiques : âge, origine ethnique.
- Les principaux antécédents personnels et familiaux.
- Dates et types des premiers signes cliniques neurologiques.
- Résultats de l'IRM initiale et de la PL.
- Date du diagnostic de la maladie.
- Dates des différentes poussées de la maladie avec le type d'atteinte, et si un traitement par Corticoïdes par voie parentérale a été nécessaire.
- Traitements de fond de la SEP administrés.
- Le suivi IRM.
- Cause de l'infertilité du couple.
- Dates des stimulations ovariennes et FIV.
- Types et durée des traitements utilisés pour la stimulation.
- Résultats des dosages hormonaux
- Grossesses induites et non induites (échecs de traitement) par la stimulation ovarienne et la FIV.
- Avortement spontané après FIV.
- Poussées du post-partum, dates et types.

Ces données ont été ensuite reportées sur une fiche (voir en annexe 3).

Dix huit dossiers complets ont pu être ainsi récupérés à l'aide du croisement des fichiers informatiques. Dix patientes supplémentaires ont été recrutées par « relation », c'est-à-dire par l'intermédiaire de neurologues ou de gynécologues ayant entendu parler de l'étude.

4- Analyses statistiques

Pour l'étude statistique, le logiciel Graph Pad Prism a été utilisé. L'ensemble des tests statistiques de cette étude sont des tests non paramétriques de type Mann-Whitney, ou des tests non paramétriques de type Wilcoxon sur échantillons appariés. Il n'a en effet pas été possible d'utiliser des tests t de Student, nos données ne suivant pas une distribution normale. Le seuil de significativité retenu pour ces tests est de 5%.

Pour la deuxième partie de l'analyse statistique, nous avons eu recours à l'aide de Yohann Foucher, qui travaille au laboratoire de statistiques du CHU de Nantes. Il a ainsi élaboré un modèle de Cox permettant d'analyser le risque de survenue d'une poussée chez ces patientes en fonction de plusieurs covariables (FIV, âge de début de la maladie, type de protocole utilisé pour la FIV, Accouchement) (cf Résultats).

Résultats

1- Caractéristiques démographiques de la population étudiée

(Tableau 1)

Au sein des différents Centre Hospitalo Universitaires ayant accepté de participer à cette étude, 28 couples dont la femme souffre de SEP ont bénéficié d'une prise en charge en Laboratoire de Biologie et Reproduction pour une FIV ou une ICSI. Sur ces 28 patientes, 7 ont été suivies au CHU de Nantes, 5 à Clermont Ferrand, 4 à Strasbourg et à Lyon, 3 à Bordeaux, 2 à Toulouse et 3 à Marseille.

Dans le tableau suivant (Tableau 1), différents éléments descriptifs concernant cette population sont rapportés. La moyenne d'âge de la population au début de la maladie est de 25,3 ans (+/- 4,3 ans, min 15 ans, max 34 ans). La durée moyenne d'évolution de la maladie chez ces patientes est de 13,5 ans (+/- 6,7 ans), et la durée moyenne de suivi en post FIV est de 4,3 +/- 3,9 ans.

Comme vous l'avez surement noté (cf Matériels et Méthodes), **deux groupes de patientes** peuvent être individualisé : dix huit des patientes ont été recrutées par l'intermédiaire d'un croisement de données informatiques (groupe 1), alors que les dix autres ont été inclues dans notre cohorte grâce à des collègues neurologues ou gynécologues ayant entendu parler de cette étude (groupe 2). Nous avons comparé ces deux groupes de patientes sur le plan de l'âge de début de la maladie, de la forme, de la durée de suivi, et du taux de poussées en post FIV. Toutes ces données sont comparables dans les deux groupes, sauf la durée de suivi qui apparaît significativement plus longue dans le groupe 2 (6 ans pour le groupe 1 et 9,7 ans pour le groupe 2).

Les **critères de Mac Donald** (Mac Donald et al 2001) pour le diagnostic de SEP, étaient remplis pour l'ensemble de ces patientes.

Sur le plan des **antécédents** familiaux, cinq des patientes ont des antécédents familiaux au premier degré de SEP. Sur le plan des antécédents personnels, une des patientes a présenté une primoinfection tuberculeuse dans l'enfance, deux autres patientes ont été traitées pour des salpingites, une des patiente a un antécédent de spondylarthrite ankylosante. Aucune autre maladie auto immune n'a été retrouvé dans l'histoire de cette population.

Au moment de leur première FIV, Vingt trois patientes présentaient une forme Rémittente de SEP (R), quatre présentaient une forme Secondairement Progressive Avec Poussées (SPAP),

et une seule patiente présentait une forme Primitivement Progressive Avec Poussées persistantes (PPAP).

En ce qui concerne **les traitements** : onze patientes sont actuellement toujours vierges de tout traitement de fond, seize ont bénéficié d'un traitement par Interféron, huit ont été traités par de l'Acétate de Glatiramère, trois ont reçus de la Mitoxantrone, deux ont été traités par du Mycophénolate Mofetil, trois par de l'Imurel, deux par du Cyclophosphamide et deux par du Natalizumab.

Dix huit patientes n'ont bénéficié d'aucun traitement de fond pour leur maladie avant leur première FIV. Dix patientes ont bénéficié de traitements de fond avant leur première FIV. Deux des patientes sont restées sous traitement de fond lors de leur stimulation (une sous Interféron et l'autre sous acétate de glatiramère). Les huit autres ont stoppés leur traitement en moyenne 19 +/- 4.9 mois avant la première tentative de FIV.

	Age 1ère Poussée (années)	Forme Maladie (avant 1ère FIV)	Durée évolution (avant 1ère FIV)	Traitements de fond reçus
Patiente # 1	17	R	16	IFN
Patiente # 2	28	R	12.3	0
Patiente # 4	27	R	1.8	IFN
Patiente # 5	31	PPAP	6.8	0
Patiente # 6	15	R	14.2	IFN-AG-NZ
Patiente # 7	27	SPAP	7.7	IFN-M-E-MMF-I
Patiente # 8	29	SPAP	3	IFN-AG-M-E-NZ
Patiente # 9	20	R	8.4	I
Patiente # 10	27	R	4	IFN
Patiente # 11	19	R	16	IFN
Patiente # 12	23	R	11.8	IFN-AG
Patiente # 13	25	R	10.6	IFN-AG
Patiente # 14	25	R	7.5	IFN-AG-M
Patiente # 15	26	R	9	IFN-AG-MMF-I
Patiente # 16	26	R	3.2	IFN
Patiente # 17	25	R	3.8	0
Patiente # 18	34	R	0.5	0
Patiente # 19	25	R	2.2	IFN
Patiente # 20	28	SPAP	1	IFN
Patiente # 21	26	R	2.3	0
Patiente # 22	24	SPAP	13	0
Patiente # 23	26	R	6	IFN-AG
Patiente # 24	27	R	6.2	0
Patiente # 25	28	R	12.2	IFN-AG
Patiente # 26	29	R	11.3	0
Patiente # 27	27	R	2.8	0
Patiente # 28	27	R	6	0

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des 28 patientes incluses : Description de le forme de la maladie (R : Rémittente, PPAP : Primitivement Progressive Avec Poussées, SPAP : Secondairement Progressive Avec Poussées), de la durée d'évolution de celle-ci avant la première FIV et des traitements reçus par les patientes (IFN : Interféron, AG : Acétate de Glatiramère, NZ : Natalizumab, I : Imurel, MMF : Mycophénolate Mofétil, M : Mitoxantrone, E : Endoxan) rapportés dans l'ordre.

2- Caractéristiques des protocoles de FIV (Tableau 2)

En ce qui concerne les causes d'infertilité, huit sont d'origine masculine pure, quatre d'origine féminine pure, huit sont d'origine mixte, trois de cause inconnue. Et pour cinq patientes, cette donnée n'a pas été retrouvée dans le dossier médical. Les causes masculines sont représentées majoritairement par des OligoAsthénoTératoSpermie (OATS) sévères. Dans les causes féminines et mixtes, on retrouve : 3 cas d'endométriose, une origine tubaire, et trois cas d'anovulation.

Le nombre total de FIV réalisé chez ces patientes atteint 65 avec une moyenne de 2,3 FIV par femme et un écart type de 1,3 (Min : 1, Max : 5). Vingt six des protocoles sont des FIV simples, les trente cinq autres sont des FIV avec ICSI. Pour quatre stimulations, cette donnée n'a pas été retrouvée.

Ces FIV ont donné lieu à des grossesses dans 19 cas avec des grossesses menées à terme dans 16 cas, et 3 cas de fausses couches au premier trimestre.

Différents protocoles de stimulations ovariennes ont pu être utilisés, ceux-ci sont listés dans le tableau 2 pour chaque patiente. Le protocole le plus fréquemment rencontré utilise les agonistes de la GnRH. En effet, sur les 65 FIV réalisées, 45 ont été conduites sous agonistes, 17 sous antagonistes de la GnRH, et pour 3 des FIV réalisées chez une patiente, le protocole n'est pas connu. Les autres molécules utilisées dans les protocoles de stimulations ovariennes faisaient intervenir des gonadostimulines à effet FSH-like, et dans certains cas, y était associée également une gonadostimuline à effet LH-like.

Le taux d'Estradiol moyen le jour du déclenchement de l'ovulation dans 36 des FIV réalisées est de 1770 pg/ml (+/- 848, 6 pg/ml). Il existe malheureusement pour cette donnée 29 données manquantes (dossiers incomplets, taux non mesuré de manière systématique).

	Nombres de FIV	Type de Protocole	Résultats
Patiente # 1	2	A. GnRH	1 E / 1G
Patiente # 2	5	An.GnRH	4 E / 1G
Patiente # 3	4	A.GnRH	3 E / 1G
Patiente # 4	4	A.GnRH	3E / 1G
Patiente # 5	2	A. / An.GnRH	2 E
Patiente # 6	2	A.GnRH	2 G
Patiente # 7	1	A.GnRH	1 E
Patiente # 8	1	A.GnRH	1 E
Patiente # 9	3	A./A./An GnRH	1 G/ 2 E
Patiente # 10	1	A.GnRH	1 G
Patiente # 11	3	An.GnRH	3 E
Patiente # 12	1	An.GnRH	1 E
Patiente # 13	2	An/A.GnRH	1 E / 1 G
Patiente # 14	3	A.GnRH	2 E/ 1 G
Patiente # 15	2	A.GnRH	1 E / 1 G
Patiente # 16	1	A.GnRH	?
Patiente # 17	1	A.GnRH	1 G
Patiente # 18	3	?	3 E
Patiente # 19	3	A.GnRH	3 E
Patiente # 20	2	A.GnRH	1 E / 1 G
Patiente # 21	5	4 A/1 An.GnRH	5 E
Patiente # 22	3	A.GnRH	2 E / 1 G
Patiente # 23	4	1An/3A.GnRH	3 E / 1 G
Patiente # 24	1	A.GnRH	1 G
Patiente # 25	1	A.GnRH	1 G
Patiente # 26	1	A.GnRH	1 G
Patiente # 27	1	An.GnRH	1 G
Patiente # 28	3	1A/2An.GnRH	3 E
TOTAL	65	45A ./ 17 An	19 G / 46 E

Tableau 2 : Résumé des différents protocoles de Stimulation ovarienne (A.GnRH : Agoniste de la GnRH, An.GnRH : Antagoniste de la GnRH) chez les 28 patientes et leurs résultats (E : Echec, G : Grossesse).

3- Analyse de la population étudiée

3.1 Analyse du nombre de poussées après la FIV

Afin d'étudier les effets des protocoles de stimulation ovarienne utilisée dans la FIV sur les poussées de la maladie, nous avons comparé le nombre moyen de poussées en pré et post FIV immédiat sur des périodes différentes : de deux, trois, et six mois. Nous avons également comparé ces périodes à une période contrôle (de même durée) se situant douze mois avant la première FIV de chaque patiente.

Terminer légendes et rappeler les figures

Le nombre moyen de poussées durant les deux mois précédant la stimulation ovarienne était de 0.047 (± 0.21), alors qu'il était de 0.27 (± 0.51) durant la période suivant la ponction ovocytaire (Figure 7A). Au cours de la période contrôle, le nombre moyen de poussées était de 0.12 (± 0.33). Le nombre moyen de poussées après stimulation ovarienne est donc significativement augmenté par rapport à la période pre FIV immédiate et la période contrôle (Respectivement $p = 0.0012$ et $p = 0.05$, test de Wilcoxon sur échantillons appariés).

Cette même **majoration significative de poussées** ($p = 0.0237$ en pré FIV / post FIV, et $p = 0.0056$ en pré FIV / Période contrôle, test de Wilcoxon apparié) est mise en évidence sur la période de 3 mois avec un nombre moyen de poussées respectivement à 0.16 (± 0.37), 0.20 (± 0.44), 0.39 (± 0.58) pour les périodes contrôle, pré FIV et post FIV (Figure 7B).

Cependant, cette augmentation du nombre de poussées a tendance à disparaitre quand la période s'allonge : ainsi, à 6 mois, le nombre moyen de poussées un an avant la FIV (période contrôle) est de 0.44 (± 0.53) .En pré FIV ce nombre moyen de poussées est de 0.41 (± 0.61), et le nombre de poussées en post FIV immédiat est de 0.5 (± 0.7) ; avec une différence qui n'apparaît plus significative (Test de Wilcoxon apparié) (Figure 7C).

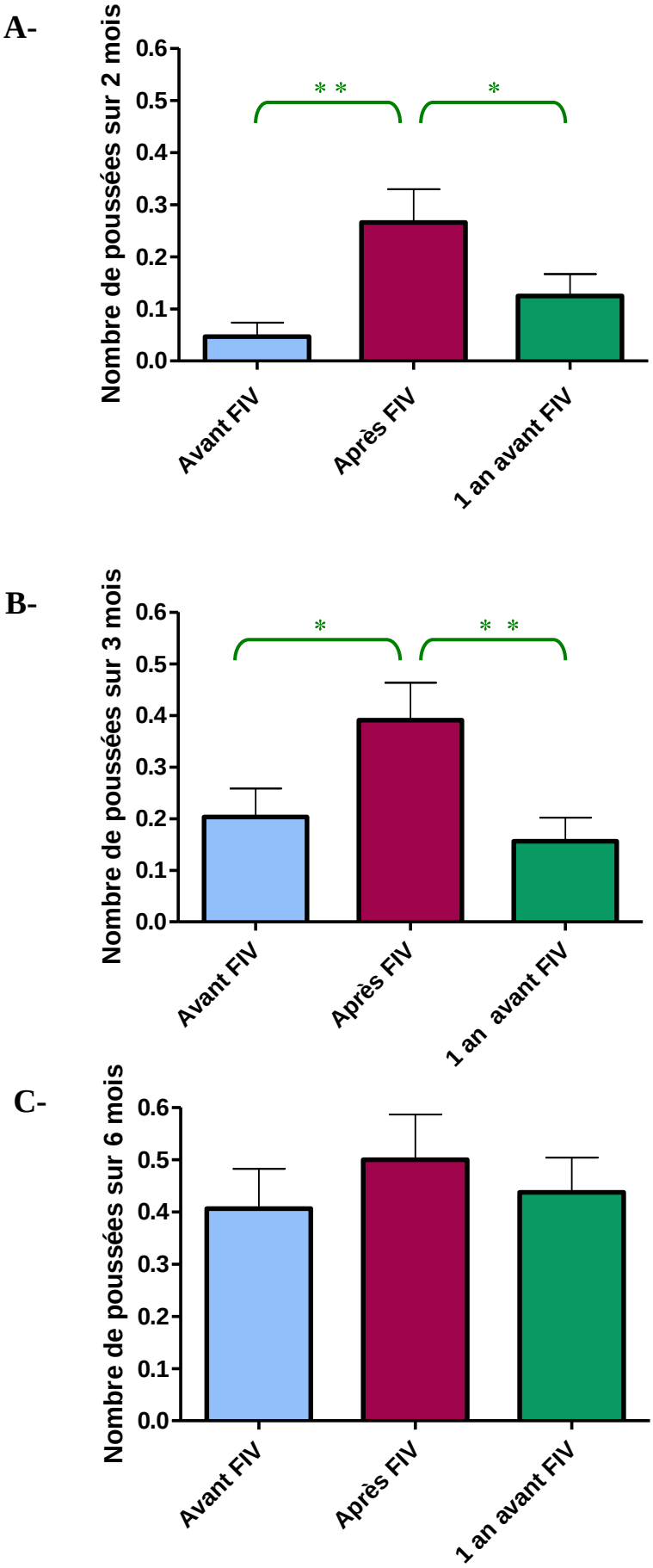


Figure 7 : Comparaison du nombre de poussées sur des périodes de 2 mois (A), 3 mois (B), et 6 mois (C) avant la FIV, après la FIV et sur une période contrôle située un an avant la FIV

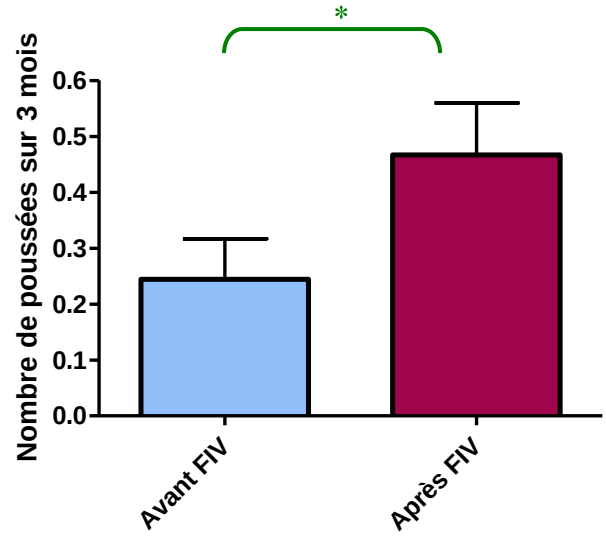
3.2 Analyse de l'influence du résultat de la FIV sur le nombre de poussées

Nous avons par la suite cherché à savoir s'il existait une différence de nombre de poussées entre les patientes tombant enceinte à la suite de leur FIV (« Succès » de FIV), et celles dont la FIV était un échec (« Echec » de FIV). Nous avons donc comparé le nombre de poussées sur une période de 3 mois avant la stimulation et 3 mois suivant la stimulation (Figure 9).

On observe ainsi que les 45 patientes ayant subi une FIV sans succès présentent une augmentation significative du nombre de poussées en post FIV (Figure 9A) (passant de 0.21 à 0.47, p = 0.034, Test de Wilcoxon sur échantillons appariés), alors que ce n'est pas le cas pour les 19 patientes présentant une grossesse suite à la FIV (Figure 9B) (Nombre de poussées en pre FIV de 0.11 + /- 0.31, nombre de poussées en post FIV de 0.24 + /-0.48). Il se peut ceci dit que l'absence de différence significative soit en partie due au nombre faible de patientes concernées.

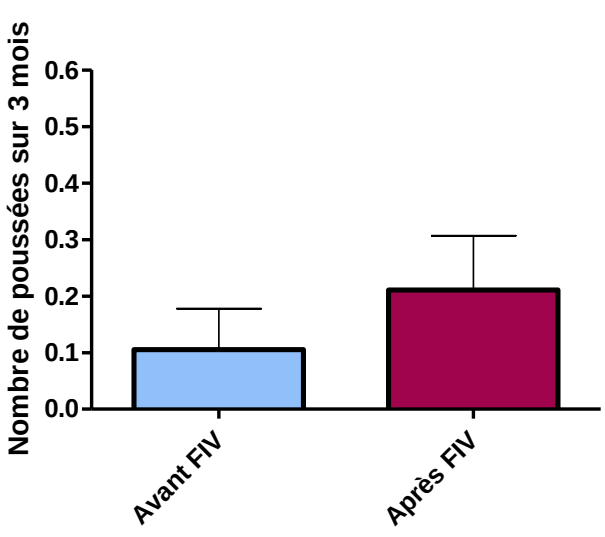
Nous avons par la suite comparé les nombres de poussées sur 3 mois en post stimulation de ces 2 groupes de patientes. Même s'il semble exister une différence qui se dégage, celle-ci n'apparaît pas significative (p = 0.19, test de Mann-Whitney) (Figure 9C).

A-



« Echec » de FIV

B-



« Succès » de FIV

C-

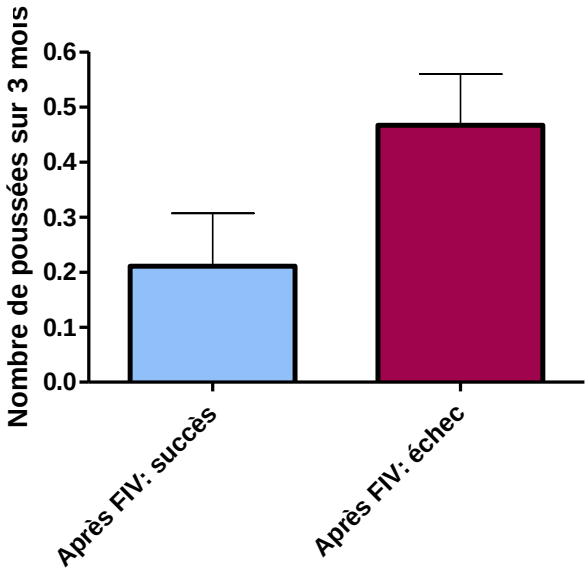


Figure 8 : A-Comparaison du nombre de poussées sur 3 mois en pre FIV et post FIV chez les patientes ayant subi des FIV « échecs ». **B-** Comparaison du nombre de poussées sur 3 mois en pre FIV et post FIV chez les patientes ayant subi des FIV « Succès ». **C-** Comparaison du nombre de poussées sur 3 mois entre les groupes « FIV Succès » et « FIV Echecs ».

3.3 Analyse de l'influence du protocole de stimulation ovarienne utilisé sur le nombre de poussées

Afin d'étudier un effet éventuel du protocole de stimulation ovarienne utilisé (agonistes ou antagonistes de la GnRH), sur le taux de poussées en post FIV immédiat, nous avons comparé le nombre de poussées sur une période de 3 mois avant et après la stimulation ovarienne selon les 2 protocoles utilisés (Protocole 1 : Agonistes de la GnRH, Protocole 2 : Antagonistes de la GnRH) (Figure 10).

Les deux groupes sont cependant très disproportionnés, en effet le nombre de FIV utilisant les agonistes de la GnRH atteint 44, alors que les antagonistes de la GnRH n'ont été eux utilisés que dans 17 cas. Cependant, nous avons pu observer chez les patientes ayant bénéficié du protocole 1, une augmentation significative de leur taux de poussées en post FIV immédiat (Figure 9A). Le taux de poussées moyen est ainsi de 0.20 (± 0.46) en pre FIV et de 0.43 (± 0.59) après la stimulation ovarienne ($p = 0.0264$, test de Wilcoxon apparié).

De manière opposée, toutes les FIV réalisées selon le protocole 2 n'entrainent pas d'augmentation significative du taux de poussées (Figure 9B).

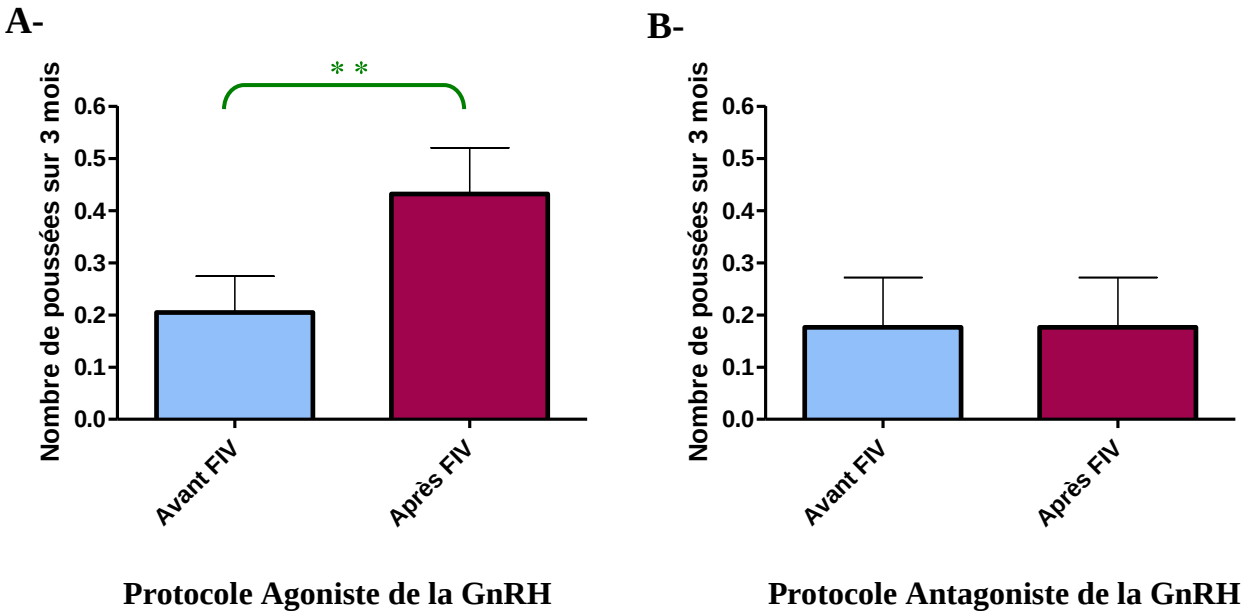


Figure 9 : Comparaison du nombre de poussées sur 3 mois en pré et post FIV fonction des protocoles utilisés (**A-**Agoniste de la GnRH, **B-**Antagoniste de la GnRH).

Nous avons par la suite comparé les taux de poussées moyens observés lors de l'utilisation de l'un ou l'autre de ces protocoles (Figure 10): Malgré une différence observée dans les taux de poussées, celle-ci n'apparaît pas significative ($p = 0.1250$, test de Wilcoxon apparié). Les groupes sont de plus très déséquilibrés et donc difficilement comparables ($n = 44$ vs $n = 17$).

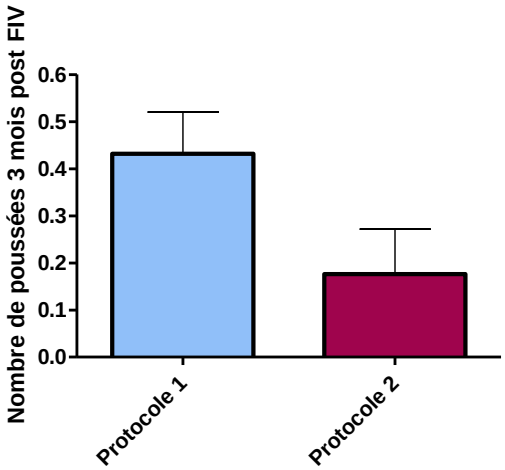


Figure 10 : Comparaison du nombre de poussées sur 3 mois en post FIV fonction du protocole utilisé (1 : Agoniste, 2 : Antagoniste de la GnRH).

3.4 Analyse des taux d'Estradiol

De manière plus descriptive, nous nous sommes intéressés aux taux d'estradiol mesurés chez les patientes au moment du déclenchement de l'ovulation (correspondant au jour de l'injection d'hCG). Nous avons calculé les taux moyens d'estradiol chez les patientes ayant eu une FIV réussie et ceux des patientes ayant eu un échec de FIV. Ces taux apparaissent relativement comparables (1862 ± 514.4 pg/ml pour les succès de FIV, 1724 ± 971.1 pg/ml) sans différence significative.

De même nous avons étudié et comparé les taux d'estradiol des patientes ayant présenté des poussées en post-FIV par rapport à celles n'en ayant pas eu.

Le taux moyen d'estradiol des 13 patientes (dont ce taux est disponible) ayant fait au moins une poussée durant la période de 3 mois en post-FIV est de 1479 ± 932.7 pg/ml, alors qu'il est de 1897 ± 790 pg/ml. Malgré un taux d'estradiol au moment du déclenchement qui apparaît plus élevé chez les patientes n'ayant pas fait de poussées dans les 3 mois Post FIV, la différence n'apparaît pas significative.

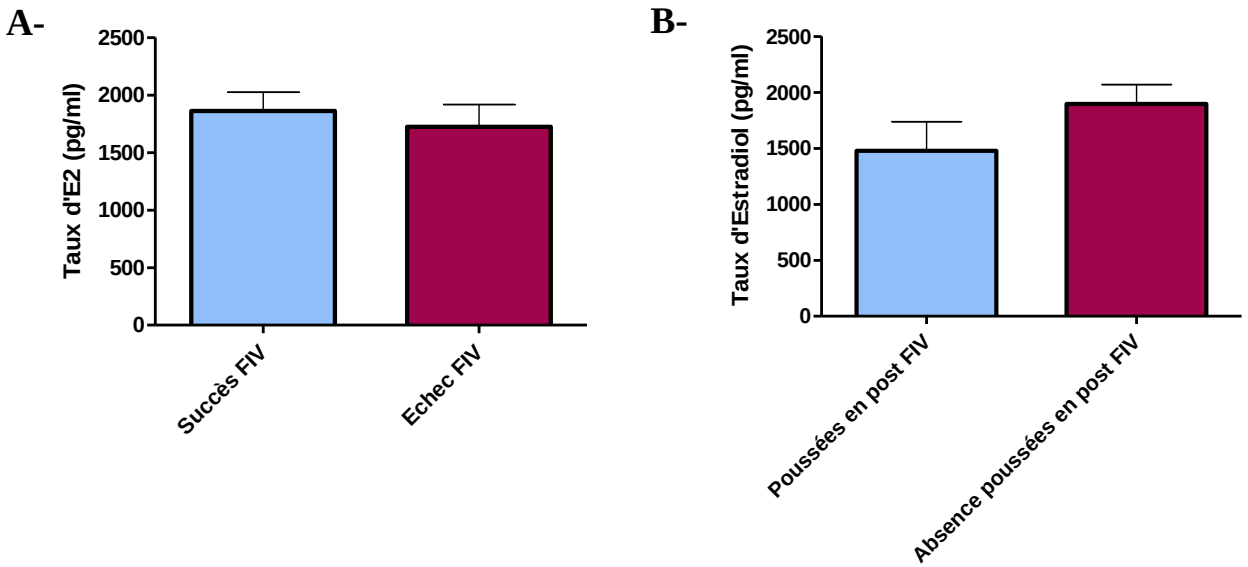


Figure 11 : A- Comparaison des taux d'estradiol (le jour du déclenchement) chez les patientes ayant eu une FIV réussie par rapport aux patientes ayant eu une FIV échec. **B-** Comparaison des taux d'estradiol ches les patientes ayant présente des poussées en post FIV par rapport à celles n'en ayant pas eu.

3.5 Analyse des poussées dans le post-partum :

On sait actuellement de manière certaine que les patientes souffrant de SEP présentent une augmentation significative de leur taux de poussées durant la période du post partum.
Quinze patientes de notre cohorte ont pu mener à terme 19 grossesses. Nous avons analysé ces grossesses (sauf une dont le suivi n'est pas complet) et comparé chez ces patientes les taux de poussées moyens sur une période de 3 mois et 6 mois avant le début de la grossesse par rapport à la période du post partum (3 ou 6 mois) (Figure 12). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence malgré la tendance à l'augmentation du taux de poussées sur une période de 6 mois. Cette absence de différence est probablement liée en grande partie au nombre réduit de cette cohorte (n=18).

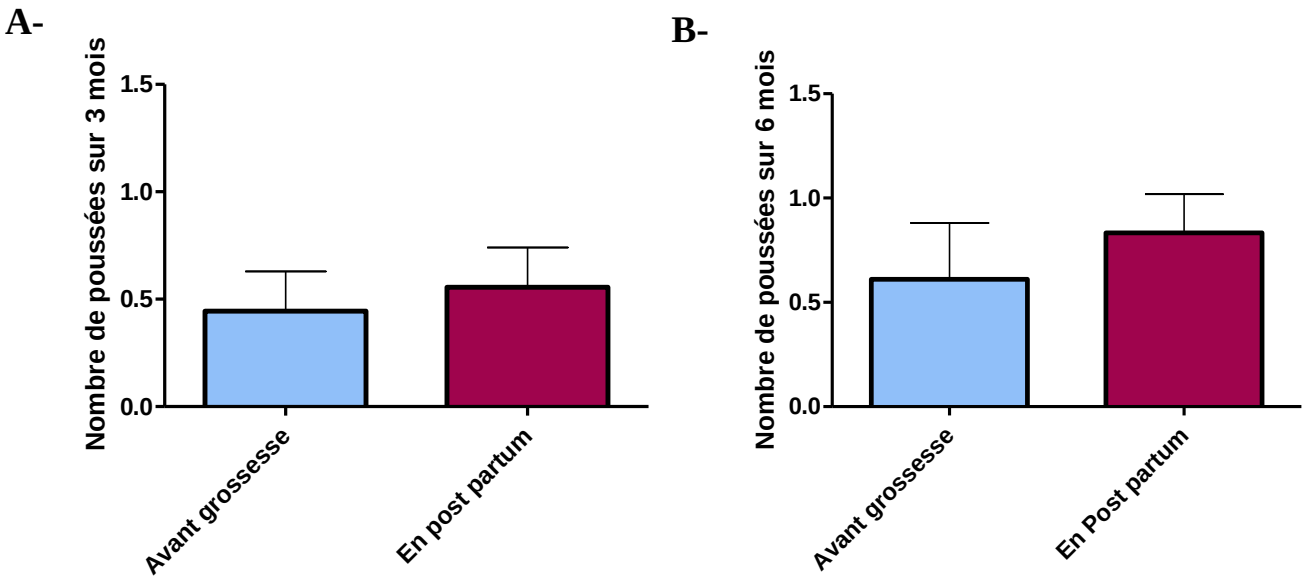


Figure 12 : Comparaison des nombre de poussées sur une période de trois mois (A) et de six mois (B) juste avant la grossesse et en post partum chez les 18 femmes ayant mené des grossesses à terme.

4- Modélisation statistique de cette étude

Les comparaisons statistiques réalisées ci-dessus permettent d'appréhender plus facilement les résultats obtenus, cependant, ils ne reflètent pas l'exacte réalité des choses : car chaque FIV, dans nos comparaisons, apparaît comme un épisode indépendant. Or, chaque patiente a en règle générale subi plusieurs FIV, chaque patiente a une durée d'évolution de maladie et une histoire différente. Il est donc probablement en partie biaisé d'interpréter les résultats comme nous l'avons fait ci-dessus.

Il apparaissait donc nécessaire d'élaborer un modèle prenant en compte plusieurs covariables (âge de début de maladie, type de protocole utilisé, succès ou non de la FIV…), et permettant d'interpréter les épisodes de FIV intégrés dans l'histoire de chaque patiente. Nous avons pour cela fait appel au service de Statistiques du CHU (Yohann Foucher) afin d'élaborer un modèle statistique : l'hypothèse principale testée dans ce modèle est l'existence d'une relation entre l'incidence des poussées et la FIV chez les femmes atteintes de SEP. D'autres covariables comme la grossesse, le type de protocole utilisé ou l'âge de début de la maladie ont également été étudiés.
La variable à expliquer considérée dans ce modèle est le temps séparant deux poussées. Pour modéliser la relation entre ce délai et certaines covariables, un modèle de Cox avec effet aléatoire et variables dépendantes du temps a été utilisé. Nous avons ainsi considéré l'effet instantané du facteur (par exemple, est ce que la réalisation d'une nouvelle FIV accélère l'apparition de la poussée suivante ?) mais aussi l'effet cumulé du facteur (Est-ce que le nombre de FIV déjà réalisées est associé aux temps inter poussées qui suivent ?). Dans ce second cas, même après une poussée, on garde en mémoire l'historique des FIV.
Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous (tableau 3 et 4).

Plusieurs résultats importants ressortent de cette analyse :

- Les « échecs » de FIV apparaissent corrélés négativement de manière significative au risque instantané de faire une poussée (Risque Relatif = 1.69, p= 0.0048, test de Wald) mais, de manière surprenante ils apparaissent également corrélés au risque cumulé de faire une poussée. Les FIV « réussites », elles, seraient plutôt un facteur protecteur (RR = 0.75, p = 0.0054, test de Wald) de faire une poussées immédiatement après la

FIV, ce qui paraît en accord avec la littérature où la grossesse (ici une FIV réussie est donc une grossesse) est un facteur protecteur de poussée.

- L'utilisation des différents protocoles (1 : Agonistes de la GnRH, 2 : Antagonistes de la GnRH) semble avoir un effet sur le risque de faire une poussée : on observe ainsi, même si ces effets n'apparaissent pas statistiquement significatifs, que les agonistes de la GnRH paraissent augmenter le risque instantané de faire une poussée (RR =1.48) alors que les antagonistes semblent le réduire (RR = 0.81).

- Une donnée intéressante permettant de valider le modèle utilisé est l'augmentation franche et significative du Risque Relatif (RR) de faire une poussée en post partum avec un RR de 3.36 ($p < 0.0001$, test de Wald), donnée déjà connue et validée dans la littérature.

	Coef.	ET	RR	$IC_{95\%}$	p-value
FIV (oui vs. non)	0,28	0,21	1,32	[0,87 ;1,99]	0,1901
FIV réussie (oui vs. non)	-0,28	0,39	0,75	[0,35 ;1,63]	0,0054
FIV non-réussie (oui vs. non)	0,52	0,24	1,69	[1,05 ;2,72]	0,0048
Accouchement (oui vs. non)	1,21	0,32	3,36	[1,81 ;6,26]	0,0001
FIV de protocole n°1 (oui vs. non)	0,39	0,25	1,48	[0,91 ;2,41]	0,1100
FIV de protocole n°2 (oui vs. non)	-0,21	0,41	0,81	[0,37 ;1,80]	0,6100

Tableau 3 : Analyse de la relation instantanée entre chaque covariable et le temps inter poussée. Tous les modèles sont ajustés sur l'âge de la femme à la première poussée dignostiquée.

	Coef.	ET	RR	$IC_{95\%}$	p-value
Au moins 1 FIV réalisée (oui vs. non)	0,53	0,14	1,70	[1,28 ;2,26]	0,0066
Au moins 1 FIV réussie (oui vs. non)	0,18	0,17	1,21	[0,84 ;1,74]	0,3100
Au moins 1 FIV non-réussie (oui vs. non)	0,44	0,15	1,55	[1,15 ;2,08]	0,0035
Au moins 1 FIV prot. n°1 (oui vs. non)	0,33	0,15	1,40	[1,03 ;1,89]	0,0310
Au moins 1 FIV prot. n°2 (oui vs. non)	0,75	0,21	2,11	[1,40 ;3,19]	0,0004

Tableau 4 : Analyse de la relation cumulée entre chaque covariable et le temps inter poussée. Tous les modèles sont ajustés sur l'âge de la femme à la première poussée dignostiquée.

Discussion

1- Les Résultats principaux

Cette étude, novatrice, qui a pour thématique l' Etude du retentissement des Fécondations in vitro sur les poussées dans la Sclérose en plaques a permis de mettre en évidence des résultats importants, tant pour la prise en charge clinique des patientes (et du protocole de FIV à privilégier), que pour la compréhension globale des mécanismes physiopathologiques qui sous tendent la maladie.

Ainsi, les stimulations ovariennes dans le cadre de protocoles de FIV semblent **augmenter significativement le risque de faire une poussée** dans les 2 mois et les 3 mois post FIV. Le modèle statistique nous a permis de mettre en évidence un élément important : le résultat de la FIV (« réussite » ou « échec ») semble également avoir un impact majeur : en effet, les FIV « échecs » augmentent de manière instantanée le risque de faire une poussée en post FIV, alors que ce n'est pas le cas pour les **FIV « réussites »**, qui apparaitraient même comme un **facteur protecteur** (en cohérence avec les données de la littérature). De la même façon, le risque plus élevé de faire une poussée dans le post-partum est retrouvé (RR à 3.3, $p<0.0001$) ce qui est en cohérence avec les données déjà connues sur ce sujet (Confavreux et al), ce qui valide le modèle statistique que nous avons utilisé. Une différence importante a également été mise en évidence dans l'utilisation des protocoles : le **protocole de stimulation ovarienne** utilisant des agonistes de la GnRH apparaît relié au risque de faire une poussée en post FIV de manière significative, alors que les femmes ayant bénéficié d'un protocole utilisant des antagonistes de la GnRH n'augmente pas leur risque de faire une poussée en post FIV.

De plus, lorsqu'on regarde l'effet à long terme ou en tous cas moyen terme (ici le recul de suivi est de 4 ans environ chez ces patientes après la FIV) on observe une augmentation du risque de poussée. Ceci est vrai et de façon plus importante lorsque les FIV sont des échecs. De la même manière les traitements par agonistes de la LHRH entraînent un risque de poussée plus important de façon significative. Cela semble être aussi le cas avec les antagonistes mais les données sont beaucoup plus discutables compte-tenu du faible nombre de FIV réalisées de cette façon.

2- Les Limites de l'étude

Dans ce travail nous avons étudié l'impact que pouvait avoir un traitement d'infertilité et en particulier une stimulation ovarienne dans le cadre d'un protocole de FIV sur cette pathologie dysimmunitaire qu'est la SEP. Nous avons recherché l'ensemble des patientes souffrant de SEP suivies dans les différents CHU de France et qui ont bénéficié d'un traitement d'infertilité par FIV. Nous avons finalement pu incorporer dans notre étude 28 patientes. Il est difficile de savoir si le décompte des cas est exhaustif, pour plusieurs raisons :

- De nombreux autres centres autres que les CHU sont habilités à réaliser des FIV, un certain nombre des patientes est donc probablement suivi dans ces centres privés et nous ne pouvons pas avoir accès aux dossiers.
- Il est également probable qu'un certain nombre de patientes ayant une SEP et ayant bénéficié d'une FIV ne soient pas suivies au CHU et soient suivies par des neurologues libéraux.
- De plus, certains dossiers retrouvés par croisement apparaissaient trop incomplets pour pouvoir être incorporé dans notre étude.
- Enfin, plusieurs centres hospitaliers ont refusés de participer à cette étude.

Cependant, Ces 28 patientes avaient un diagnostic de SEP certaine selon les critères de MacDonald. L'âge moyen au moment du diagnostic était dans la fourchette habituelle, entre 20 et 40 ans. Le suivi de ces patientes, permet de plus d'avoir un recul suffisant à la fois sur le diagnostic de la maladie et sur l'impact que peut représenter un traitement de stimulation ovarienne sur l'activité clinique de la SEP.

D'autres restrictions apparaissent cependant dans l'analyse de cette population et doivent être explicitées :

- Il s'agit d'une étude rétrospective ce qui implique un risque non négligeable de données manquantes : soit par qu'elles n'ont pas été spécifiquement recueillies par le neurologue ou le gynécologue traitant, soit parce que la patiente n'a pas forcément consulté (par exemple lors d'une poussée jugée bénigne).

- Il existe par ailleurs possiblement un biais de recrutement : en effet, même si la majorité des patientes a été recrutée par l'intermédiaire d'un croisement de données PMSI, certaines ont pu être intégrées à l'étude grâce à des médecins neurologues ou gynécologues ayant entendu parler de l'étude. Nous avons essayé de tenir compte de ce biais possible dans l'analyse des données.
- De plus le recueil des cas concernés n'est malheureusement pas exhaustif (cf ci-dessus): On peut imaginer que les patientes suivies en ville présentent peut être des formes de SEP moins « graves » ou moins « évolutives », ce qui pourrait être également un biais de recrutement.
- Malgré toute la portée nationale de cette étude, la rareté des patientes concernées et la difficulté du recueil sont à l'origine d'un nombre de patientes participant encore faible.

Le faible nombre de cas retrouvés s'explique aisément par la rareté de la SEP puisque sa prévalence est estimée à environ 1 cas pour 1000 habitants dans les régions occidentales. Les traitements par FIV pour infertilité, même s'ils apparaissent en franche augmentation, ont également une prévalence (environ 60000 FIV par an en France). Ces éléments permettent d'expliquer la rareté des patientes recrutées pour notre étude.

3- Relations entre AMP et SEP : les études antérieures

Les différentes molécules utilisées lors des protocoles de stimulation ovarienne, en bouleversant le statut hormonal de la femme, peuvent influencer le cours de la maladie. A ce jour, peu d'études ont rapporté l'effet de ces différentes molécules.

Une **première étude en 2003**, a rapporté pour la première fois les cas de trois patientes traitées par **citrate de clomifène** (Clomid) pour une anovulation (Moreau 2003): La première patiente, de 27 ans, a présenté une SEP cliniquement définie en 1997. Elle a reçu un traitement par citrate de clomifène en mars 2000 alors qu'elle n'avait pas présenté de poussées depuis 1997. A la suite de ce traitement, elle a présenté de nouveau quatre poussées dans les trois mois suivants. La seconde patiente rapportée, qui avait 29 ans, n'avait pas non plus présenté de poussées depuis le diagnostic de sa maladie en 1990 (suite à un accouchement) et jusqu'en 1999 où elle fut traité par citrate de clomifène. Elle a alors présenté une récidive à trois reprises dans les sept mois suivants. Enfin, la dernière patiente rapportée par Moreau et al. a présenté une poussée dans le mois suivant l'initiation du traitement par citrate de clomifène (6 mois après le diagnostic de la maladie).
Le citrate de clomifène, dont les propriétés antiestrogéniques permettent une stimulation hypophysaire en diminuant le feedback négatif, permet d'augmenter la sécrétion de gonadotrophines et d'induire l'ovulation. Ce traitement pourrait ainsi favoriser la sécrétion de cytokines proinflammatoires et mimer la période du post-partum où il existe une chute brutale du taux d'estrogènes circulants (Moreau 2003)(Moreau, Gere et al. 2003). Dans notre étude, nous avons choisis de ne pas inclure les patientes recevant du citrate de clomifène, afin d'avoir une cohorte la plus homogène possible.

Plus récemment, **en 2006, Laplaud et al**. se sont intéressés à l'impact sur la sclérose en plaques des différents traitements de stimulations ovariennes et des différents protocoles utilisés dans le cadre des fécondations in vitro (FIV) (Laplaud, Leray et al. 2006). Les auteurs rapportèrent ainsi 6 cas de patientes ayant subi une FIV. Ces 6 patients présentaient des formes rémittentes de la maladie avec une durée d'évolution variant de 8 mois à 17 ans. Le nombre de cycles de FIV réalisé variait d'une patiente à l'autre (de 1 à 3). Les traitements utilisés pour la FIV consistaient soit en une association agoniste de la GnRH et FSH

recombinante (dans 6 cas), soit en un antagoniste de la GnRH lui aussi associé à la FSH recombinante (dans 4 cas). Aucune des patientes n'a fait de poussées durant la période des 3 mois précédant la FIV, alors que dans la période post FIV, le taux moyen annualisé de poussées (TAP) était de 2.4 +/- 2.8 ($p< 0.04$, Wilcoxon). Ce TAP en post FIV a également été comparé à 2 périodes contrôles de 3 mois un an avant et un an après la FIV (différence significative confirmée). L'influence des traitements utilisés pour la FIV a également été analysée : toutes les patientes ayant reçu un agoniste de la GnRH ont fait au moins une poussée dans les 3 mois suivant la FIV alors qu'aucune poussée n'a été notée dans les cas d'utilisation d'antagonistes de la GnRH.
Ces résultats retrouvés sur un échantillon de six patientes ont pu être confirmé à plus grand échelle dans notre cohorte de 28 patientes : avec une augmentation significative confirmée de poussées en post FIV sur 2 ou 3 mois, et une influence nette du protocole utilisé (avec un risque augmenté de faire des poussées en post FIV avec le protocole « Agonistes de la GnRH »).

Cette augmentation du TAP en post FIV a été confirmé par un récent papier de **Hellwig et al en 2008** portant sur **six patientes** ayant bénéficié d'assistance médicale à la procréation (Hellwig, Beste et al. 2008) : ces patientes, atteintes de SEP de forme rémittente, ont subi à elles six 14 cycles de FIV, elles ont été interrogé par questionnaires sur leurs éventuelles poussées. Une augmentation significative du TAP en post FIV a également été retrouvé, mais aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 protocoles utilisés (agonistes ou antagonistes de la GnRH).

Le même auteur a étendu sa cohorte et a pu confirmer ses premiers résultats sur **23 patientes** atteintes de SEP et ayant subi au total 78 cycles de stimulations ovariennes (tout protocole confondu : Insémination intra utérine, FIV ou ICSI) (Hellwig, Schimrigk et al. 2009). Les patientes ont été interrogées par questionnaires sur leurs poussées post stimulation sur un intervalle de 15 mois.
Il a été retrouvé une augmentation significative du taux de poussées post stimulation qui apparaît, dans leur étude, indépendante du traitement hormonal reçu. Ces résultats apparaissent discordants avec la différence significative retrouvée dans notre travail entre l'utilisation des deux protocoles (agonistes ou antagonistes de la GnRH). Cette discordance peut s'expliquer de plusieurs manières : par le mode de comptabilisation des poussées qui se base en grande partie sur la mémoire des patientes, cinq patientes de leur cohorte ont

bénéficié d'un traitement de fond pendant leur stimulation ovarienne, enfin, le nombre faible de stimulations réalisées avec agonistes ou antagonistes de la GnRH est faible (39 au total).
Dans leur étude, aucune des patientes dont le protocole d'AMP a été un succès (grossesse) n'a présente de poussées en post stimulation. Ce résultat confirme l'effet « protecteur » suggéré dans notre étude par les FIV « succès ».

4- Molécules d'AMP et Système Immunitaire : Hypothèses physiopathologiques

4.1 Citrate de Clomifène et système immunitaire

Le mécanisme potentiel expliquant la recrudescence des poussées chez les patientes de l'étude de Moreau et al. est l'activité anti-estrogénique du citrate de clomifène. En effet cette activité anti-estrogénique est recherchée car elle permet de diminuer le feedback négatif exercé par les estrogènes sur leur récepteurs et donc augmente la sécrétion de gonadotrophines permettant une induction de l'ovulation. Cependant, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, les estrogènes ayant un rôle immunomodulateur, une activité anti-estrogénique pourrait faciliter une activation du système immunitaire et donc majorer l'activité de la SEP.

4.2 Effets du GnRH sur le système immunitaire : 1ère Hypothèse

Comme nous l'avons remarqué (cf partie Résultats), la majorité des patientes ayant présenté une poussée dans les suites d'un traitement stimulateur de l'ovulation ont bénéficié d'un traitement par agonistes de la GnRH.

De nombreux travaux menés *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'action immunostimulatrice sur les lymphocytes B et T du GnRH (Marchetti, Guarcello et al. 1989; Marchetti, Guarcello et al. 1989; Batticane, Morale et al. 1991; Morale, Batticane et al. 1991; Jacobson, Nisula et al. 1994). Marchetti et coll., en 1989, ont été les premiers à avoir mis en évidence le rôle du GnRH sur le système immunitaire et à montrer que l'adjonction d'agonistes de la GnRH augmentait la capacité de prolifération et participait au développement des thymocytes chez le rat (Marchetti et al 1989). Cette augmentation significative de la prolifération passerait, in vitro, par la stimulation de l'expression du récepteur de l'Il2 (Batticane, Morale et al. 1991). Par la suite, c'est dans une étude utilisant un modèle murin de lupus, que Jacobson et coll. ont étudié l'évolution de la sévérité de la maladie après traitement par agonistes ou antagonistes de la GnRH : En comparaison à l'administration de placebo, les antagonistes de la GnRH ont

significativement amélioré la survie des animaux (indépendamment d'une action anti-estrogénique) et ont permis une diminution significative des Acs anti-DNA dans le sérum de ces animaux. L'administration de ces antagonistes a également permis une diminution significative des infiltrats lymphocytaires B. De manière opposée, l'administration d'agonistes de la GnRH fut à l'origine d'une augmentation significative du taux de ces anticorps anti DNA dans le sang (Jacobson, Nisula et al. 1994). Cette même équipe a également montré, en 1999, dans un modèle animal d'immunodéficience, que l'administration directe de GnRH augmentait de manière significative, le taux d'IgG et le pourcentage de cellules CD4+ dans le sang périphérique (mais pas celui de cellules CD8+) (Jacobson et al 1999).

Dans le même modèle murin de lupus utilisé précédemment, Jacobson et coll. ont également retrouvé une susceptibilité féminine franche à l'exacerbation de la maladie après administration de GnRH (Jacobson, Ansari et al. 1999). En essayant de comprendre d'où pouvait provenir cette différence, ils ont pu ainsi observer une augmentation significative de l'expression d'ARNm d'une protéine G (Gαq/11), par laquelle le GnRH exerce son action immunostimulatrice, dans la rate des femelles concernées (Jacobson, Ansari et al. 1999). Cette observation, faite chez les rongeurs, pourrait apporter un début de réponse aux différences sexuelles observées dans la sclérose en plaques.

Plus récemment, en 2002, des travaux ont montré que L'exposition de lymphocytes T d'origine humaine au GnRH était à l'origine d'une transcription de novo de gènes impliqués dans l'adhésion, le chémotactisme, et le homing des lymphocytes T vers des organes spécifiques (Chen, Ganor et al. 2002).

En plus, d'avoir un rôle direct dans la prolifération, le homing et la fonction lymphocytaires, le GnRH est également produit par les cellules mêmes sur lesquelles il exerce un effet, à savoir , les lymphocytes, qui sont les cellules impliquées dans la physiopathologie de la SEP (Emanuele, Emanuele et al. 1990; Maier, Marchetti et al. 1992).

Le GnRH apparaît donc comme une molécule ayant des actions stimulantes sur le système immunitaire (indépendamment de ces effets sur la production des hormones sexuelles), et pourrait donc en partie expliquer la réactivation de la maladie observée chez les patientes traitées par agonistes du GnRH lors des protocoles de stimulation ovarienne utilisés dans la FIV ou l'ICSI.

Appliqué à la SEP, l'administration d'agoniste du GnRH pourrait donc théoriquement faciliter l'activation et la prolifération de lymphocytes T anti-myéline, permettre leur adhésion et la

traversée de la barrière hémato-encéphalique et faciliter la pénétration du parenchyme cérébral. Au sein du SNC, on pourrait également imaginer qu'ils renforcent la production d'Immunoglobulines par les lymphocytes B et donc participer indirectement aux lésions myéliniques. Cepndant, à notre connaissance, aucune étude utilisant des agonistes ou antagonistes du GnRH n'a été mené dans des modèles animaux de SEP, ce qui aurait pu étayer cette hypothèse.

Cette action immunostimulatrice pourrait donc expliquer que chez nos patientes, ce soit celles ayant reçu un traitement par agonistes du GnRH qui ont majoritairement développé des poussées à la suite du traitement par stimulation.

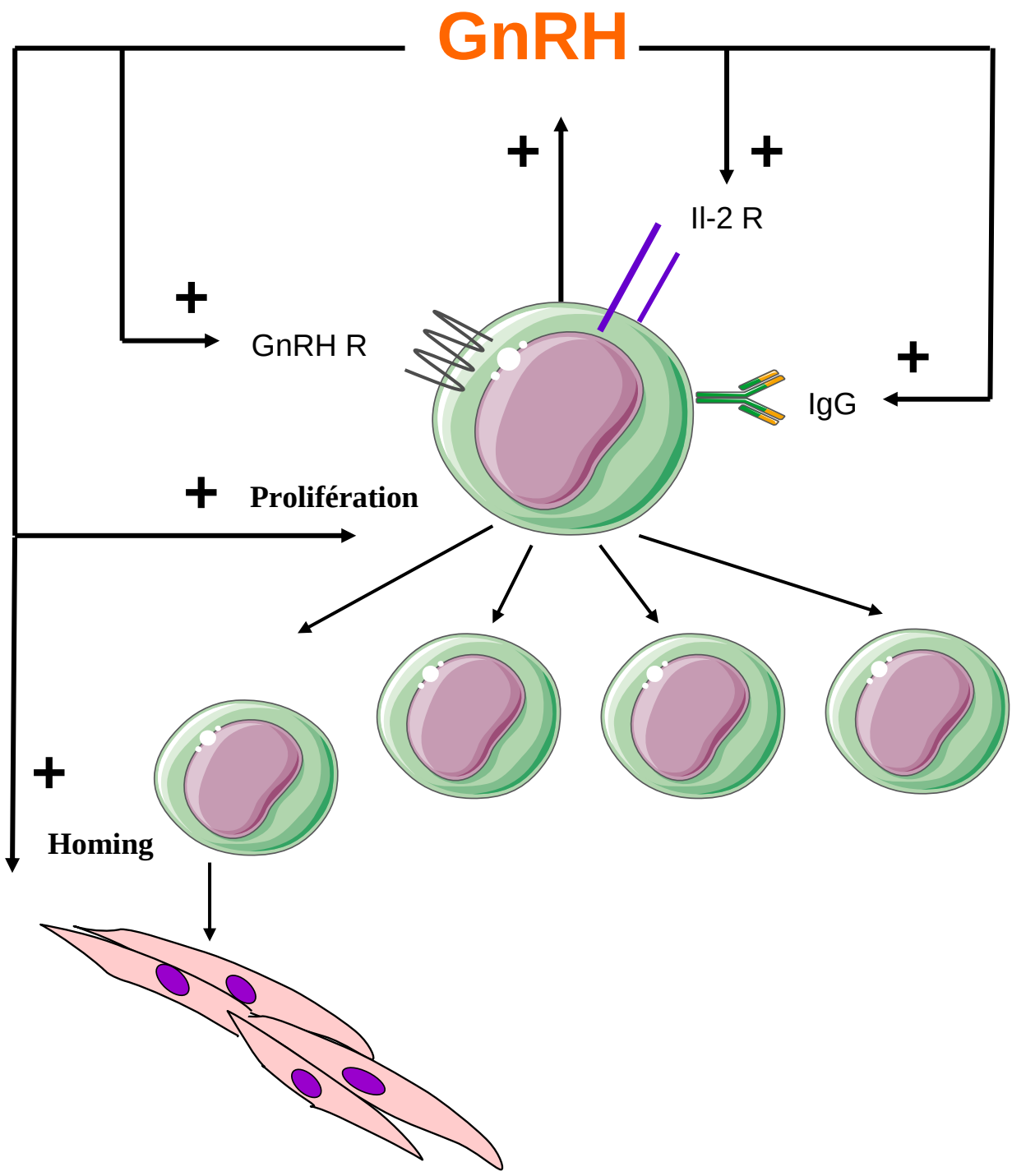


Figure 12 : Description des effets connus du GnRH sur les lymphocytes B et T, et de la production rétroactive de GnRH par ces cellules.

4.3 Effets des Gonadotrophines sur le système immunitaire : 2ème Hypothèse

Une autre possibilité serait d'envisager l'action directe des gonadotrophines sur le système immunitaire : les patientes ont en effet toutes reçu un traitement par de la FSH associé ou non à de la LH durant les protocoles de stimulations ovariennes. Assez peu d'études concernent les effets sur l'immunité des gonadotrophines. Il semble que ces peptides n'aient qu'une action relativement modérée sur le système immunitaire, portant essentiellement sur la prolifération lymphocytaire. Ainsi, en 1987, puis 1993, des travaux ont pu montrer que la LH et la FSH à des doses physiologiques ou élevées (100mUI/ml) stimulaient la prolifération des cellules CD4+ et CD8+ chez l'homme (Rouabhia, Deschaux et al. 1987; Athreya, Pletcher et al. 1993). De manière plus récente, Biffoni et al en 1998 a observé que certains types de gonadotrophines (dont l'HMG humegon et metrodine) pouvaient stimuler la prolifération des PBMC in vitro an l'absence d'autres stimuli, ainsi qu'entrainer une secrétion d'Il1 par ces mêmes cellules. Cette étude démontre donc que certaines préparations de gonadotrophines peuvent moduler les paramètres du système immunitaire in vitro (Biffoni, Marcucci et al. 1998).

Il semble donc exister tout de même une certaine action des ces gonadotrophines sur le système immunitaire, en particulier sur les lymphocytes T, cellules particulièrement impliquées dans la physiopathologie de la SEP.

4.4 Rôle éventuel de la chute brutale du taux d'Estradiol en cas d'échec de FIV : 3ème Hypothèse

Nous avons longuement disserté durant l'introduction sur l'effet protecteur de la grossesse et de la contraception oestro progestative sur les poussées de SEP. Cette diminution significative de l'activité de la maladie en particulier au troisième trimestre de grossesse correspond à une période où les taux d'estrogènes (estradiol et estriol) et de progestérone sont augmentés à plus de 20 fois la normale. De nombreuses études réalisées in vitro et in vivo tendent ainsi à montrer que l'estradiol possède des propriétés « anti inflammatoires » et « neuroprotectrices » (cf Introduction).

La stimulation ovarienne « artificielle » réalisée dans les protocoles de FIV ou d'ICSI est très souvent à l'origine d'une augmentation très importante du taux d'estradiol jusqu'à 10 fois la normale. En cas de succès de la FIV et donc de début de grossesse, cette élévation de l'estradiol persiste, ce qui serait à l'origine alors de l'effet « protecteur » de la grossesse sur les poussées dans la SEP, et ce serait la raison pour laquelle nous observons une diminution du risque de poussées en cas de FIV réussites. En cas d'échec de FIV, c'est-à-dire d'échec de l'implantation embryonnaire, on peut imaginer alors que le taux d'estradiol auparavant très élevé chez les patientes chute de manière importante. Cette diminution brutale du taux d'estradiol pourrait éventuellement participer à la recrudescence du taux de poussées.

Conclusion et Perspectives

Comme beaucoup d'autres maladies auto-immunes, la sclérose en plaques touche principalement les femmes, avec un sex ratio de 3/1. La prévalence de l'infertilité, et en conséquence, le recours à des méthodes d'assistance médicale à la procréation, n'est pas augmentée dans cette population. De nos jours, grâce aux nombreuses avancées thérapeutiques, le pronostic, en terme de poussées et donc de qualité de vie, s'est radicalement modifié ; les femmes atteintes de SEP et souffrant d'infertilité, sont ainsi de plus en plus nombreuses à avoir recours à des stimulations ovariennes.

Le rôle des hormones sexuelles (en particulier l'estrogène) dans la physiopathologie des maladies auto immunes donne lieu à de nombreux sujets d'études depuis ces dix dernières années : la prévalence féminine, le rôle bénéfique de la grossesse, et les modèles animaux ont permis de mettre en évidence le rôle fondamental des stéroïdes sexuelles dans la régulation du système immunitaire. La manipulation des hormones sexuelles, par exemple dans le cadre des traitements utilisés lors des stimulations ovariennes pour FIV, pourrait de cette manière avoir un retentissement sur la SEP. Notre travail a donc consisté à recenser sur les CHU français les patientes atteintes de SEP et qui avaient pu bénéficier de FIV. Il semble ainsi, que les stimulations ovariennes réalisées lors de ces protocoles soient à l'origine d'une augmentation significative des poussées en post FIV sur une période de 3 mois. De manière intéressante, il ressort que ce sont surtout les FIV « échecs » qui soient à l'origine de cette augmentation alors que les FIV aboutissant à une grossesse apparaissent plutôt comme un facteur protecteur. Le type de protocole utilisé a également son importance : en effet, l'utilisation des agonistes de la GnRH, est associée à un risque élevé de poussées en post FIV. Cette remarque est d'autant plus importante que ces molécules sont encore actuellement les plus utilisées dans les protocoles de FIV. Les agonistes de la GnRH avaient déjà montré dans des modèles murins de lupus leur capacité à stimuler le système immunitaire.

Il apparaît donc essentiel, en premier lieu de ne pas décourager les patientes qui veulent avoir recours à une assistance médicale à la procréation : en effet, même si nous nous sommes essentiellement intéressées aux poussées, le handicap de ces patientes ne semble pas être modifié à long terme par les protocoles de stimulation. Cependant, les résultats de ce travail doit faire réfléchir et le neurologue et le gynécologue sur le type de protocole à envisager chez cette catégorie de patientes, afin d'éviter une recrudescence des poussées.

Références

Alonso, A. and M. A. Hernan (2008). "Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review." Neurology **71**(2): 129-35.
Alonso, A., S. S. Jick, et al. (2005). "Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis." Arch Neurol **62**(9): 1362-5.
Alter, M., U. Leibowitz, et al. (1966). "Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel." Arch Neurol **15**(3): 234-7.
Arnason, B. G. and D. P. Richman (1969). "Effect of oral contraceptives on experimental demyelinating disease." Arch Neurol **21**(1): 103-8.
Athreya, B. H., J. Pletcher, et al. (1993). "Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro." Clin Immunol Immunopathol **66**(3): 201-11.
Babbe, H., A. Roers, et al. (2000). "Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction." J Exp Med **192**(3): 393-404.
Baker, A. E., V. M. Brautigam, et al. (2004). "Estrogen modulates microglial inflammatory mediator production via interactions with estrogen receptor beta." Endocrinology **145**(11): 5021-32.
Batticane, N., M. C. Morale, et al. (1991). "Luteinizing hormone-releasing hormone signaling at the lymphocyte involves stimulation of interleukin-2 receptor expression." Endocrinology **129**(1): 277-86.
Baxter, A. G. (2007). "The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis." Nat Rev Immunol **7**(11): 904-12.
Bebo, B. F., Jr., B. Dehghani, et al. (2009). "Treatment with selective estrogen receptor modulators regulates myelin specific T-cells and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis." Glia **57**(7): 777-90.
Bebo, B. F., Jr., A. Fyfe-Johnson, et al. (2001). "Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains." J Immunol **166**(3): 2080-9.
Biffoni, M., I. Marcucci, et al. (1998). "Effects of urinary gonadotrophin preparations on human in-vitro immune function." Hum Reprod **13**(9): 2430-4.
Brenner, T., S. Evron, et al. (1991). "Effect of experimental autoimmune encephalomyelitis on pregnancy: studies in rabbits and rats." Isr J Med Sci **27**(4): 181-5.
Chataway, J., R. Feakes, et al. (1998). "The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen." Brain **121 (Pt 10)**: 1869-87.
Chen, A., Y. Ganor, et al. (2002). "The neuropeptides GnRH-II and GnRH-I are produced by human T cells and trigger laminin receptor gene expression, adhesion, chemotaxis and homing to specific organs." Nat Med **8**(12): 1421-6.
Compston, A. (1990). "Risk factors for multiple sclerosis: race or place?" J Neurol Neurosurg Psychiatry **53**(10): 821-3.
Confavreux, C., M. Hutchinson, et al. (1999). "[Multiple sclerosis and pregnancy: clinical issues]." Rev Neurol (Paris) **155**(3): 186-91.
Confavreux, C., M. Hutchinson, et al. (1998). "Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group." N Engl J Med **339**(5): 285-91.
Confavreux, C., S. Vukusic, et al. (2003). "Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process." Brain **126**(Pt 4): 770-82.
Confavreux, C., S. Vukusic, et al. (2000). "Relapses and progression of disability in multiple sclerosis." N Engl J Med **343**(20): 1430-8.

Correale, J., M. Arias, et al. (1998). "Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects." J Immunol **161**(7): 3365-74.

Debouverie, M. (2009). "Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France." J Neurol Sci.

Drew, P. D. and J. A. Chavis (2000). "Inhibition of microglial cell activation by cortisol." Brain Res Bull **52**(5): 391-6.

Druckmann, R. and M. A. Druckmann (2005). "Progesterone and the immunology of pregnancy." J Steroid Biochem Mol Biol **97**(5): 389-96.

Elliott, G. A., A. J. Gibbons, et al. (1973). "A comparison of the effects of melengestrol acetate with a combination of hydrocortisone acetate and medroxyprogesterone acetate and with other steroids in the treatment of experimental alleric encephalomyelitis in Wistar rats." Acta Neuropathol **23**(2): 95-104.

Elloso, M. M., K. Phiel, et al. (2005). "Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis using estrogen receptor-selective ligands." J Endocrinol **185**(2): 243-52.

Emanuele, N. V., M. A. Emanuele, et al. (1990). "Rat spleen lymphocytes contain an immunoactive and bioactive luteinizing hormone-releasing hormone." Endocrinology **126**(5): 2482-6.

Garay, L., M. C. Gonzalez Deniselle, et al. (2008). "Steroid protection in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis." Neuroimmunomodulation **15**(1): 76-83.

Garidou, L., S. Laffont, et al. (2004). "Estrogen receptor alpha signaling in inflammatory leukocytes is dispensable for 17beta-estradiol-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis." J Immunol **173**(4): 2435-42.

Ghoumari, A. M., E. E. Baulieu, et al. (2005). "Progesterone increases oligodendroglial cell proliferation in rat cerebellar slice cultures." Neuroscience **135**(1): 47-58.

Giovannoni, G. and G. Ebers (2007). "Multiple sclerosis: the environment and causation." Curr Opin Neurol **20**(3): 261-8.

Gonzalez Deniselle, M. C., L. Garay, et al. (2007). "Progesterone modulates brain-derived neurotrophic factor and choline acetyltransferase in degenerating Wobbler motoneurons." Exp Neurol **203**(2): 406-14.

Hafler, D. A., A. Compston, et al. (2007). "Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study." N Engl J Med **357**(9): 851-62.

Haines, J. L., H. A. Terwedow, et al. (1998). "Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group." Hum Mol Genet **7**(8): 1229-34.

Hammond, S. R., D. R. English, et al. (2000). "The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia." Brain **123 (Pt 5)**: 968-74.

Hellwig, K., C. Beste, et al. (2008). "Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique." J Neurol **255**(4): 592-3.

Hellwig, K., S. Schimrigk, et al. (2009). "Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis." Eur Neurol **61**(2): 65-8.

Hernan, M. A., M. J. Hohol, et al. (2000). "Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis." Neurology **55**(6): 848-54.

Hoffman, G. E., W. W. Le, et al. (2001). "Divergent effects of ovarian steroids on neuronal survival during experimental allergic encephalitis in Lewis rats." Exp Neurol **171**(2): 272-84.

Hutchinson, M. (1993). "Pregnancy in multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **56**(10): 1043-5.

Ibanez, C., S. A. Shields, et al. (2003). "Steroids and the reversal of age-associated changes in myelination and remyelination." Prog Neurobiol **71**(1): 49-56.
Ito, A., B. F. Bebo, Jr., et al. (2001). "Estrogen treatment down-regulates TNF-alpha production and reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in cytokine knockout mice." J Immunol **167**(1): 542-52.
Jacobson, J. D., M. A. Ansari, et al. (1999). "Gender-specific exacerbation of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone: potential role of G alpha(q/11)." Endocrinology **140**(8): 3429-37.
Jacobson, J. D., B. C. Nisula, et al. (1994). "Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs." Endocrinology **134**(6): 2516-23.
Junker, A., J. Ivanidze, et al. (2007). "Multiple sclerosis: T-cell receptor expression in distinct brain regions." Brain **130**(Pt 11): 2789-99.
Kabat, E. A., D. A. Freedman, et al. (1950). "A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases." Am J Med Sci **219**(1): 55-64.
Keith, A. B. (1978). "Sex difference in Lewis rats in the incidence of recurrent experimental allergic encephalomyelitis." Nature **272**(5656): 824-5.
Kim, S., S. M. Liva, et al. (1999). "Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis." Neurology **52**(6): 1230-8.
Kruger, P. G. (2001). "Mast cells and multiple sclerosis: a quantitative analysis." Neuropathol Appl Neurobiol **27**(4): 275-80.
Kurtzke, J. F. and N. Delasnerie-Laupretre (1996). "Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France." Acta Neurol Scand **93**(2-3): 110-7.
Kurtzke, J. F. and A. Heltberg (2001). "Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome." J Clin Epidemiol **54**(1): 1-22.
Kurtzke, J. F. and K. Hyllested (1987). "Multiple sclerosis in the Faroe Islands. III. An alternative assessment of the three epidemics." Acta Neurol Scand **76**(5): 317-39.
Laplaud, D. A., E. Leray, et al. (2006). "Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization." Neurology **66**(8): 1280-1.
Laplaud, D. A., C. Ruiz, et al. (2004). "Blood T-cell receptor beta chain transcriptome in multiple sclerosis. Characterization of the T cells with altered CDR3 length distribution." Brain **127**(Pt 5): 981-95.
Lassmann, H., W. Bruck, et al. (2001). "Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy." Trends Mol Med **7**(3): 115-21.
Liu, H. B., K. K. Loo, et al. (2003). "Estrogen receptor alpha mediates estrogen's immune protection in autoimmune disease." J Immunol **171**(12): 6936-40.
Lublin, F. D. (2005). "Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis." Neurol Clin **23**(1): 1-15, v.
Lublin, F. D. and S. C. Reingold (1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." Neurology **46**(4): 907-11.
Lucchinetti, C., W. Bruck, et al. (1999). "A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases." Brain **122 (Pt 12)**: 2279-95.
Lucchinetti, C., W. Bruck, et al. (2000). "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination." Ann Neurol **47**(6): 707-17.
Lucchinetti, C. F., W. Bruck, et al. (1996). "Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis." Brain Pathol **6**(3): 259-74.
Madsen, L. S., E. C. Andersson, et al. (1999). "A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor." Nat Genet **23**(3): 343-7.

Maier, C. C., B. Marchetti, et al. (1992). "Thymocytes express a mRNA that is identical to hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone mRNA." Cell Mol Neurobiol **12**(5): 447-54.

Marchetti, B., V. Guarcello, et al. (1989). "Luteinizing hormone-releasing hormone-binding sites in the rat thymus: characteristics and biological function." Endocrinology **125**(2): 1025-36.

Marchetti, B., V. Guarcello, et al. (1989). "Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist restoration of age-associated decline of thymus weight, thymic LHRH receptors, and thymocyte proliferative capacity." Endocrinology **125**(2): 1037-45.

Marrie, R. A. (2004). "Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology." Lancet Neurol **3**(12): 709-18.

Matejuk, A., K. Adlard, et al. (2001). "17 beta-estradiol inhibits cytokine, chemokine, and chemokine receptor mRNA expression in the central nervous system of female mice with experimental autoimmune encephalomyelitis." J Neurosci Res **65**(6): 529-42.

Matejuk, A., J. Dwyer, et al. (2003). "17Beta-estradiol treatment profoundly down-regulates gene expression in spinal cord tissue in mice protected from experimental autoimmune encephalomyelitis." Arch Immunol Ther Exp (Warsz) **51**(3): 185-93.

McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." Ann Neurol **50**(1): 121-7.

Mertin, L. A. and V. M. Rumjanek (1985). "Pregnancy and the susceptibility of Lewis rats to experimental allergic encephalomyelitis." J Neurol Sci **68**(1): 15-24.

Miller, H. and K. Schapira (1959). "Aetiological aspects of multiple sclerosis. II." Br Med J **1**(5125): 811-5.

Morale, M. C., N. Batticane, et al. (1991). "Blockade of central and peripheral luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptors in neonatal rats with a potent LHRH-antagonist inhibits the morphofunctional development of the thymus and maturation of the cell-mediated and humoral immune responses." Endocrinology **128**(2): 1073-85.

Morales, L. B., K. K. Loo, et al. (2006). "Treatment with an estrogen receptor alpha ligand is neuroprotective in experimental autoimmune encephalomyelitis." J Neurosci **26**(25): 6823-33.

Moreau, T., J. Gere, et al. (2003). "Clomiphene citrate can increase relapse rate in multiple sclerosis." Mult. Scler.(Suppl.): S85.

Munger, K. L., L. I. Levin, et al. (2006). "Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis." JAMA **296**(23): 2832-8.

Neumann, H., I. M. Medana, et al. (2002). "Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases." Trends Neurosci **25**(6): 313-9.

Nicot, A. (2009). "Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy." Front Biosci **14**: 4477-515.

Offner, H. (2004). "Neuroimmunoprotective effects of estrogen and derivatives in experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis." J Neurosci Res **78**(5): 603-24.

Oksenberg, J. R. and S. L. Hauser (2005). "Genetics of multiple sclerosis." Neurol Clin **23**(1): 61-75, vi.

Olerup, O., R. Olsson, et al. (1995). "HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis." Gastroenterology **108**(3): 870-8.

Palaszynski, K. M., H. Liu, et al. (2004). "Estriol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis." J Neuroimmunol **149**(1-2): 84-9.

Pasare, C. and R. Medzhitov (2003). "Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells." Science **299**(5609): 1033-6.
Pettersson, A., C. Ciumas, et al. (2004). "Dendritic cells exposed to estrogen in vitro exhibit therapeutic effects in ongoing experimental allergic encephalomyelitis." J Neuroimmunol **156**(1-2): 58-65.
Polanczyk, M., A. Zamora, et al. (2003). "The protective effect of 17beta-estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor-alpha." Am J Pathol **163**(4): 1599-605.
Polanczyk, M. J., B. D. Carson, et al. (2004). "Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment." J Immunol **173**(4): 2227-30.
Polanczyk, M. J., R. E. Jones, et al. (2004). "T lymphocytes do not directly mediate the protective effect of estrogen on experimental autoimmune encephalomyelitis." Am J Pathol **165**(6): 2069-77.
Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"." Ann Neurol **58**(6): 840-6.
Poser, S., N. E. Raun, et al. (1979). "Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis." Acta Neurol Scand **59**(2-3): 108-18.
Pozzilli, C., P. Falaschi, et al. (1999). "MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns." Neurology **53**(3): 622-4.
Quandt, J. A., M. Baig, et al. (2004). "Unique clinical and pathological features in HLA-DRB1*0401-restricted MBP 111-129-specific humanized TCR transgenic mice." J Exp Med **200**(2): 223-34.
Raghuwanshi, A., S. S. Joshi, et al. (2008). "Vitamin D and multiple sclerosis." J Cell Biochem **105**(2): 338-43.
Rosati, G. (2001). "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update." Neurol Sci **22**(2): 117-39.
Rouabhia, M., P. A. Deschaux, et al. (1987). "[Neuroimmunomodulation of the immune response by the endocrine system: effect of luteinizing hormone (LH) on the proliferative response of lymphocytes]." Jpn J Med Sci Biol **40**(4): 147-51.
Runmarker, B. and O. Andersen (1995). "Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis." Brain **118 (Pt 1)**: 253-61.
Salvetti, M., G. Giovannoni, et al. (2009). "Epstein-Barr virus and multiple sclerosis." Curr Opin Neurol **22**(3): 201-6.
Serafini, B., B. Rosicarelli, et al. (2007). "Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain." J Exp Med **204**(12): 2899-912.
Sicotte, N. L., B. S. Giesser, et al. (2007). "Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study." Arch Neurol **64**(5): 683-8.
Sicotte, N. L., S. M. Liva, et al. (2002). "Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol." Ann Neurol **52**(4): 421-8.
Singer, C. A., K. L. Rogers, et al. (1998). "Modulation of Bcl-2 expression: a potential component of estrogen protection in NT2 neurons." Neuroreport **9**(11): 2565-8.
Smith, R. and J. W. Studd (1992). "A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle." J R Soc Med **85**(10): 612-3.
Soldan, S. S., A. I. Alvarez Retuerto, et al. (2003). "Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol." J Immunol **171**(11): 6267-74.
Sospedra, M. and R. Martin (2005). "Immunology of multiple sclerosis." Annu Rev Immunol **23**: 683-747.
Straub, R. H. (2007). "The complex role of estrogens in inflammation." Endocr Rev **28**(5): 521-74.

Subramanian, S., A. Matejuk, et al. (2003). "Oral feeding with ethinyl estradiol suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice and inhibits the recruitment of inflammatory cells into the central nervous system." J Immunol **170**(3): 1548-55.

Takao, T., N. Flint, et al. (2004). "17beta-estradiol protects oligodendrocytes from cytotoxicity induced cell death." J Neurochem **89**(3): 660-73.

Tillman, A. J. (1950). "The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management." Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis **28**: 548-82.

Tiwari-Woodruff, S., L. B. Morales, et al. (2007). "Differential neuroprotective and antiinflammatory effects of estrogen receptor (ER)alpha and ERbeta ligand treatment." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(37): 14813-8.

Vukusic, S. and C. Confavreux (2006). "[Multiple sclerosis and pregnancy]." Rev Neurol (Paris) **162**(3): 299-309.

Vukusic, S., M. Hutchinson, et al. (2004). "Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse." Brain **127**(Pt 6): 1353-60.

Vukusic, S., V. Van Bockstael, et al. (2007). "Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(7): 707-9.

Weaver, C. E., Jr., M. Park-Chung, et al. (1997). "17beta-Estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors." Brain Res **761**(2): 338-41.

Weber, W. E., W. A. Buurman, et al. (1987). "Fine analysis of cytolytic and natural killer T lymphocytes in the CSF in multiple sclerosis and other neurologic diseases." Neurology **37**(3): 419-25.

Wucherpfennig, K. W., I. Catz, et al. (1997). "Recognition of the immunodominant myelin basic protein peptide by autoantibodies and HLA-DR2-restricted T cell clones from multiple sclerosis patients. Identity of key contact residues in the B-cell and T-cell epitopes." J Clin Invest **100**(5): 1114-22.

Zhu, W. H., C. Z. Lu, et al. (2007). "A putative mechanism on remission of multiple sclerosis during pregnancy: estrogen-induced indoleamine 2,3-dioxygenase by dendritic cells." Mult Scler **13**(1): 33-40.

Zorgdrager, A. and J. De Keyser (1997). "Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis." J Neurol Sci **149**(1): 95-7.

Zorgdrager, A. and J. De Keyser (1998). "Premenstrual exacerbations of multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **65**(2): 279-80.

Annexes

Critères de MacDonald : Annexe 1

Critères diagnostic de SEP (Mac Donald et al., 2001)

Présentation clinique	Examens complémentaires requis pour le diagnostic
> 2 poussées > 2 lésions	Aucun
> 2 poussées 1 lésion	**Dissémination spatiale** démontrée par * IRM (a) ou * > 2 lésions IRM évocatrice de SEP et LCR + (b)
1 poussée > 2 lésions	**Dissémination temporelle** démontrée par * IRM (a) ou * deuxième poussée clinique
1 poussée 1 lésion Présentation monosymptomatique Syndrome clinique isolée	**Dissémination spatiale** démontrée par * IRM (a) ou * > 2 lésions IRM évocatrice de SEP et LCR + (b) **Dissémination temporelle** démontrée par * IRM (a) ou * deuxième poussée clinique

(a) Critères de Barkhof et al., 1997
(b) LCR: soit présence de BO d'IgG, soit élévation index IgG

Fiche de recueil de données : Annexe 2

Patientes SEP ayant eu une stimulation ovarienne pour FIV

Nom : ___ ___ ___

Prénom :___ ___ ___

Date de Naissance :
Origine ethnique :
Forme de la maladie au moment de la 1ère FIV :

Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux :

Antécédents familiaux de SEP : oui ☐ non ☐ ND ☐

Date des premiers symptômes neurologiques :
Types :

Date du diagnostic :
Résultats de l'IRM :

Critères de Barkhoff présents : oui ☐ non ☐ ND ☐

Résultats de la PL : Normale ☐ BOC ☐ Index IgG élevé ☐ ND ☐

Traitement (s) de fond :

Type et Date de mise en route :	INF	☐	Date début : Date fin :
	Copaxone	☐☐	Date début : Date fin :
	Mitoxantrone	☐	Date début : Date fin :
	Autres :	☐	Date : début

Date fin :

Poussées :

Date(s)								
Signe(s)								
Solumédrol								

IRM :

Dates :								
Résultats :								

Cause de l'infertilité :

Protocoles de stimulation utilisé :

Date de la (ou des) stimulations :

1ère FIV : Réussite ☐ Echec ☐ ND ☐

2ère FIV : Réussite ☐ Echec ☐ ND ☐

3ère FIV : Réussite ☐ Echec ☐ ND ☐

4ère FIV : Réussite ☐ Echec ☐ ND ☐

5ère FIV : Réussite ☐ Echec ☐ ND ☐

Grossesse :

Accouchement :

Date :

Présence de poussée dans le post-partum : Oui ☐ Non ☐ ND ☐

Date :								
Signes clinique								

MICHEL Laure

Titre de thèse : Etude du retentissement des stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de fécondations in vitro chez 28 patientes atteintes de sclérose en plaques.

Résumé:

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central, qui touche de manière majoritaire les femmes avec un sex ratio de 3/1. Les hormones sexuelles, par le biais essentiellement des estrogènes, sont probablement impliquées dans la physiopathologie de la maladie. Dans le cadre d'une étude multicentrique rétrospective sur 12 CHU, nous avons évalué le retentissement des stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de fécondations in vitro sur la sclérose en plaques. 28 patientes ont pu être retrouvées en croisant les bases de données du PMSI et par appel aux neurologues traitants. Les stimulations ovariennes sont à l'origine d'une augmentation significative du nombre de poussées au moins à court terme. Cette augmentation est liée de manière significative au type de molécule utilisé (agoniste ou antagoniste de la GnRH), mais également au résultat de la FIV. Cette étude, tout en renforçant le rôle des hormones sexuelles dans la physiopathologie de la SEP, peut permettre de mieux orienter les patientes ayant un désir de grossesse et devant utiliser des techniques d'assistance médicale à la procréation.

Mots clefs :

Sclérose en plaques- Fécondation in vitro-Système immunitaire-Estrogènes.