

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2004

N° 119

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Neurologie

Par

David-Axel LAPLAUD  
Né le 07/02/1970 à Limoges

---

Présentée et soutenue publiquement le 28/09/2004

---

**RETENTISSEMENT DES STIMULATIONS OVARIENNES SUR LE  
TAUX DE PUSSEES AU COURS DE LA SCLEROSE EN PLAQUES**

Président : Monsieur le Professeur DAMIER

Directeur de Thèse : Madame le Docteur WIERTLEWSKI

INTRODUCTION .....	6
RAPPELS .....	8
DEFINITION ET GENERALITES SUR LA MALADIE .....	9
EPIDEMIOLOGIE DE LA SEP.....	11
SEP ET FERTILITE .....	13
IMMUNOLOGIE DE LA SEP .....	14
PHYSIOLOGIE HORMONALE DE LA FEMME .....	18
PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL.....	20
<i>Phase folliculaire précoce</i> .....	20
<i>Phase folliculaire tardive</i> .....	21
<i>Phase ovulatoire</i> .....	22
<i>Phase lutéale</i> .....	23
RAPPELS SUR LES HORMONES SEXUELLES .....	3
<i>Les hormones polypeptidiques</i> .....	3
<i>Les hormones protéiques</i> .....	5
1 FSH et LH.....	5
2- L'Hormone Chorionique Gonadotrope .....	7
<i>Les hormones stéroïdiennes</i> .....	8
1- Les estrogènes .....	9
A). le 17-béta-Estradiol.....	10
B) Les autres estrogènes .....	12
a) Estriol.....	14
b) Estrone .....	14

c) Sulfate d'estrone.....	15
C) Effet hormonal des estrogènes en thérapeutique .....	16
2 - La progestérone.....	16
LES PRODUITS UTILISES EN FIV .....	19
<i>La gonadoréline</i> .....	20
<i>Les analogues de la LHRH</i> .....	20
A) Les antagonistes:.....	21
B) Les agonistes de la LH-RH:.....	21
<i>Les anti estrogènes</i> .....	23
A) Le Citrate de Clomifène .....	24
B) Le Citrate de Tamoxifène .....	24
METHODES DE STIMULATION OVARIENNE.....	26
PATIENTES ET METHODES .....	30
CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION .....	31
LE BILAN PRE-FIV .....	33
RECUEIL DES DONNEES .....	34
STATISTIQUES .....	35
RESULTATS.....	37
DESCRIPTION DES CAS.....	38
<i>Cas n°1</i> .....	38
<i>Cas n°2</i> .....	39
<i>Cas n°3</i> .....	40
<i>Cas n°4</i> .....	41
<i>Cas n°5</i> .....	43

ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE .....	45
ANALYSE DES CAS PRESENTES .....	49
<i>Analyse du nombre de poussée après la stimulation ovarienne</i> .....	49
<i>Analyse du type de stimulation ovarienne sur le taux de poussée</i> .....	52
<i>Analyse de l'activité radiologique de la maladie après stimulation ovarienne</i> .....	52
<i>Analyse de l'effet de la grossesse et du post-partum sur le nombre de poussée dans notre série</i> .....	53
DISCUSSION .....	56
LA POPULATION ETUDIEE ET LES LIMITES DE L'ETUDE .....	57
HORMONES SEXUELLES ET SEP .....	60
<i>Grossesse et SEP</i> .....	60
<i>Ménopause et SEP</i> .....	62
<i>Cycle menstruel et SEP</i> .....	62
<i>Immunologie et hormones sexuelles</i> .....	64
RELATION ENTRE STIMULATION OVARIENNE ET SEP .....	66
<i>L'effet du citrate de clomifène</i> .....	66
<i>Une hypothèse : l'effet du GnRH</i> .....	67
<i>L'effet de LH et FSH</i> .....	69
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	70
REFERENCES .....	72
ANNEXES .....	80
CRITERES DE MACDONALD .....	81
FICHE DE RECUEIL DE DONNEES .....	82

**Abréviations utilisées**

BHE : barrière hémato-encéphalique

EAE : encéphalomyélite allergique expérimentale

FIV : fécondation *in vitro*

FSH : hormone foliculo-stimulante

GnRH : gonadotrophin releasing hormone

HCG : hormone chorionique gonadotrope

ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

IFN $\gamma$  : interféron  $\gamma$

LH : hormone lutéinisante

LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone

PL : ponction lombaire

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

TNF $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$

# INTRODUCTION

La Sclérose en plaques (SEP) touche principalement la femme en âge de procréer. Etant donné l'étroite relation temporelle entre la période de développement de la maladie et la vie génitale de la femme, un certain nombre de facteurs hormonaux pourraient avoir un rôle modulateur sur la SEP. D'autre part, il existe d'étroites relations entre le système hormonal et le système immunitaire pouvant rendre compte du rôle modulateur que pourrait jouer le premier sur le second.

Bien qu'il n'y ait eu que peu d'études sur le sujet, Il ne semble pas que la SEP ait une incidence particulière sur la fertilité des patientes (Abramsky, 1994; Damek and Shuster, 1997; Dwosh et al., 2003). Cependant, certaines patientes souffrent, pour des raisons variables, d'une infertilité nécessitant une prise en charge par des procédures de stimulation ovarienne dans le cadre de fécondations *in vitro* (FIV), impliquant l'utilisation d'hormones, en particulier le LHRH, ses agonistes ou ses antagonistes, ou l'utilisation d'antagonistes des estrogènes. Ces différentes molécules pourraient avoir soit en elles-mêmes soit par l'intermédiaire de la régulation des hormones sexuelles, un effet sur l'immunité et donc sur le cours de la maladie (Chen et al., 2002). Il a ainsi été décrit par l'équipe de Th. Moreau (Moreau et al., 2003) une possible majoration de l'activité clinique et radiologique de la SEP sous traitement anti-estrogénique (citrates de clomifène).

Il nous a donc paru intéressant d'étudier de façon rétrospective les patientes souffrant de SEP et ayant bénéficié d'une prise en charge d'infertilité afin de connaître l'impact des différents traitements utilisés sur le cours de la maladie.

## RAPPELS

## **DEFINITION ET GENERALITES SUR LA MALADIE**

Plus de 100 ans se sont écoulés depuis les premières descriptions cliniques et neuro-pathologiques de la SEP par Carswell (Carswell, 1838), Cruveilhier ou encore Charcot (Charcot, 1868). Cette maladie chronique et invalidante, qui touche plus de 60 000 patients en France, reste toujours énigmatique quant à son étiologie et ses mécanismes physiopathologiques. D'énormes progrès ont été récemment réalisés dans l'approche diagnostique et l'histoire naturelle de la maladie et ont ainsi permis non seulement une meilleure compréhension de la physiopathogénie de la SEP mais aussi la découverte de nouvelles thérapeutiques et donc une meilleure prise en charge des patients.

La SEP est une maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC) touchant préférentiellement l'adulte jeune et en particulier la femme en âge de procréer. La SEP est une maladie considérée comme dysimmunitaire et caractérisée par une démyélinisation au sein de la substance blanche du système nerveux central. Cette démyélinisation entraîne d'une part la formation de blocs de conduction responsables d'une mauvaise transmission de l'influx nerveux et d'autre part, lorsqu'elle se chronicise, la facilitation de la destruction axonale. Ces phénomènes sont responsables de la symptomatologie déficitaire présentée par les patients et de l'extrême variabilité des signes cliniques. La majorité des patients ont soit une forme rémittente soit une forme secondairement progressive de la maladie. La phase rémittente est caractérisée par la survenue répétée de poussées suivies de rémissions. Ces poussées sont définies par la survenue de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes neurologiques préexistants pendant une durée supérieure à 24 heures, en l'absence de fièvre. La phase

rémittente semble correspondre à une phase plus précoce dans le développement de la maladie comparativement à la phase secondairement progressive qui la suit. En effet, la majorité des patients ayant une forme rémittente évolueront vers une forme secondairement progressive en 15 ans en moyenne (Confavreux et al., 2000). Cette phase est caractérisée par l'installation graduelle d'un handicap sans rémission. Il existe une troisième forme de SEP, la forme progressive primaire, pour laquelle l'évolution se fait d'un seul tenant avec aggravation progressive du handicap neurologique sans poussée et sans rémission. La SEP, en particulier dans sa forme rémittente, et comme dans la majorité des maladies autoimmunes, touche préférentiellement la femme avec un sex-ratio de 3 pour 1, plutôt entre 20 et 40 ans. De nombreuses hypothèses que nous détaillerons plus loin, peuvent expliquer cette prépondérance féminine de la SEP.

## ÉPIDEMIOLOGIE DE LA SEP

La prévalence de la maladie varie considérablement d'une région à l'autre du monde. Les prévalences les plus importantes ont été mesurées en Europe du Nord, Australie du sud et la partie moyenne de l'Amérique du Nord. Elle est estimée à un cas pour 1000 habitants en France (Sadovnick and Ebers, 1993). Il semble exister une tendance à l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de la maladie en particulier dans les régions du sud de l'Europe, même lorsque des méthodes de mesures uniformes ont été utilisées (Wynn et al, Neurology, 1990). Les raisons expliquant ces augmentations d'incidence et de prévalence semblent être une meilleure reconnaissance de la maladie ainsi que les avancées technologiques (en particulier l'IRM), permettant de porter des diagnostics plus précocement ou de reconnaître des cas qui ne l'étaient pas auparavant.

L'explication des variations géographiques d'incidence et de prévalence de la maladie est mal comprise. Une origine environnementale ou génétique a été avancée, mais ces deux facteurs sont probablement intriqués. Les variations rapides d'incidence de la maladie dans des endroits isolés du globe et dans une population autochtone à l'occasion de l'invasion d'une population étrangère, comme cela a été le cas dans les îles Féroë, plaide pour une origine environnementale (un facteur transmissible)(Kurtzke and Hyllested, 1987). Il en est de même en ce qui concerne les variations de fréquence de la maladie chez les populations migrant vers ou depuis une zone de forte prévalence (Alter et al., 1966). Cependant, l'interprétation de ces études n'est pas univoque et il existe de nombreux facteurs confondants. L'étude des enfants adoptés de patients souffrant de SEP ne montre pas d'augmentation de l'incidence par rapport à la population générale et va à l'encontre d'un facteur transmissible (Ebers et al., 1995). L'étude de jumeaux

monozygotes montre une concordance de 30 % pour la maladie, contre 5% pour des jumeaux dizygotes (comparable au risque d'un apparenté au premier degré d'un patient SEP), et démontre ainsi clairement l'influence de facteurs génétiques dans la survenue de la maladie. L'étude de gènes de susceptibilité à la SEP a rapidement montré l'influence de la région HLA (Jersild et al., 1973) et a été confirmée par de nombreuses études depuis (Kenealy et al., 2003). Les approches par stratégies de gènes-candidats n'ont pas permis de mettre en évidence de gène spécifique de la maladie et les études portant sur l'ensemble du génome, si elles ont pu mettre en évidence certaines régions d'intérêt, celles-ci n'étaient pas identiques d'une étude à l'autre. Il semble donc que la SEP soit liée à l'influence de plusieurs gènes dont l'influence de chacun est faible sur le risque de la maladie, expliquant les difficultés à les mettre en évidence par les approches classiques d'étude génétique.

## **SEP ET FERTILITE**

S'il est communément admis que la fertilité des patientes atteintes de SEP est équivalente à celle de la population générale (Abramsky, 1994; Dwosh et al., 2003), il faut reconnaître que peu d'études se sont penchées sur cet aspect de la maladie. Le nombre d'enfant par femme est cependant moins important au cours de la SEP, cette diminution étant considérée comme d'origine comportementale (Damek and Shuster, 1997). Le retentissement sur la sexualité existe en particulier chez l'homme avec des troubles de l'érection qui peuvent conduire à une hypofécondité (Dwosh et al., 2003).

## IMMUNOLOGIE DE LA SEP

La SEP est caractérisée par la présence de plaques de démyélinisation au sein du système nerveux central, ces lésions consistant en des zones hypocellulaires bien démarquées par rapport au parenchyme adjacent avec une perte de myéline et une relative préservation des axones, et la formation de cicatrices gliales. Les lésions, qui sont centrées par un vaisseau sanguin, ont une prédilection pour les zones richement myélinisées du système nerveux central telles que le nerf optique, la substance blanche périventriculaire, le tronc cérébral et le cervelet et la substance blanche de la moelle.

Sur le plan anatomopathologique, la maladie est caractérisée par l'infiltration au sein de la substance blanche, de cellules immunitaires issues du sang. Dans les plaques actives de SEP, l'infiltration est dominée par la présence de lymphocytes T en particulier des CD8, ainsi que des macrophages et des cellules microgliales activées. On distingue aussi quelques plasmocytes (Booss et al., 1983; Noseworthy et al., 2000).

Sur le plan physiopathologique, la maladie est associée à la présence de lymphocytes T auto-réactifs activés par les principaux antigènes de la myéline : les protéines MBP (Myelin Basic Protein), MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), PLP (Proteolipid Protein) (Lovett-Racke et al., 1998; Markovic-Plese et al., 1995; Ota et al., 1990; Scholz et al., 1998; Zhang et al., 1994). Ces lymphocytes T autoréactifs sont présents dans le sang des patients mais aussi dans celui des témoins. Cependant, chez les patients souffrant d'une SEP, ces cellules sont dans un état d'activation supérieur. D'autre part, l'analyse des gènes du TCR des lymphocytes T issus du sang des patients a montré des restrictions d'utilisation de certains gènes, favorisant la présence de familles oligoclonales de lymphocytes T dans le sang des patients. Ces altérations du répertoire

lymphocytaire semblent être présents très tôt dans la maladie et prédominent sur les CD8 (Laplaud et al., 2004). D'autre part de nombreux travaux fondamentaux ont montrés que les clones lymphocytaires T anti-myéline avaient une tendance à produire des cytokines pro inflammatoires de type Th1 (IFN $\gamma$ , IL2), ce que nous avons pu confirmer dans un précédent travail (Laplaud et al., 2004).

Des modèles animaux de cette maladie existent, nommés Encéphalite Allergique Expérimentale (EAE) et ont permis de mieux comprendre certains mécanismes immunologiques de la SEP et de la modéliser (voir figure 1, page 17). Les EAE sont induites principalement chez la souris, mais également chez d'autres rongeurs voire chez des primates, par des injections de protéines de la myéline (MBP, PLP et MOG) ou par des injections de lymphocytes T helper (CD4+) spécifiques de ces mêmes protéines (Seamons et al., 2003; Zamvil et al., 1985).

La réponse immunitaire, chez les patients, la mieux décrite dans la littérature est associée aux lymphocytes CD4+ de type Th1 (Steinman and Zamvil, 2003; Zamvil and Steinman, 2003). De plus un gène de susceptibilité associé à la maladie est le gène HLADR2 (codant pour une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II), impliquant les lymphocytes CD4+ comme effecteurs (Kenealy et al., 2003). La séquence d'évènements conduisant à la lésion de SEP, basée sur l'ensemble des données précédemment citées, est la suivante (résumée dans la figure 1):

Des lymphocytes T CD4+ autoréactifs anti-myéline présents dans le sang sont activés, peut-être par un phénomène de mimétisme moléculaire (Wucherpfennig and Strominger, 1995), ce qui leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Au niveau du parenchyme cérébral, alors que des peptides issus de la myéline sont présentés par les macrophages périvasculaires environnants, ces lymphocytes T vont

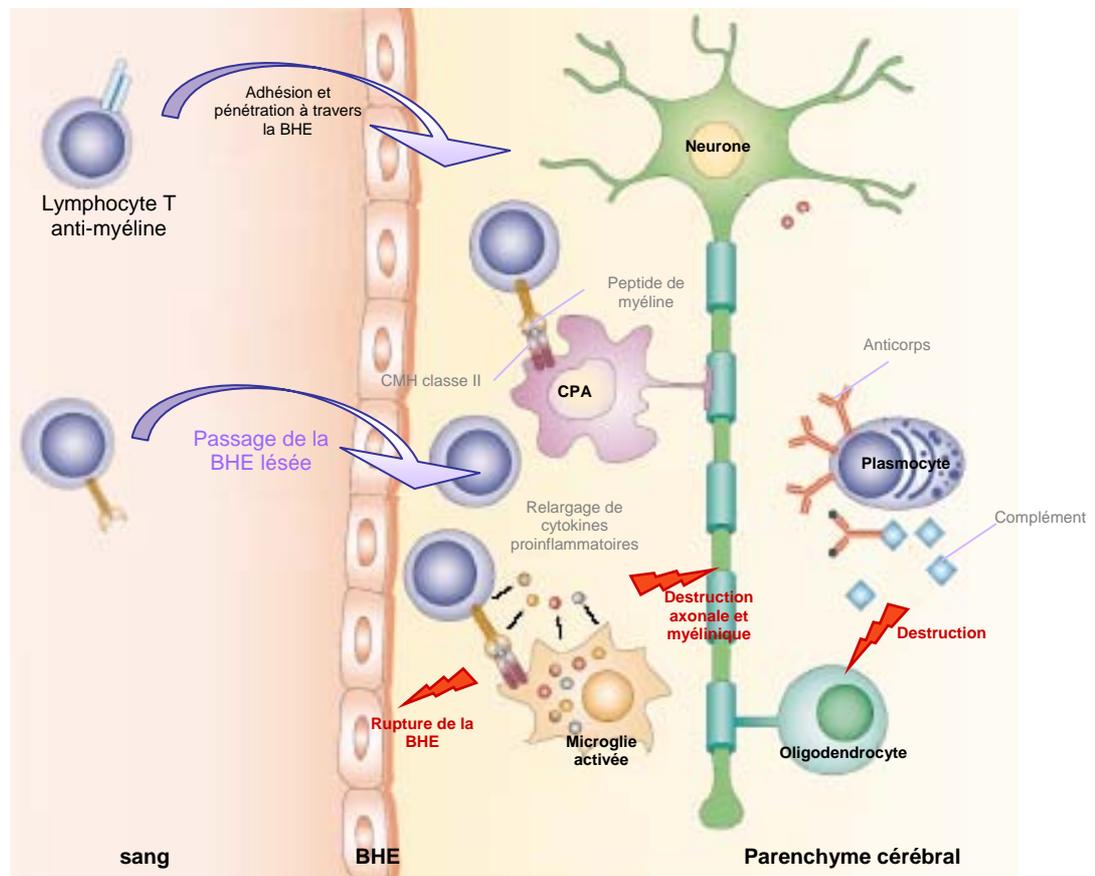
sécréter des cytokines proinflammatoires. Ces cytokines vont à leur tour entraîner différents phénomènes :

- Activation microgliale et macrophagique : sécrétion de différents facteurs lésionnels sur les oligodendrocytes (oxyde nitrique,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\gamma$ ).
- Sécrétion de chémokines qui vont permettre le homing des lymphocytes T présent dans le sang.
- Rupture de la barrière hémato encéphalique.

A son tour, la rupture de la BHE va favoriser la pénétration intra-parenchymateuse des divers éléments du sang :

- Les lymphocytes T CD8 vont pouvoir agir directement sur les oligodendrocytes en produisant des facteurs délétères tels que les perforines, ou de façon indirecte en produisant des cytokines pro inflammatoires.
- Des lymphocytes B vont produire des anticorps anti-myéline qui peuvent faciliter la destruction des oligodendrocytes en permettant la fixation du complément, puis la destruction par la microglie activée ou les macrophages.

**Figure 1** : immunologie de la SEP, d'après Steinman et Zamvil, 2003



## PHYSIOLOGIE HORMONALE DE LA FEMME

La vie génitale de la femme, la régulation du cycle menstruel et de l'ovulation, étroitement intriqués, sont sous la dépendance de trois régions anatomiques :

- L'hypothalamus qui agit en libérant d'une manière pulsatile la LHRH ou GnRH.
- L'hypophyse, qui assure le fonctionnement ovarien en produisant des hormones polypeptidiques, la FSH et la LH, appelés aussi gonadotrophines.
- Les ovaires, qui agissent en sécrétant des hormones stéroïdes, les estrogènes et la progestérone.

L'hypothalamus sécrète la LHRH qui agit sur l'hypophyse en stimulant la libération de FSH et LH. Son action se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Chez le primate, la libération de LHRH est pulsatile, toutes les 60 minutes environ. La fréquence des pulses est constamment modulée par :

- Des rétroactions longues, venant des ovaires (stéroïdes, en particulier, l'estradiol).
- Des rétroactions courtes, venant de l'hypophyse.
- Des rétroactions ultracourtes, venant de l'hypothalamus.
- Le cortex et l'environnement, par l'intermédiaire de neuromédiateurs tels que la dopamine ou la sérotonine (action inhibitrice) ou la noradrénaline (action stimulatrice), et par des substances à activité estrogénique synthétisées localement, les catécholestrogènes.

Le rythme pulsatile est important :

- son accélération diminuerait puis supprimerait la sécrétion de gonadotrophines.

- Sa disparition par administration continue pendant plusieurs jours même à fortes doses, entraînerait un effondrement secondaire de la libération en gonadotrophines.

L'hypophyse antérieure libère des hormones gonadotropes, FSH et LH, qui agissent au niveau de l'ovaire. Il existe deux compartiments de gonadotrophines hypophysaires, l'un immédiatement disponible et l'autre de réserve, qui n'est libérable qu'au bout d'un certain temps de stimulation par la GnRH.

La richesse de ces deux pool varie au cours du cycle menstruel et dépend du taux de stéroïdes circulant, en particulier d'estradiol :

- Pendant la phase folliculaire précoce, sensibilité et réserve sont minimales.
- Pendant la phase folliculaire tardive, alors que le taux d'estradiol s'élève, les deux pools s'enrichissent.

A la phase préovulatoire, il se produit un passage de FSH et LH du compartiment de réserve au compartiment disponible, permettant un accroissement des gonadotrophines immédiatement mobilisables, nécessaire au déclenchement de l'ovulation.

## PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL

On peut distinguer quatre phases dans le cycle menstruel (voir figure 2, page 25) :

### Phase folliculaire précoce

Elle s'étend du premier jour des règles à J7. Cette phase est caractérisée par l'élévation de la concentration plasmatique de FSH, qui a débuté dès la fin du cycle précédent. Cette élévation va être responsable :

- De la croissance folliculaire.
- De la sécrétion d'estradiol, qui reste faible car les follicules sont encore petits.
- De la sélection du follicule dominant qui se produit vers le 5<sup>ème</sup> jour.

Après un décalage de 48 heures, apparaît une élévation de la concentration plasmatique de LH qui va rester 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. La cellule de la granulosa ne possède que des récepteurs spécifiques de la FSH qu'elle a acquis lors de son développement préantral, alors que la cellule de la thèque ne possède que des récepteurs à la LH (théorie bicellulaire).

La LH stimule la stéroïdogénèse de la cellule thécale, et tout particulièrement la transformation de cholestérol en prégnanolone, première étape des réactions qui conduiront à la synthèse des androgènes : delta-4-androstènedione, puis testostérone, et enfin estradiol. Ces trois derniers 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; les deux androgènes, de leur côté, constituent les précurseurs stéroïdiens, nécessaires à la synthèse de l'estradiol qui s'établit au sein même de la cellule de la granulosa. Au niveau de la cellule de la granulosa immature, la FSH entraîne la production d'AMP cyclique. Ce deuxième messenger met en route la séquence des enzymes microsomiaux qui aromatisent la delta4androstènedione et la testostérone provenant de la cellule thécale, en 17 bêta-estradiol de façon très modérée. La sécrétion de stéroïdes reste basse en début de phase folliculaire (estradiol, estrone, androstènedione) car il n'y a pas encore d'activité aromatasase au niveau des cellules de la granulosa.

### **Phase folliculaire tardive**

Elle s'étend de J7 au pic préovulatoire de LH. Elle est marquée par une forte augmentation de la production d'estradiol due essentiellement à la sécrétion ovarienne.

La LH est responsable de la production d'androgènes par les cellules de la thèque (capable aussi mais à un moindre degré de sécréter des estrogènes). FSH a trois actions :

- Stimuler la prolifération des cellules de la granulosa et stimuler l'activité aromatasase de ces cellules (700 fois supérieure à celle de la thèque) qui transforme les androgènes sécrétés par la thèque en estrogènes. L'activité aromatasase est plus élevée dans le follicule destiné à l'ovulation.
- Induire ses propres récepteurs sur les cellules de la granulosa. Cet effet "boule de neige" conduit à la croissance du follicule et au développement de la cavité antrale remplie de liquide folliculaire.
- Induire les récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa préalablement exposées à l'estradiol.

L'élévation du taux d'estrogènes s'accompagne d'une baisse de la sécrétion hypophysaire de FSH qui peut être due au rétrocontrôle négatif des estrogènes. Un autre facteur de freination de la FSH intervient, sécrété par les cellules de la granulosa : l'inhibine. La baisse de la FSH s'accompagne d'une atresie des follicules à antrum de 4 à 16 mm. Au cours de la même période, on peut constater une montée faible et lente du taux de LH.

A ce moment au sein de l'ovaire, il existe un follicule dominant qui évolue vers le follicule préovulatoire ou de de Graaf. Au stade préovulatoire immédiat, alors que l'aromatisation des androgènes ainsi que la sécrétion d'inhibine par la cellule de la granulosa sont à leur maximum, le système adényl-cyclase AMP cyclique apparaît. Le récepteur à la LH est activé par la décharge préovulatoire importante de cette stimuline. La biosynthèse de la progestérone par la cellule de la granulosa débute; l'activation de l'AMP cyclique porte essentiellement sur l'enzyme de clivage de la transformation du cholestérol en prégnanolone, et sur l'activité de la 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase, transformant la prégnanolone en progestérone.

### **Phase ovulatoire**

Le pic de LH est précédé par un pic d'estradiol environ 24 heures avant et d'une élévation de la progestérone environ 12 heures avant. L'ovulation survient entre 37 et 41 heures après le début de l'élévation de la LH. On note, 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 ainsi que sur le recrutement folliculaire des cycles suivants. Les taux d'estradiol et de progestérone sont alors 1000 fois plus élevés dans le corps jaune que dans le plasma.

Lors de l'ovulation, la pulsatilité de LHRH change avec une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses. La décharge ovulante semble essentiellement due à l'estradiol qui par un effet feedback positif au niveau hypophysaire va être responsable de trois phénomènes :

- Une augmentation du nombre de récepteurs hypophysaires à la LHRH.
- Une augmentation de la sensibilité hypophysaire à la LHRH.
- Le passage de FSH et LH du pool de réserve vers le pool disponible.

Le follicule, après avoir excrété l'ovocyte va évoluer vers un corps jaune. Le processus de différenciation de la cellule de la granulosa est donc terminé, et celle-ci se lutéinise : la production de progestérone s'accroît de façon considérable, alors que l'aromatisation diminue et que la synthèse d'inhibine disparaît

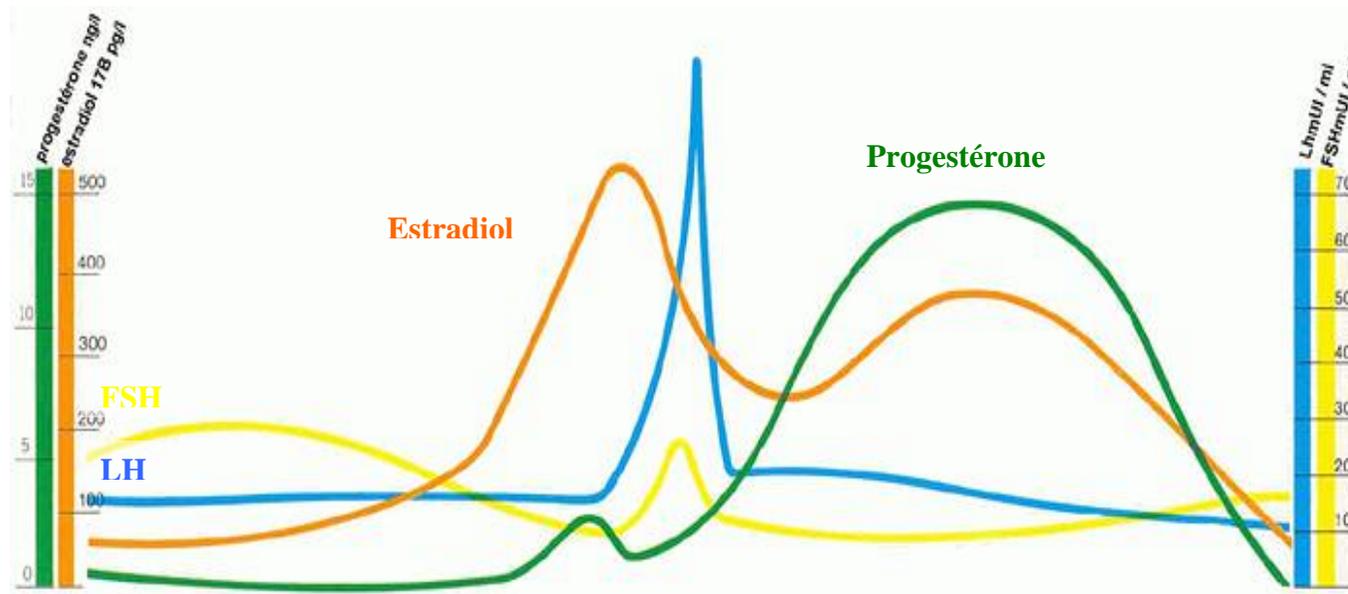
### **Phase lutéale**

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. Il existe parallèlement une augmentation de la 17 hydroxyprogestérone, de l'estrone et de l'estradiol après une diminution temporaire. En phase lutéale, la quantité d'androgènes diminue mais l'activité aromatasase augmente, permettant ainsi à nouveau la synthèse des estrogènes.

La FSH et la LH diminuent, mais la persistance d'une sécrétion de LH est nécessaire au maintien du corps jaune. L'absence de développement d'autres follicules au cours de cette phase lutéale serait due à cette diminution des gonadotrophines sous l'influence de l'estradiol et de la progestérone.

Vingt quatre à 48 heures avant la fin du cycle, on observe, en l'absence de grossesse, une chute brutale de la production d'estradiol et de progestérone qui est directement responsable de la menstruation. La FSH remonte avant les règles suivantes.

**Figure 2 :** variations hormonales pendant le cycle menstruel (d'après [www.imr-marseille.com](http://www.imr-marseille.com))



Phase folliculaire précoce    Phase folliculaire tardive    Phase ovulatoire    Phase lutéale

- FSH
- LH
- Estradiol
- Progestérone



## **RAPPELS SUR LES HORMONES SEXUELLES**

L'ensemble des renseignements décrits ici ont été établis à partir du site internet [www.gyneweb.fr](http://www.gyneweb.fr).

Une hormone est une substance généralement sécrétée par une glande endocrine, et porteuse d'un message pour un organe ou tissu qui possède des récepteurs à cette hormone; ce peut être une autre glande endocrine. Elle y détermine un effet spécifique : l'effet hormonal. L'hormone atteint son tissu-cible généralement par le courant sanguin sous forme libre ou liée à des protéines, spécifiques ou non. Après interaction avec son récepteur, l'hormone partiellement ou totalement métabolisée, est épurée de l'organisme par voie rénale et/ou hépatique; ces métabolites peuvent eux-mêmes avoir une action hormonale dans l'organisme. Enfin, l'hormone circulante participe à la régulation de sa propre sécrétion par effet de rétroaction (*feed-back*).

Le système reproductif offre un éventail complet des différents systèmes hormone-récepteurs depuis la neurosécrétion hypothalamique (LH-RH) jusqu'aux stéroïdes ovariens (estrogènes, androgènes, progestérone) en passant par la sécrétion hypophysaire d'hormones protéiques (Gonadotrophines FSH et LH, HCG et prolactine).

### **Les hormones polypeptidiques**

Certains neurones hypothalamiques, principalement situés dans le noyau arqué, sécrètent un décapeptide, la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) encore appelée GnRH (Gonadotrophin-Releasing Hormone ou Gonadoréline ou Gonadolibérine). Ce neuro-sécrétat chemine le long de l'axone neuronal et se déverse dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, par l'intermédiaire duquel il atteint ses

récepteurs situés sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. La sécrétion de gonadoréline est pulsatile, et tient sous son contrôle la sécrétion pulsatile de FSH et de LH (ainsi qu'à un moindre degré, une sécrétion hypophysaire minime d'HCG), amplitude et fréquence des pulsations déterminent le niveau de sécrétion de deux hormones, ainsi que le rapport FSH/LH circulant, et la bio activité des deux gonadotrophines.

La gonadoréline exerce ses effets sur les cellules gonadotropes par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Leur structure est encore incomplètement élucidée, mais on sait que leur mécanisme d'action se fait par l'intermédiaire du calcium. La liaison de la gonadoréline à ses récepteurs entraîne l'ouverture de canaux calciques avec pour conséquence une augmentation du calcium intra-cellulaire dans la cellule gonadotrope. Le calcium se fixe sur son récepteur intracellulaire (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. L'internalisation de l'hormone n'est pas indispensable à son action biologique.

Plusieurs mécanismes semblent également se dérouler à la suite de la liaison de la gonadoréline à ses récepteurs :

- Une micro-agrégation des récepteurs membranaires, qui semble un préalable indispensable à l'action biologique;
- Une activation du turn-over des phospholipides membranaires, aboutissant à la production d'Inositol triphosphate, lui-même agent stimulant de la mobilisation intracellulaire du calcium;
- Une stimulation de la protéokinase C.

La réponse sécrétoire à la gonadoréline affecte les deux aspects du processus sécrétoire :

- Libération du stock d'hormones préformées: cette réponse est rapide, et transitoire. Elle atteint dix fois le niveau de base dès la 30<sup>ème</sup> minute d'administration, mais n'entraîne qu'une déplétion minime du contenu intracellulaire;

- Stimulation de la synthèse de *novo* de FSH et LH: il s'agit d'une stimulation à plus long terme de la transcription du gène et/ou d'une accumulation des ARNm spécifiques de l'hormone.

La régulation des récepteurs à la gonadoréline est dominée par le principe de la désensibilisation: après l'effet stimulateur initial, la poursuite de l'administration de gonadoréline entraîne en fonction de la dose et de la durée d'exposition, une régulation négative des sites récepteurs s'accompagnant d'une désensibilisation de la réponse biologique. Pour être efficace de façon régulière, l'administration de GnRH doit être pulsatile pour éviter ce phénomène de désensibilisation, l'administration continue étant responsable d'une suppression de la réponse sécrétoire (" Down Regulation ").

## **Les hormones protéiques**

### **1 FSH et LH**

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH) sont les gonadostimulines, hormones glycoprotéiques sécrétées par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure. Chacune des deux hormones est constituée de deux sous-unités: la sous-unité alpha, qui est commune aux deux hormones, et une sous-unité bêta, formée d'une séquence d'acides aminés spécifique. Chacune de ces sous-unités est formée d'une

séquence polypeptidique porteuse d'une ou de plusieurs chaînes polysaccharidiques. Le poids moléculaire est d'environ 28 000 kD pour la LH et de 34 000 kD pour la FSH, cette différence est due à leur contenu respectif en sucres, car le poids moléculaire des parties polypeptidiques est peu différent pour les deux hormones.

Il existe des relations étroites entre les différents niveaux de structure de la molécule de FSH et de LH (structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire) et de leur activité biologique: celle-ci est étroitement corrélée à la demi-vie de l'hormone, ainsi qu'à la spécificité de liaison aux récepteurs et à la traduction membranaire du signal.

La portion polypeptidique est entièrement responsable de la reconnaissance spécifique des récepteurs membranaires des cellules-cible; des résidus d'acides aminés des deux sous-unités alpha et bêta interviennent dans ce processus. Les chaînes polysaccharidiques ont, par leurs radicaux statiques distaux, un rôle important dans le maintien des gonadotrophines dans la circulation, et donc leur activité biologique. Ils modulent la captation hépatique des hormones, ainsi que la filtration glomérulaire. La demi-vie plasmatique est de 60 minutes pour la LH et de 170 minutes pour la FSH. L'excrétion urinaire se produit rapidement et sans dégradation extensive, de sorte que des préparations actives de FSH et/ou de LH peuvent être obtenues à partir de l'urine pour utilisation en thérapeutique humaine.

Il existe un polymorphisme des gonadotrophines circulantes. Les hormones FSH et LH peuvent être séparées en plusieurs iso-hormones d'activité biologique différente. Cette hétérogénéité ainsi que l'activité biologique des différentes formes semble varier au cours de la vie génitale et sans doute aussi au cours du cycle menstruel.

L'action cellulaire de FSH et de LH, comme celle de la plupart des hormones polypeptidiques, s'effectue après liaison avec son récepteur spécifique, l'hormone activant le système enzymatique adénylcyclase. L'AMP cyclique formée à partir de l'ATP intracellulaire agit comme deuxième messager et active à son tour une protéine kinase.

L'action de chacune des gonadotrophines dépend toutefois étroitement, à la fois de la cellule concernée, et du degré de différenciation du follicule, et sera détaillée plus loin.

Il n'existe pas en thérapeutique d'agonistes ou d'antagonistes aux gonadotrophines.

## **2- L'Hormone Chorionique Gonadotrope**

L'Hormone chorionique gonadotrope (HCG) est également une hormone glycoprotéique, de structure voisine de celle de la LH, et de poids moléculaire de 37 000. Elle est sécrétée par le trophoblaste embryonnaire dès son implantation (6<sup>e</sup> jour post-ovulatoire) et agit sur le corps jaune à l'état fonctionnel, et le transforme en corps gestatif.

Il apparaît que l'HCG est également sécrétée en quantités minimales par des cellules de l'antéhypophyse, de manière pulsatile sous l'action de la LH-RH hypothalamique. Cette sécrétion ne semble pas avoir d'effets biologiques significatifs.

La demi-vie biologique de l'HCG est très supérieure à 1 jour, donc plus longue que celle de la LH. Comme celle de la LH, sa sous-unité alpha comprend 92 amino-acides, mais sa sous-unité bêta, si elle est fortement homologue, est plus longue (144 amino-acides contre 121 amino-acides pour la LH) en particulier à cause d'une extension terminale de 25 amino-acides, riche en sérine et en proline. Ce caractère fortement homologue explique pourquoi les deux hormones interagissent avec le même récepteur avec toutefois une affinité beaucoup plus importante de l'HCG que de la LH pour le

récepteur ovarien à la LH. L'action d'HCG est également plus prolongée, et ces différences par rapport à la LH, en dehors d'une affinité plus forte pour le récepteur, interviennent à deux niveaux supplémentaires :

- au niveau circulant, l'encombrement moléculaire, lié à la structure des chaînes polysaccharidiques, freine sa vitesse de filtration glomérulaire et la maintient plus longtemps en circulation;
- au niveau du récepteur lui-même, par un équilibre de liaison, une mobilité latérale des récepteurs à la surface cellulaire, et une vitesse d'internalisation différentes.

Il semble également exister de l'HCG libre au sein de la cellule réceptrice, avec un métabolisme propre.

## **Les hormones stéroïdiennes**

L'effet hormonal des hormones stéroïdiennes est étroitement dépendant de leur configuration stéréochimique, à partir du cycle stéroïdien de base et des infinies variations qu'il permet d'obtenir. Une même hormone stéroïdienne, endogène ou thérapeutique, peut interagir avec à la fois les récepteurs estrogènes, androgènes ou progestatifs et ce, avec des effets biologiques d'importance inégale. L'action hormonale finale du stéroïde est donc la résultante de son action sur l'ensemble des récepteurs stéroïdiens disponibles.

Il semble exister un mécanisme d'action cellulaire commun aux différents stéroïdes:

Le mécanisme d'entrée des stéroïdes dans la cellule est mal connu, mais on estime qu'il s'agit d'une diffusion simple à travers la membrane.

Il est actuellement démontré que la localisation initiale du récepteur n'est pas cytoplasmique, mais d'emblée nucléaire. Par contre, le processus d'activation, qui correspond à une modification de la conformation du récepteur après liaison de l'hormone, reste vraisemblable. Cette transconformation permet une liaison beaucoup plus étroite entre le gène à réguler et le complexe hormone/récepteur au niveau de l'ADN nucléaire. Cette stimulation de l'ADN entraîne une synthèse de l'acide ribonucléique messager (mRNA) qui activera alors les mécanismes de synthèse dans les organites du cytoplasme, responsables de l'expression de l'action hormonale.

L'ADN des récepteurs stéroïdiens a été cloné et séquencé. Plusieurs domaines de fonction sont bien précisés :

- La région E, domaine de l'union spécifique de l'hormone;
- La région C se lie à un site spécifique de l'ADN.

En dehors peut-être de la progestérone, les stéroïdes provoquent et augmentent la synthèse de leurs propres récepteurs. Ils pourraient également être doués d'un effet de régulation négative (Down regulation) sur leurs récepteurs; dans les conditions physiologiques toutefois, essentiellement pour les estrogènes et les androgènes, cet éventuel effet négatif est masqué par une biosynthèse plus importante.

## **1- Les estrogènes**

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

### A) le 17-béta-Estradiol

Le 17 bêta estradiol se trouve au niveau plasmatique sous forme presque totalement liée aux protéines porteuses de stéroïdes, tout particulièrement la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), et de façon plus labile aux préalbumines. 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 bêta estradiol agit sur l'endomètre par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules glandulaires et du stroma; il détermine lui-même l'élaboration et la multiplication de ses propres récepteurs.

Après avoir pénétré dans la cellule, probablement par simple diffusion, l'estradiol se fixe à son récepteur spécifique, de nature protéique; celui-ci, synthétisé dans le cytoplasme, est toutefois de localisation d'emblée nucléaire. Ce récepteur est caractérisé par sa spécificité et sa très grande affinité pour le 17 bêta-estradiol, qui lui permet de fixer l'hormone en présence de concentrations physiologiques très faibles.

Le complexe hormone-récepteur est rapidement activé et se fixe sur un accepteur chromatinien au niveau du DNA nucléaire. Il entraîne une augmentation rapide de la transcription des gènes. Cette stimulation génique induit l'activité de la RNA-polymérase, qui détermine à son tour la formation de RNA-messager (mRNA), de RNA de transfert et de RNA ribosomal; le mRNA active alors les mécanismes de synthèse dans les organites du cytoplasme, responsables de l'expression de la réaction hormonale. On observe par la suite la réplication de l'ADN, préalable à la division cellulaire.

Il se produit enfin une dissociation du complexe hormone-récepteur, et l'estrogène ressort de la cellule. Le 17 bêta-estradiol peut également être transformé de manière réversible au niveau de sa cellule-cible en estrone, biologiquement moins active. Cette inactivation est réalisée par la 17 bêta hydroxy-déshydrogénase tissulaire. L'estrone peut à son tour être transformée par l'estrone sulfo-transférase en sulfate d'estrone, susceptible de constituer une réserve d'estrogène intracellulaire, ou d'être sécrété en dehors de la cellule.

Le grand nombre de protéines induites sous stimulation hormonale provoque la croissance de la cellule et augmente son métabolisme; le 17 bêta estradiol n'induit par contre que peu de protéines spécifiques en dehors des récepteurs à l'estradiol et à la progestérone, et apparaît surtout comme l'hormone de la prolifération et de la croissance cellulaires.

Le 17 bêta-estradiol est l'exemple même de l'estrogène fort, doué d'une affinité relative élevée pour son récepteur, et formant avec lui une association prolongée permettant l'initiation de la stimulation génique au niveau nucléaire.

Le 17 bêta-estradiol provoque et augmente la synthèse de son propre récepteur. Au cours de la phase proliférative du cycle menstruel, les récepteurs augmentent à la fois dans les cellules glandulaires et les cellules du stroma. Le nombre de sites-récepteurs par cellule passe environ de 6 000 en phase folliculaire précoce à 10 000 en phase pré-ovulatoire. L'étude immunocytochimique des récepteurs endométriaux objective deux phases successives au cours de la période proliférative du cycle :

une phase I correspondant à la période folliculaire moyenne, où le marquage est discret;

une phase II au moment du pic pré-ovulatoire d'estradiol, où le marquage est beaucoup plus intense dans les deux types cellulaires, avec toutefois une prédominance pour les glandes.

Le 17 bêta-estradiol provoque et augmente parallèlement à celle de son propre récepteur la synthèse du récepteur à la progestérone; ce dernier montre la même évolution en deux phases successives au niveau des cellules glandulaires et stromales lors de la période ovulatoire.

Le 17 bêta-estradiol augmente également la synthèse endométriale des récepteurs aux androgènes.

#### B) Les autres estrogènes

L'activité biologique d'un estrogène est la résultante de nombreux paramètres comme son mode d'administration, sa pharmacocinétique générale et son métabolisme hépatique. Toutefois, son action tissulaire et tout particulièrement endométriale est principalement déterminée par son affinité relative pour le récepteur estrogénique, c'est à dire à la fois sa vitesse d'association et de dissociation avec son récepteur. L'action hormonale est d'autant plus intense que la dissociation du complexe hormone-récepteur est plus lente.

On peut ainsi classer grossièrement les estrogènes en deux types:

- Les estrogènes forts, dont le temps de rétention nucléaire est prolongé: l'exemple en est le 17 bêta-estradiol.
- Les estrogènes faibles, dont le temps de rétention nucléaire est trop court pour induire une synthèse significative de RNA. Dans ce cas, la demi-vie plasmatique

du produit devient déterminante: l'administration pluriquotidienne d'un estrogène faible, maintenant un taux plasmatique suffisant, permet d'obtenir un temps de rétention nucléaire plus long et donc un effet estrogénique plus marqué.

Cette dynamique des récepteurs hormonaux permet d'expliquer des notions apparemment paradoxales en estrogénothérapie :

- un estrogène faible peut se comporter à la fois comme un estrogène et comme un anti-estrogène :

-un estrogène faible formant un complexe hormone-récepteur à dissociation rapide n'induit qu'une réponse estrogénique faible ou incomplète; mais en occupant les récepteurs estrogéniques, il s'oppose à la fixation sur ces sites du 17 bêta-estradiol et se comporte donc comme un antagoniste de l'estradiol;

-une administration importante, en posologie et en fréquence, d'un estrogène faible, peut faire apparaître un effet estrogénique vrai;

- un même stéroïde peut se fixer sur des récepteurs de nature différente au sein de la même cellule endométriale; inversement, le même récepteur peut fixer avec des affinités relatives différentes des stéroïdes de nature différente.

À faible concentration, par exemple, L'estradiol se fixe préférentiellement sur le récepteur estrogénique ; à plus forte concentration, il peut se fixer également sur les récepteurs androgéniques et exercer une action anti-androgène.

### *a) 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 se fixe peu sur la SHBG, et présente une affinité modérée pour le récepteur estrogénique, complétée d'une association hormone-récepteur relativement brève. Il est l'exemple même du stéroïde à la fois anti-estrogénique et estrogénique:

- s'associant au récepteur estrogénique presque aussi vite que l'estradiol, il entrave l'action de ce dernier;
- à faible dose, la dissociation rapide du complexe hormone-récepteur le rend incapable d'entraîner une réponse estrogénique intégrale (re-synthèse du récepteur à l'estradiol, induction du récepteur à la progestérone, activation de la RNA-polymérase): mais à posologie élevée ou grâce à une administration répétée, une réponse estrogénique complète peut se manifester malgré la clairance du produit, grâce à la réalisation de taux élevés de complexes hormone-récepteur.

### *b) 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 3 fois plus faible que celle du bêta estradiol, s'explique par une faible fixation à la SHBG, une affinité plus faible pour le récepteur estrogénique, et une dissociation plus rapide du complexe hormone-récepteur.

Au niveau du tissu-cible, la transformation réversible de l'estradiol en estrone sous l'action de la 17 bêta-hydroxydéshydrogénase peut s'inverser sous l'action de concentrations locales tissulaires élevées d'estrone.

*c) 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; cette concentration, relativement élevée, se retrouve tout au long du cycle menstruel et varie de façon similaire à celle de l'estradiol :

Le sulfate d'estrone pourrait être considéré comme un produit de désactivation et d'élimination des estrogènes. Son origine est en effet en quasi-totalité métabolique car il provient de la conversion périphérique de l'estradiol et de l'estrone, la sécrétion ovarienne étant elle-même négligeable. Cependant, le foie qui est le principal organe de désactivation des hormones stéroïdes, ne délivre pas de sulfate d'estrone dans la circulation générale. Par ailleurs, contrairement aux produits d'élimination générale, le sulfate d'estrone est très lentement épuré du plasma car sa clairance représente à peine 10 % de celle de l'estradiol; cette faible élimination ne s'explique pas par les conditions de transport plasmatique, une faible fraction du stéroïde étant réellement lié à l'albumine.

Il apparaît donc que le sulfate d'estrone, produit par différents tissus, se trouve 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, sous l'action de différentes enzymes cellulaires.

Ainsi, une stimulation hormonale résultant du métabolisme intra-cellulaire du sulfate d'estrone peut-elle s'instituer dans les tissus-cibles aux estrogènes en l'absence même d'estradiol circulant en quantité notable, tout particulièrement en début du cycle menstruel ou chez la femme ménopausée. On peut également se demander si, grâce à une régulation intra-cellulaire du métabolisme du sulfate d'estrone, la cellule-cible aux estrogènes n'est pas susceptible de contrôler elle-même la concentration intracellulaire des estrogènes actifs.

### C) Effet hormonal des estrogènes en thérapeutique

L'effet thérapeutique des estrogènes utilisés est fonction de leur pharmacocinétique, de leur disponibilité biologique et de leurs propriétés par rapport aux sites de liaison avec les récepteurs: affinité, spécificité hormonale, nombre de sites disponibles, réversibilité de liaison et saturabilité expliquent les différentes activités thérapeutiques des estrogènes à notre disposition. Ils sont étudiés plus loin.

## **2 - 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 %) est la seule forme active, la quasi-totalité de l'hormone étant liée à l'albumine, la transcortine et la SHBG ; la liaison avec les deux dernières protéines est beaucoup plus forte qu'avec l'albumine. La demi-vie plasmatique de la progestérone est de trente minutes.

Comme pour les estrogènes, l'action cellulaire de la progestérone s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques nucléaires dont le schéma de fonctionnement est superposable à celui des autres récepteurs stéroïdiens.

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 préovulatoire immédiate. Parmi les stéroïdes progestagènes, la progestérone est celle qui a la plus forte affinité pour son récepteur. Cette affinité est relativement plus faible que celle de l'estradiol pour son propre récepteur et se traduit en particulier par une dissociation plus rapide du complexe hormone-récepteur. Le récepteur peut lier d'autres progestagènes, mais pas les estrogènes et très peu les glucocorticoïdes.

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 régulation), partiellement responsable des effets anti-estrogènes de la progestérone. Le nombre de sites-récepteurs par cellule passe de 6 000 en début de phase folliculaire à 20 000 en période préovulatoire, pour se réduire à 5 000 environ en phase sécrétoire. Cette phase III post-ovulatoire est caractérisée par la disparition dès le 2ème jour du cycle des récepteurs estrogéniques et progestatifs des glandes, tandis que le marquage immuno-histochimique persiste au niveau du stroma. Cette disparition des récepteurs pour les deux stéroïdes dans les glandes peut constituer un marqueur de l'action progestéronique.

La progestérone entraîne essentiellement une différenciation cellulaire facilement observée, tant au plan morphologique que biochimique. 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. L'effet endométrial de la progestérone est aussi marqué par l'élévation de la concentration tissulaire en

prostaglandines, notamment la PGF2 alpha, ainsi que des modifications de l'activité enzymatique:

- augmentation de la phosphatase acide et de la déshydrogénase lactique impliquées dans la biosynthèse du glycogène;

- L'hydroxystéroïde déshydrogénase voit son activité plus que décuplée par rapport à la phase folliculaire sous l'action de la progestérone, et inactive le 17 bêta-estradiol en le métabolisant en estrone.

## LES PRODUITS UTILISES EN FIV

Il existe plusieurs façons de modifier un effet hormonal : il est possible d'utiliser soit l'hormone elle-même, un agoniste de cette hormone ou un antagoniste.

Le blocage de la sécrétion d'une hormone peut être réalisé de différentes manières:

- En mettant la glande au repos par mécanisme de feed-back négatif : blocage de la sécrétion des androgènes surrénaliens par la prescription d'un corticoïde par exemple.
- Augmenter le métabolisme intracellulaire de l'hormone ou bloquer les enzymes qui président à sa synthèse : par exemple blocage de la synthèse de la testostérone par la Spironolactone.
- Augmenter la liaison de l'hormone avec sa protéine porteuse, seule la fraction libre de l'hormone étant généralement biologiquement active : par exemple, la D. thyroxine ou les estrogènes augmentent la liaison de la testostérone avec sa protéine porteuse.
- Accélérer l'épuration de l'hormone de l'organisme : c'est l'un des effets de la spironolactone sur la testostérone.
- Modifier la liaison de l'hormone avec son récepteur en l'augmentant (agoniste hormonal) ou en l'inhibant (antagoniste hormonal ou anti-hormone).

Pour définir une anti-hormone, trois types d'études sont nécessaires :

- Définir l'affinité de l'anti-hormone pour le récepteur de l'hormone et son affinité relative : les agonistes s'associent rapidement et se dissocient lentement, alors que les antagonistes ont une constante de dissociation plus rapide, n'occupant que brièvement le récepteur.
- Définir l'activité biologique anti-hormone, testée en présence de l'hormone elle-même.
- S'assurer de l'absence d'activité biologique agoniste : étude de l'effet hormonal en l'absence de l'hormone correspondante.

### **La gonadoréline**

La gonadoréline est disponible actuellement en tant que telle (Pulstim ou Lutrélef), ou sous forme d'Acétate, et comporte la même action biologique que la gonadoréline endogène. Elle s'administre par l'intermédiaire d'une micro-pompe, branchée sur un cathéter sous-cutané ou intraveineux. La quantité d'hormone injectée, ainsi que la fréquence des pulsations, sont programmables. En cas d'aménorrhée d'origine hypothalamique, et en présence d'une hypophyse fonctionnelle, il est ainsi possible de restaurer un cycle menstruel ovulatoire ainsi qu'une fertilité normale. Cette thérapeutique, physiologiquement séduisante, s'accompagne d'un risque réduit de grossesse multiple et d'hyperstimulation ovarienne, cet aspect est toutefois contrebalancé en pratique par la nécessité de porter un appareillage pendant plusieurs semaines, et de surveiller la pompe elle-même, le réservoir de gonadoréline, ainsi que les cathéters de perfusion.

### **Les analogues de la LHRH**

La substitution de certains amino-acides de la molécule de LH-RH est à l'origine d'analogues dont les effets biologiques sont différents de la molécule naturelle. Les trois

premiers des dix acides aminés de la gonadoréline sont nécessaires à l'activité biologique, mais non suffisants.

#### **A) Les antagonistes:**

La substitution en position 2 ou 3 confère des effets antagonistes à la nouvelle molécule. Ces molécules sont utilisées en thérapeutique, en induction de l'ovulation pour prévenir la survenue du pic de LH.

#### **B) Les agonistes de la LH-RH:**

la substitution en position 6 et/ou 10 confère un pouvoir agoniste puissant lié d'une part à une plus grande résistance à la dégradation enzymatique, à l'origine d'une demi-vie prolongée et d'une affinité très importante pour le récepteur hypophysaire à la gonadoréline. Ces propriétés expliquent le double effet des agonistes de la gonadoréline:

- effet de stimulation initiale importante ("Flare up"), liée à l'action initiale de la molécule sur les récepteurs de la gonadoréline;

- cet effet est rapidement suivi par un effet inhibiteur de la sécrétion de LH et de FSH (effet antagoniste paradoxal) lié à l'occupation prolongée des récepteurs de la LH-RH par l'agoniste, entraînant une inhibition secondaire par désensibilisation des récepteurs.

L'administration prolongée de ces agonistes soit quotidienne (spray nasal, injections sous-cutanées), soit sous forme retard (injection de microsphères ou d'implant) entraîne une suppression de la sécrétion de FSH et de LH, et la mise au repos de haut en bas de l'appareil génital marquée essentiellement par une anovulation et un arrêt de la sécrétion estrogénique et progestative de l'ovaire. Cette thérapeutique est donc utilisable

chaque fois que l'on veut supprimer à moyen terme la sécrétion estrogénique ovarienne, et tout particulièrement dans certaines situations pathologiques :

- L'endométriose pelvienne et ovarienne sans lésions kystiques ni tumorales, qui s'atrophie et reste quiescente pendant toute la durée de la thérapeutique;
- Certaines mastoses sévères représentent également une bonne indication de ce type de traitement;
- Les myomes utérins,
- Les pubertés précoces, dont le pronostic a été bouleversé.

L'intérêt de ce type de traitement réside également en une meilleure tolérance générale par rapport aux autres thérapeutiques destinées à supprimer la sécrétion estrogénique endogène, et tout particulièrement les stéroïdes. Les effets secondaires généralement notés sont dominés par des bouffées de chaleur liées à la suppression des estrogènes endogènes.

La réversibilité de ce type de traitement est excellente, le cycle menstruel reprenant son cours dans les 15 à 45 jours de la dernière administration d'un agoniste, suivant la durée d'action du produit. Il va sans dire que les lésions estrogéno-dépendantes reprennent également leur évolution après arrêt du traitement, d'où le caractère transitoire de ce type de thérapeutique, d'autant que certains ont attiré l'attention sur le risque d'ostéoporose estrogénoprive à moyen terme.

Les agonistes de la GnRH peuvent également être utilisés en cours de stimulation folliculaire en cas d'infertilité:

- Lors des cycles thérapeutiques pour procréation médicalement assistée, l'utilisation concomitante d'un agoniste a l'intérêt de supprimer toute possibilité de décharge endogène de LH, susceptible de causer l'abandon du cycle; il semble également potentialiser la réponse ovarienne à la stimulation par les HMG, ainsi qu'améliorer en général le pronostic conceptionnel du cycle;
- Les analogues de la GnRH à courte durée d'action peuvent également être utilisés pour déclencher l'ovulation après stimulation folliculaire grâce à leur effet "flare-up" initial. L'onde de FSH et surtout de LH, ainsi provoquée par leur administration est très proche du pic pro-ovulatoire physiologique des gonadotrophines, et initie la maturation ovocytaire finale ainsi que le processus ovulatoire lui-même de manière beaucoup plus physiologique que l'HCG. Ce mode de déclenchement ovulatoire a surtout l'intérêt de réduire considérablement le risque d'hyper stimulation ovarienne, et peut-être de grossesses multiples. Il est évidemment inopérant dans les cycles thérapeutiques où la stimulation folliculaire est menée sous désensibilisation hypophysaire par un agoniste, comme dans la plupart des protocoles de procréation médicalement assistée

### **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.

### **A) Le Citrate de Clomifène**

Il est essentiellement utilisé comme stimulateur de l'ovulation. Son effet anti-estrogène s'exerce surtout 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, en dehors d'éventuelles bouffées de chaleur, une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines, qui stimulent secondairement la croissance folliculaire et l'ovulation.

### **B) Le Citrate de Tamoxifène**

S'il est parfois utilisé en reproduction humaine comme stimulateur de l'ovulation, il est essentiellement prescrit comme traitement adjuvant du cancer du sein, grâce à son effet sur l'inhibition de la croissance tumorale. L'anti-estrogène se fixe sur le récepteur cellulaire à l'estradiol, et s'y comporte comme un estrogène faible:

-Il possède une certaine activité estrogénique, marquée par la production de plusieurs protéines spécifiques;

-Après liaison étroite du récepteur estrogénique aux sites nucléaires, qui constitue la première étape de l'action hormonale, la deuxième étape d'activation transcriptionnelle ne peut pas être réalisée par le Tamoxifène, ce qui explique son action essentiellement anti-estrogène.

-L'effet estrogène-like faible du Tamoxifène s'exprime essentiellement sur le tractus génital, notamment les muqueuses vaginale et utérine. Il explique le développement possible d'une hyperplasie de l'endomètre, voire d'une augmentation de la fréquence du carcinome de l'endomètre, lors des administrations prolongées dans la prévention et le traitement du cancer du sein. En revanche, un tel risque n'existe pas lors

des prescriptions courtes de Tamoxifène (5 jours par cycle), notamment dans l'indication présente. Il faut noter par ailleurs, qu'en dehors de l'effet strictement anti-estrogénique par inhibition compétitive, le Tamoxifène possède un effet anti-facteur de croissance direct et un effet inducteur d'inhibiteur de croissance.

## METHODES DE STIMULATION OVARIENNE

La stimulation des ovaires dans le cadre de la FIV a pour objectif d'assurer le développement simultané de plusieurs follicules sur les ovaires au lieu d'un seul, et donc de pouvoir ainsi disposer de plusieurs ovocytes pour réaliser la FIV dans les meilleures conditions possibles.

En effet, il faut savoir que les ovocytes recueillis en FIV ne sont pas tous matures, que les ovocytes matures ne sont pas tous fécondés par les spermatozoïdes, et que les embryons obtenus après fécondation n'ont pas tous la même capacité d'implantation dans l'utérus.

Au total, pour obtenir des résultats satisfaisants, il faut pouvoir transférer 2 ou 3 embryons de bonne morphologie, ce qui correspond à environ 8 ovocytes recueillis au départ. Le plus souvent, la stimulation se déroule en trois temps :

- Une première étape, appelée blocage, a pour but de mettre les ovaires au repos afin d'éviter une ovulation spontanée au cours du cycle. Lorsque ce blocage ovarien est réalisé grâce à l'injection unique d'un médicament spécifique (agoniste de la GnRH), on parle de « protocole par agoniste retard » ou « protocole long ».
- Ensuite, vient l'étape de stimulation ovarienne proprement dite, au cours de laquelle la croissance de plusieurs follicules est assurée grâce à un traitement hormonal par gonadotrophines (FSH, HMG). La stimulation est surveillée par un monitoring, c'est-à-dire un double contrôle échographique et biologique : les échographies ont pour but de mesurer les follicules et donc de suivre leur croissance, et les dosages hormonaux

(estradiol) dans le sang ont pour but d'évaluer la qualité de la sécrétion hormonale des follicules.

- Le troisième temps de la stimulation consiste en un déclenchement de l'ovulation qui est réalisé grâce à l'injection d'une autre hormone appelée HCG. Cette injection doit se faire à un horaire très précis, généralement le soir vers 22 heures, puisque la ponction ovocytaire sera réalisée en milieu hospitalier 35 à 36 heures après cette injection d'HCG pour éviter que les ovocytes ne soient spontanément pondus avant que le chirurgien ne puisse les ponctionner. Il faut savoir que le blocage peut également être réalisé en même temps que la stimulation ovarienne dans le cadre des protocoles appelés « protocoles courts ».

D'autres protocoles utilisent pour bloquer la sécrétion de gonadotrophines de la patiente, des antagonistes du GnRH qui réalisent à ce moment-là une castration chimique. Les antagonistes vont entraîner une chute des taux de FSH et LH endogènes, sans effet « flare up ». Ils sont habituellement injectés au 8<sup>ème</sup> jour du cycle en dose unique.



Exemples de schémas thérapeutiques couramment utilisés (d'après [www.imr-marseille.com](http://www.imr-marseille.com))

Schéma n°1 : utilisation d'agonistes de GnRH – schéma long

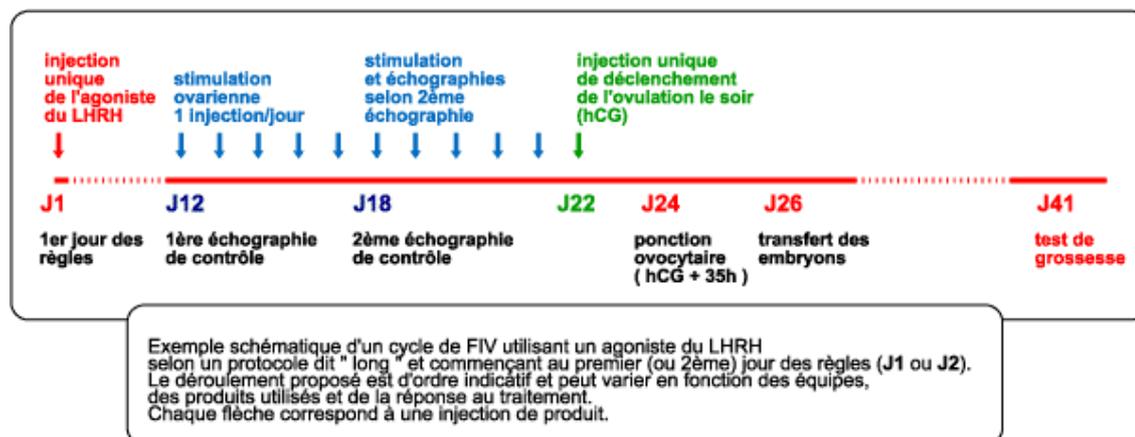
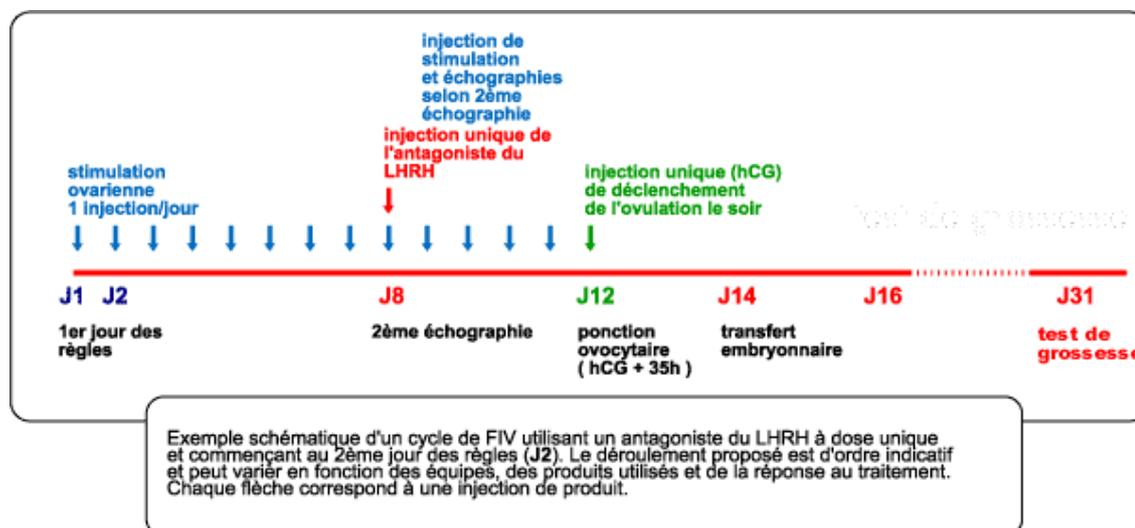


Schéma n°2 : utilisation d'antagonistes de GnRH



## PATIENTES ET METHODES

Nous avons étudié, de manière rétrospective, les dossiers des patientes suivies pour une SEP au CHU de Nantes et ayant eu une stimulation ovarienne pour FIV entre janvier 1994 et juin 2004.

## **CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION**

Nous avons utilisé les critères d'inclusion et d'exclusion de SEP proposés par un groupe d'experts et publiés dans *Annals of Neurology* en 2001, les critères de McDonald (McDonald et al., 2001). Si ces critères sont satisfaits, le diagnostic de SEP est posé ; si ces critères sont incomplètement satisfaits, le diagnostic de SEP est possible ; si ces critères ont été explorés complètement et ne sont pas satisfaits, il ne s'agit pas d'une SEP. Les critères de SEP reposent sur une dissémination spatiale et temporelle des lésions du système nerveux central :

- Si le patient a fait deux poussées, correspondant à deux lésions différentes du SNC, aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Cependant, si l'IRM et le LCR sont normaux, le diagnostic de SEP doit être posé avec prudence. Les diagnostics différentiels doivent être discutés. Il ne doit pas y avoir de meilleur diagnostic que celui de SEP pour expliquer le tableau clinique.
- Si le patient a fait deux poussées correspondant à une lésion du SNC, la dissémination spatiale des lésions doit être démontrée avec :
  - t en évidence les critères de dissémination spatiale de Barkhof (voir plus loin) ou,
  - Plus de deux lésions IRM évocatrices du diagnostic avec un LCR positif. Un LCR est jugé positif s'il existe des bandes oligoclonales

correspondant à une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines en isoélectrofocalisation ou si l'index IgG du LCR est augmenté (Index de Link).

- Si le patient a fait une seule poussée correspondant à plusieurs lésions du SNC (épisode poly symptomatique), la dissémination temporelle des lésions doit être affirmée par la réalisation d'une IRM au moins trois mois après le début des signes cliniques qui doit mettre en évidence au moins une lésion prenant le gadolinium dans un territoire différent de celui des signes cliniques. Dans le cas contraire une seconde IRM réalisée trois mois après la première devra mettre en évidence soit une lésion gadolinium positive soit une nouvelle lésion en hypersignal T2.

- Si le patient a fait une seule poussée correspondant à une lésion du SNC (syndrome cliniquement isolé), la dissémination spatiale doit être démontrée par l'IRM avec la présence des critères de Barkhof ou par la présence d'au moins deux lésions compatibles et d'un LCR positif. La dissémination temporelle doit être démontrée par une seconde IRM réalisée au moins trois mois après le début des signes cliniques et mettant en évidence une lésion prenant le gadolinium, dans un territoire différent de celui à l'origine de la première poussée. Si cette seconde IRM est négative, une troisième sera réalisée au moins trois mois après la seconde, mettant en évidence soit une lésion prenant le gadolinium soit une nouvelle lésion en hypersignal T2.

Les critères de dissémination spatiale utilisés dans la classification de McDonald sont les critères dits de Barkhof, qui doivent réunir au moins trois des quatre critères suivants (Barkhof et al., 1997):

- Une lésion T1 gadolinium positive ou neuf lésions T2

- Au moins trois lésions périventriculaires
- Au moins une lésion juxta-corticale
- Au moins une lésion sous-tentorielle

Dans ces critères, une lésion médullaire peut se substituer à une lésion encéphalique.

## **LE BILAN PRE-FIV**

Toutes les patientes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une FIV ont passé le bilan suivant :

- Sérologie HIV avec antigénémie P24 et anticorps anti HIV1 et HIV2.
- Sérologie Hépatite B avec antigène et anticorps anti-HBS, et anticorps anti-HBC.
- Sérologie Hépatite C avec anticorps anti-HCV et charge virale en cas de sérologie positive.
- Sérologie syphilitique avec VDRL et TPHA.
- Sérologie toxoplasmique et rubéole.

Le conjoint doit réaliser un bilan identique avec en plus un caryotype et une spermoculture.

## RECUEIL DES DONNEES

Cette étude rétrospective a consisté à retrouver l'ensemble des cas de fécondation in vitro réalisées chez des patientes souffrant de SEP suivies au CHU de Nantes.

Nous avons consulté les données du PMSI grâce au logiciel Clinicom, en croisant les critères FIV (Z31.2) et SEP (G35) sur la base de données depuis 1994, ce qui nous a permis de retrouver 4 cas : Cas #1 CC, Cas#3 GC, Cas #4 CCL et Cas #5 OS. Un cas supplémentaire, Cas #2 SS, a été retrouvé grâce à la base de données sur la SEP. Cette dernière patiente n'a en effet pas bénéficié de stimulation ovarienne au CHU de Nantes mais au Centre Hospitalier de Poissy.

Depuis 1994, 2498 patientes ont subi une FIV représentant 5662 stimulations ovariennes au CHU de Nantes. Sur la même période, 727 patientes souffrant de SEP ont été hospitalisées au moins une fois. Nous avons ensuite consulté les dossiers du Laboratoire de la Reproduction et du service de Neurologie du CHU, afin de recueillir l'ensemble des renseignements pertinents pour la rédaction de ce travail grâce à une fiche de recueil (voir en annexe).

Pour chaque patiente, nous avons recueilli à l'aide des observations, des comptes-rendus d'hospitalisation(s) et de consultation(s) et des résultats des examens complémentaires :

- Les données démographiques : âge, origine ethnique.
- Les principaux antécédents personnels et familiaux.
- Dates et types des premiers signes cliniques neurologiques.
- Résultats de l'IRM 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.
- Grossesses induites et non induites par la stimulation ovarienne et la FIV.
- Poussées du post-partum, dates et types.

## **SATISTIQUES**

Pour l'étude statistique, le logiciel SPSS dans la version 11.5 a été utilisé. L'ensemble des tests statistiques utilisés était des tests non paramétriques sur échantillons appariés. Etant donné le faible nombre de patientes, il n'était en effet pas possible d'utiliser de tests t, la série ne répondant pas à une répartition selon une loi normale.

Nous avons comparé le nombre de poussées pendant les trois mois suivants la stimulation ovarienne aux trois mois la précédant, par un test non paramétrique de Wilcoxon sur échantillons appariés. Afin de s'affranchir du hasard nous avons en outre comparé le nombre de poussée dans les trois mois suivants la stimulation ovarienne à deux périodes contrôles :

- La période contrôle 1 correspond chez la même patiente aux trois mois qui se sont écoulés un an avant la stimulation ovarienne

- La période contrôle 2 correspond aux trois mois qui se sont écoulés un an après la stimulation ovarienne

Le nombre de poussées au cours de ces différentes périodes a été comparé avec un test non paramétrique de Friedman. Nous avons comparé les taux de poussée au cours du post-partum et de la grossesse par un test de Wilcoxon sur échantillons appariés.

L'ensemble des statistiques a été réalisé avec l'aide d'Emmanuelle Leray du Département de Santé Publique de la Faculté de Médecine de Rennes. Le seuil de significativité retenu était à 5%.

## RESULTATS

## DESCRIPTION DES CAS

### Cas n°1

Mme CC est née en 1967. Elle va présenter en mai 1993 des dysesthésies de deux pieds avec une perception altérée du sol. La patiente est alors vue en neurologie et l'examen est strictement normal. Aucun examen complémentaire n'est prescrit. En août 1994, à la suite d'une seconde poussée de la maladie, caractérisée par un syndrome tétrapyramidal irritatif et des dysesthésies des quatre membres, le diagnostic de SEP va être porté. La patiente est alors hospitalisée pour la réalisation de bolus de solumédrol, permettant une résolution seulement partielle de la symptomatologie. L'IRM encéphalique met en évidence plusieurs lésions hyperintenses en T2, périventriculaires, et la ponction lombaire (PL) retrouve une sécrétion intra-thécale d'immunoglobulines G avec un profil oligoclonal. La patiente fera à nouveau une poussée (sensitive) en juin puis en décembre 1995, alors qu'elle est sous aziathioprine dès la seconde poussée. En mars 1996, alors que la patiente vient à nouveau de faire une poussée, il est décidé de débiter un traitement par mitoxantrone en cures mensuelles pendant 6 mois. En mars 1997, en relais de la mitoxantrone, un traitement par interféron  $\beta$ -1b est institué. La patiente fera à nouveau une poussée deux ans plus tard, soit en août 1999. Devant un désir de grossesse, il est décidé de surseoir au traitement par interféron en mars 2000, mais en juin de la même année elle présentera une nouvelle poussée de SEP. Devant l'infertilité du couple, une prise en charge par le laboratoire de biologie de la reproduction est débutée avec une stimulation ovarienne par agoniste du GnRH (Décapeptyl®), associé à du Puregon® (FSH recombinante), le 17/10/2001 selon un protocole long. Une ponction d'ovocytes est réalisée le 31 octobre suivant. Malheureusement, un mois plus tard, en

novembre 2001, la patiente va présenter une nouvelle poussée se traduisant par des troubles de la marche. Une IRM encéphalique est réalisée qui retrouve de nouvelles lésions T2 sans prise de gadolinium. Malgré un traitement par bolus de solumédrol, la poussée laissera des séquelles motrices importantes. Il est décidé en mai 2002 de reprendre un traitement par interféron  $\beta$ -1b qui est poursuivi jusqu'en mars 2003 où un relais par mitoxanthrone en cures mensuelles est réalisé devant la survenue d'une nouvelle poussée médullaire handicapante.

## **Cas n°2**

Mme SS, née le 30/01/1967, débute son histoire neurologique en septembre 1996. Elle est en effet prise en charge pour une infertilité à l'Hôpital de Poissy et a bénéficié d'une stimulation ovarienne, d'une fécondation in vitro et transfert d'embryon en avril 1996. La stimulation a constitué en un protocole long associant agoniste du GnRH (Enantone®) et FSH urinaire humaine (Métrodine®). Malheureusement, en septembre 1996 à 22 semaines d'aménorrhée, la patiente a présenté une fausse-couche dans un contexte infectieux et de décollement placentaire et, environ une semaine après, elle se plaindra de troubles sensitifs profonds des 4 membres et d'une sensation de voile de l'œil gauche. Elle ne consultera pas de neurologue à ce moment là et aucune IRM ne sera réalisée. Etant donné le contexte de post-partum et la présence de signes neurologiques systématisables, on peut supposer qu'il s'agissait de la première poussée de la maladie. Elle va à nouveau bénéficier d'une prise en charge de son infertilité en mars 1997 avec une stimulation ovarienne selon un protocole identique au précédent. Dans le même moment, elle se plaindra de troubles de l'équilibre, d'une instabilité à la marche, mais qui là encore, ne la conduiront pas chez un neurologue et qui seront spontanément résolutifs.

La patiente accouchera en novembre 1997, mais un mois plus tard, elle se plaindra à nouveau d'une instabilité à la marche, associée cette fois à des troubles sensitifs de la main droite et un flou visuel. Là encore, l'authenticité des troubles neurologiques n'est pas reconnue et une dépression du post-partum est évoquée. Ce n'est qu'en février 1998, devant la survenue d'un syndrome cérébelleux, que le diagnostic est suspecté puis confirmé par une IRM encéphalique et une PL. La patiente fera une nouvelle poussée sous forme d'une NORB de l'œil gauche en avril de la même année, puis une autre, début 1999 (troubles sensitifs des membres inférieurs). La patiente a eu une nouvelle grossesse, spontanée, en 1999, et elle accouchera de façon eutocique à 39 SA. Au cours du post-partum, début 2000, elle va présenter des troubles sensitifs profonds de l'hémicorps droit nécessitant des bolus de Solumédrol. Un traitement de fond par Copaxone® est débuté. Depuis, la patiente n'a présenté qu'une seule poussée, sensitive, début 2004. Elle garde un EDSS stable, côté à 1.

### **Cas n°3**

Madame CCL est née le 16 mai 1972. Son histoire neurologique débute en 1992 par des troubles sensitifs des quatre membres et du thorax qui ont duré quatre mois et ont cédé spontanément. Elle a consulté à l'époque un neurologue à Paris. Les potentiels évoqués étaient normaux, et la patiente n'est pas retournée consulter devant la régression spontanée des troubles (elle n'a eu ni PL ni IRM). En 2000, devant l'infertilité du couple (d'origine masculine), la patiente subit une stimulation ovarienne par protocole long associant agoniste de la GnRH et FSH recombinante, puis une fécondation in-vitro avec ICSI. Elle accouchera en 2001 d'un petit garçon sans nouvelle manifestation neurologique. En novembre 2002, devant un désir du couple d'avoir un autre enfant,

Mme CCL subira une nouvelle stimulation ovarienne par protocole long, associant agoniste de la GnRH et FSH recombinante. Environ quinze jours plus tard, elle consultera un neurologue devant l'apparition de phénomènes dysthésiques continus de l'hémiface droite qui vont durer deux mois et régresser spontanément. Une IRM encéphalique est prescrite à ce moment là mais n'est pas réalisée devant la suspicion de grossesse. Finalement, cette stimulation est un échec et la patiente en subira une nouvelle associant du Pergotime®, un antiestrogène, du Cetrotide®, un antagoniste du GnRH, et du Gonal F®, de la FSH recombinante, aboutissant à une grossesse en mai 2003, sans nouvelle manifestation neurologique. La patiente aura une IRM encéphalique en octobre 2003 qui retrouve l'ensemble des critères de Barkhof, sans prise de contraste cependant. Dans le post-partum, la patiente a présenté une nouvelle poussée sous forme d'une douleur en hémiceinture, intercostale, associée à une sensation de peau cartonnée sous-jacente. Les troubles vont là encore régresser puis réapparaître secondairement au mois d'avril 2004. La patiente doit subir de nouveaux bolus de solumédrol dans quelques jours.

#### **Cas n°4**

Madame GC est née le 18/05/1970. A l'âge de 29 ans, elle a présenté une baisse d'acuité visuelle bilatérale en rapport avec une NORB. Le bilan IRM a mis en évidence de multiples lésions démyélinisantes et le LCR retrouvait une sécrétion intra-thécale d'immunoglobulines G avec un profil oligoclonal. Il existait quelques atypies, avec 11 cellules sur le LCR, et une volumineuse lésion d'aspect kystique du centre semi-ovale droit en IRM. Après avoir éliminé les diagnostics différentiels, la patiente a bénéficié de flashes de solumédrol ayant permis une récupération visuelle incomplète. En juillet 1999,

soit 4 mois après la première manifestation, la patiente a présenté une seconde poussée sous forme de diplopie par atteinte du IV droit, là encore traitée par corticoïdes et permettant de poser le diagnostic de SEP. Un traitement par Interféron  $\beta$ -1a est débuté en décembre de la même année, mais une semaine plus tard, la patiente fait une troisième poussée avec une parésie du membre supérieur droit qui sera partiellement régressive sous corticothérapie parentérale. Mme GC a de nouveau présenté un déficit du membre supérieur droit mais plus proximal en avril 2000 nécessitant, là encore, une prise en charge hospitalière. Au mois de mai 2000, elle présente une nouvelle poussée sous forme d'une hypoesthésie et de paresthésies dans le territoire du V2 et V3 gauche qui va bien récupérer sous corticothérapie. En septembre 2000, elle a présenté des épisodes de dysesthésies de la main droite qui n'ont pas nécessité de traitement par solumédrol et qui sont spontanément rentrés dans l'ordre en quelques jours. La patiente arrête son traitement par interféron en décembre 2000 devant un désir de grossesse. En février 2001, elle fait à nouveau une poussée de la maladie, caractérisée par des troubles de l'équilibre en relation avec un syndrome cérébelleux stato-cinétique, des paresthésies du membre inférieur gauche associé à une hypoesthésie et des troubles urinaires. La patiente est là encore hospitalisée pour réalisation de bolus de solumédrol qui permettront une récupération, non totale. Elle refait une nouvelle poussée en avril 2001, puis en juillet, traitées par solumédrol, mais laissant à chaque fois des séquelles. Il est décidé de traiter la patiente par mitoxanthrone. Un protocole de congélation d'embryons est entrepris, la patiente étant nullipare. Elle subit une stimulation ovarienne par un protocole associant triptoréline (agoniste de la GnRH) et Gonal F® (FSH recombinante) le 10 février 2002. Dès le lendemain, elle présente une nouvelle poussée de la maladie ainsi qu'une récurrence début avril 2002, alors qu'elle vient juste de débiter son traitement par Novantrone®. Son traitement prend fin en septembre 2002, et la patiente a de nouveau présenté une

poussée en octobre puis en décembre nécessitant à chaque fois une hospitalisation. En avril 2003, le transfert d'embryon est réalisé sous traitement associant un estrogène (Provames®) et de la progestérone par voie locale (Utrogestan®). Début mai la patiente a présenté une nouvelle poussée alors qu'elle débute sa grossesse. Elle présentera une nouvelle poussée au cours du troisième trimestre de sa grossesse (décembre 2003). Depuis elle bénéficie d'une prise en charge par solumédrol en un bolus unique tous les mois pendant 6 mois durant le post-partum. Elle a de nouveau présenté une poussée de la maladie sous forme de troubles de l'équilibre, en avril 2004.

### **Cas n°5**

Madame OS est née en 1968. A l'âge de 19 ans, elle a présenté un épisode de baisse d'acuité visuelle avec une sensation de voile sur l'œil droit, pour lequel un diagnostic de NORB a été porté. La patiente a bénéficié d'une hospitalisation et d'un traitement adapté. En mai 1997, soit sept mois après l'accouchement de son premier enfant, la patiente a présenté une sensation d'engourdissement de l'hémicorps droit puis gauche qui s'est compliquée, 15 jours plus tard, d'une récurrence de la NORB de l'œil droit. La patiente a, là encore, été hospitalisée. Elle a alors subi une PL retrouvant une sécrétion intra-thécale d'IgG avec une répartition oligoclonale. Une première IRM, puis une seconde, objectivait des lésions démyélinisantes périventriculaires compatibles avec le diagnostic de SEP. Ensuite, en 1999, elle a de nouveau présenté des troubles sensitifs, touchant le membre inférieur droit pour lesquels elle a été hospitalisée avec réalisation de bolus de solumédrol. En 2001, la patiente a subi une nouvelle poussée de la maladie. Elle ne bénéficie pas de traitement de fond car elle désire avoir un second enfant, et est de toute façon assez réticente à un traitement au long cours. La patiente a bénéficié d'un

bilan complet pour son infertilité, qui est négatif. Elle a donc été prise en charge par le laboratoire de biologie de la reproduction, et a bénéficié d'une stimulation ovarienne en janvier 2003, avec un protocole utilisant des antagonistes du GnRH (Cétrotide®) associés à de la FSH recombinante (Gonal F®). Elle n'a pas présenté de manifestation neurologique particulière à l'issue du traitement. Devant l'échec de cette première stimulation ovarienne, la patiente a bénéficié d'une nouvelle prise en charge par un protocole associant un antioestrogène, le Pergotime®, un antagoniste de la GnRH (Cétrotide®) et du Gonal F®, en septembre 2003. Là encore, la patiente n'a pas présenté de complication neurologique de la stimulation ovarienne. Cette stimulation s'est malheureusement soldée par un échec, et la patiente a bénéficié d'une nouvelle stimulation en février 2004, toujours avec le même protocole. A ce jour elle n'a pas présenté de nouvelle poussée de sa SEP.

## **ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE**

Entre 1994 et 2004, cinq couples dont la femme souffre de SEP ont présenté un trouble de la fertilité ayant nécessité une prise en charge au Laboratoire de Biologie de la Reproduction de Nantes pour une FIV.

Dans le tableau suivant, nous synthétisons divers éléments descriptifs de notre population (voir Tableau 1, page 70).

La moyenne d'âge, au début de la maladie, était de 22,3 ans (min 19 ans, max 29 ans), la durée moyenne de suivi de ces malades était de 10,2 ans (min 5 ans, max 17 ans).

Les critères de MacDonald (McDonald et al., 2001) pour le diagnostic de SEP, étaient remplis pour l'ensemble de nos patients, selon la classe A (Voir annexe). Par ailleurs, le recul clinique était suffisant pour éliminer un autre diagnostic et aucune des patientes n'avait d'autre maladie auto-immune en cours d'évolution ou découverte depuis le diagnostic. Toutes les patientes ont une forme rémittente de SEP (noté RR dans le tableau 1).

Les patientes décrites dans ce travail n'avaient pas d'antécédents particuliers. En ce qui concerne le traitement de fond de la SEP, trois d'entre elles en avaient bénéficié (cas#1, #2 et #4). Cependant ces traitements avaient été suspendus au moins un an avant la stimulation ovarienne. L'activité clinique de la maladie, mesurée par le nombre de poussées par rapport à la durée totale de la maladie, était variable d'une patiente à l'autre. Ainsi, la patiente cas#4 semble avoir une maladie très active puisqu'on dénombre 16 poussées en cinq ans de suivi. En revanche, la patiente cas#5 n'a fait que quatre poussées alors que sa maladie dure depuis 17 ans. Le taux annuel de poussée par femme par an était mesuré à  $0,8 \pm 1$ , en moyenne.

En ce qui concerne les causes d'infertilité, il s'agissait d'une origine masculine dans deux cas et d'une origine indéterminée dans deux autres cas. Concernant la patiente cas#4, une stimulation ovarienne a été réalisée avant un traitement par mitoxanthrone pour éviter une ménopause précoce iatrogène et afin de pouvoir congeler des ovocytes, chez une patiente nullipare. La FIV et le transfert d'embryons ont été réalisés, quelques mois plus tard avec succès. Enfin, deux patientes (cas#3 et #5) ont bénéficié de plusieurs stimulations ovariennes alors qu'elles étaient suivies pour une SEP.

**Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patientes**

	<b>Cas #1</b>	<b>Cas #2</b>	<b>Cas #3</b>	<b>Cas #4</b>	<b>Cas #5</b>
<b>Date de Naiss.</b>	25/03/1967	30/01/1967	16/05/1972	18/05/1970	09/08/1968
<b>Antécédents</b>	Aucun			Aucun	Aucun
<b>Age de début</b>	26 ans	29 ans	20 ans	29 ans	19 ans
<b>Type de SEP</b>	RR	RR	RR	RR	RR
<b>Ttments de fond</b>	Azathioprine Mitoxanthrone Interferon $\beta$	Ac. Glatiramère	Aucun	Interféron $\beta$ Mitoxanthrone 3-4 DAP	Aucun
<b>Autres Ttments</b>	Liorésal	ND	ND	Xatral Rivotril	ND
<b>Durée du suivi</b>	11 ans	6 ans	12 ans	5 ans	17 ans
<b>Nbre de poussées</b>	9 poussées	8 poussées	4 poussées	16 poussées	4 poussées
<b>Taux Annuel de poussée</b>	0,8	1,3	0,33	3,2	0,23
<b>Etiologie de l'infertilité</b>	Indéterminée	Masculine	Masculine	Iatrogène	Indéterminée
<b>Nbre de stim.</b>	1	1	3	1	3
<b>Nbre d'échec de stim.</b>	1	0	1	0	3

Au cours des neuf stimulations ovariennes qu'ont subies ces patientes, différents protocoles ont été utilisés, que nous listons ci-dessous.

**Tableau 2 : caractéristiques des stimulations ovariennes utilisées**

	Protocole de stimulation ovarienne utilisé
Cas #1	Agoniste GnRH et FSH – Protocole long
Cas #2	Agoniste GnRH et FSH – Protocole long
Cas #3	Agoniste GnRH et FSH – Protocole long Agoniste GnRH et FSH – Protocole long Antagoniste GnRH, Antiestrogène, FSH
Cas #4	Agoniste GnRH et FSH – Protocole long
Cas #5	Antagoniste GnRH et FSH Antagoniste GnRH, Antiestrogène et FSH Antagoniste GnRH, Antiestrogène et FSH

Dans cinq cas sur neuf stimulations, le protocole a consisté en l'utilisation d'agoniste du GnRH selon un protocole long et dans les quatre autres cas, un antagoniste du GnRH a été utilisé. Il faut par ailleurs noter que des anti-estrogènes ont été utilisés en association avec les antagonistes du GnRH dans trois cas.

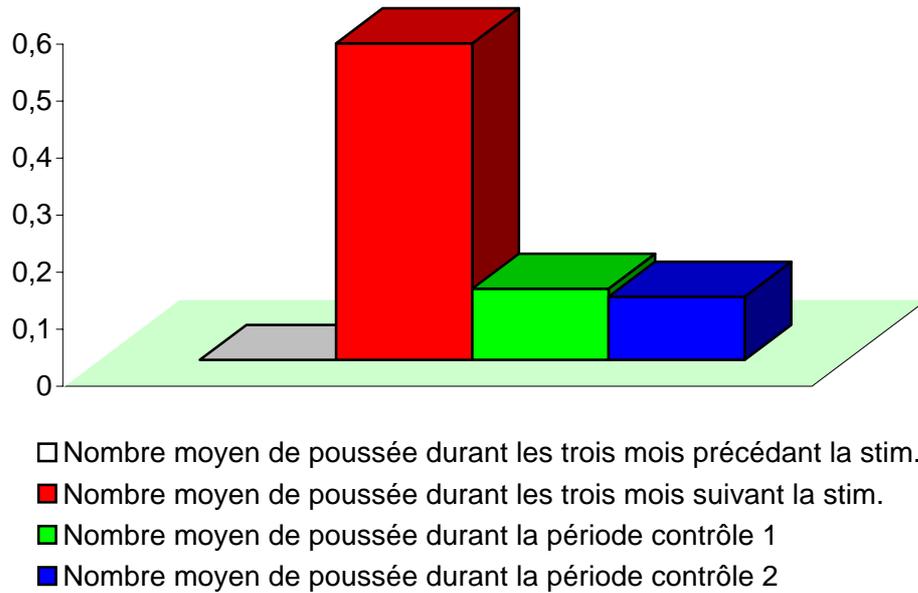
## **ANALYSE DES CAS PRESENTES**

Le tableau 3 synthétise l'ensemble des données obtenues (voir Tableau 3, page 78).

### **Analyse du nombre de poussées après la stimulation ovarienne**

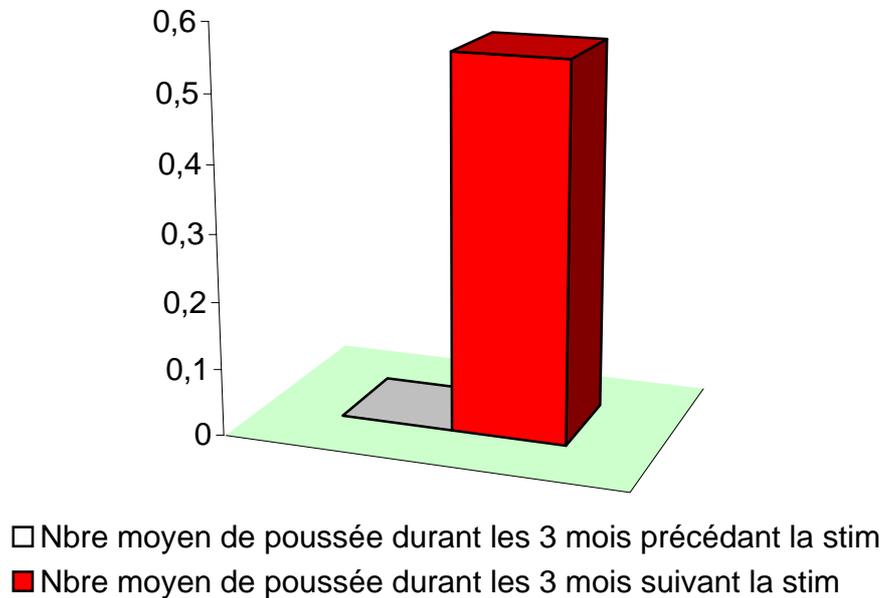
Pour savoir si une stimulation ovarienne peut provoquer une ou des poussées chez des patientes atteintes de SEP, nous avons comparé le nombre moyen de poussées pendant les 3 mois suivant cette stimulation aux 3 mois la précédant, ainsi qu'à deux périodes contrôles chez ces mêmes patientes (voir « patientes et méthodes »). Le nombre moyen de poussées durant les trois mois précédant la stimulation était de 0 (aucune poussée n'étant survenue dans cette période chez l'ensemble des patientes), alors qu'il était de  $0,55 \pm 0,72$  dans les trois mois suivants la stimulation. Au cours des deux périodes contrôles 1 et 2, le nombre moyen de poussées était mesuré respectivement à  $0,12 \pm 0,3$  et à  $0,11 \pm 0,3$ . Le nombre moyen de poussées, après stimulation ovarienne, était significativement augmenté (test de Friedman,  $p < 0,05$ ) par rapport aux autres périodes. En revanche, si l'on compare la période post-stimulation à la période pré-stimulation, il n'y avait pas de différence significative (test de Wilcoxon pour échantillons appariés,  $p = 0,059$ ), en étant toutefois à la limite de significativité.

**Nombre moyen de poussées au cours des différentes périodes d'étude**



$p < 0,05$  Test non paramétrique de Friedman

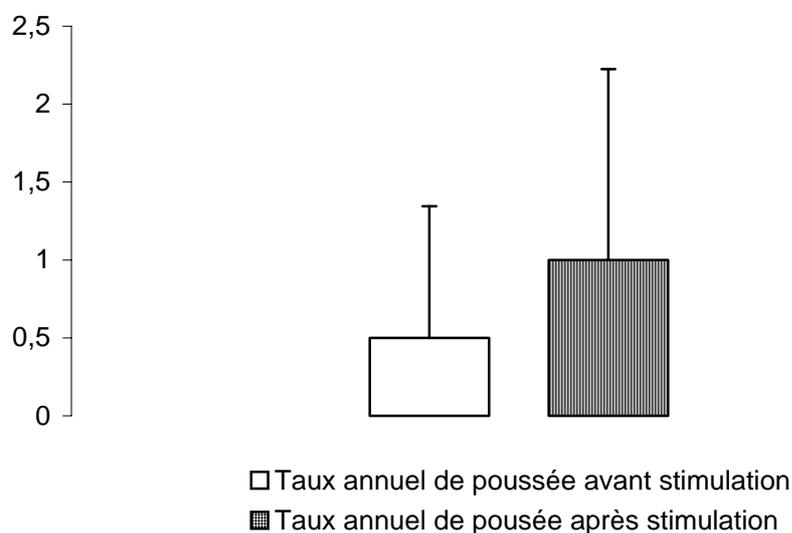
**Nombre moyen de poussée avant et après stimulation ovarienne**



$p = 0,059$ , test non paramétrique de Wilcoxon sur échantillons appariés

Afin de connaître les effets à long terme des stimulations ovariennes sur le nombre de poussées, nous avons aussi comparé les taux annuels de poussées au cours des 2 années précédant la stimulation par rapport aux deux années suivant cette stimulation. Dans le cas #2 SS, le taux de poussées des deux années précédentes n'était pas calculable puisque la maladie ne durait que depuis six mois. De la même façon pour la patiente #3 CCL, le taux annuel de poussée suivant la 3<sup>ème</sup> stimulation n'était pas calculable, celle-ci remontant à moins de deux ans. Les taux annuels de poussée durant les deux ans précédant et suivant la stimulation ovarienne était respectivement de 0,5 +/- 0,8 et 1 +/- 1,2. Il ne semble pas y avoir de modification à long terme du taux de poussée puisqu'il n'y a pas de différence significative entre les deux périodes ( $p=0,25$ , test de Wilcoxon sur échantillons appariés), cependant on remarquera que le taux annuel de poussée après stimulation est augmenté par rapport à la période précédant la stimulation.

**Comparaison des taux annuels moyens de poussée au cours des deux années précédant et suivant la stimulation ovariennes**



$p=0,25$  test non paramétrique de Wilcoxon sur échantillons appariés

### **Analyse du type de stimulation ovarienne sur le taux de poussées**

Nous avons comparé le taux de poussées après stimulation ovarienne en fonction du type de traitement reçu pour la stimulation,, afin de savoir si certains traitements plus que d'autres favorisent les poussées. Toutes les patientes ayant fait une poussée après stimulation ovarienne ont bénéficié d'un traitement par agonistes du GnRH avec un protocole long, alors que les patientes ayant bénéficié d'un traitement par antagonistes du GnRH n'ont eu aucune poussée à la suite du traitement. Parmi les cinq protocoles utilisant un agoniste du GnRH, quatre d'entre eux ont été suivis d'une réactivation clinique de la SEP avec la présence d'au moins une poussée dans les trois mois suivant son administration. Il faut par ailleurs noter que toutes les femmes ayant été traitées par agonistes du GnRH ont fait une poussée.

### **Analyse de l'activité radiologique de la maladie après stimulation ovarienne**

Afin d'évaluer le retentissement des stimulations ovariennes sur l'activité radiologique de la maladie, nous avons récupéré les données IRM des patientes avant et après stimulations. Malheureusement, seules les patientes cas#1 et cas#4 avaient des IRM exploitables. Pour la patiente cas#4, l'IRM précédant la stimulation ovarienne a été réalisée cinq mois avant, alors que la seconde IRM a été réalisée cinq mois après la stimulation, la patiente étant en cours de traitement par mitoxanthrone. La seconde IRM mettait en évidence l'absence de majoration de la charge lésionnelle en T2 sur l'encéphale, en revanche, il existait une prise de Gadolinium qui était absente sur la précédente IRM. Pour la patiente cas#1, l'IRM précédant la stimulation a été réalisée plus

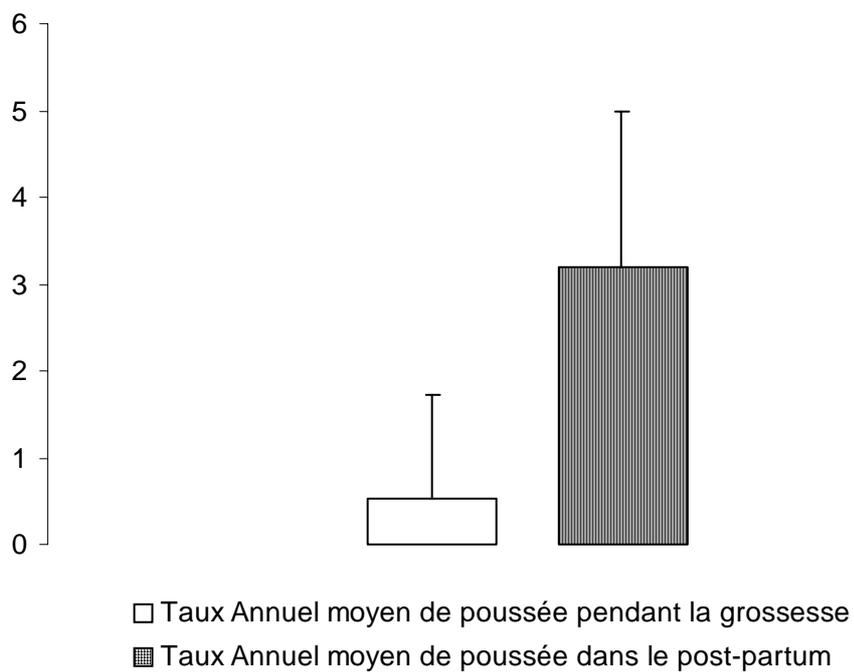
de six mois avant la stimulation. En revanche, une seconde IRM a été réalisée deux mois après la stimulation, retrouvant de nouvelles lésions T2, sans prise de gadolinium. Pour les patientes cas#2 et #3, elles n'ont pas eu d'IRM avant la stimulation ovarienne. La patiente cas#5 n'a pas eu d'IRM après les stimulations.

On ne peut donc pas tirer de conclusions des IRM, les données étant trop faibles ou hétérogènes. On remarquera simplement que chez les deux patientes pour lesquelles des IRM avant et après stimulations ont été réalisées, il existe soit une augmentation de la charge lésionnelle soit une prise de contraste.

### **Analyse de l'effet de la grossesse et du post-partum sur le nombre de poussées dans notre série**

Afin de savoir l'effet de la grossesse et du post-partum sur notre série de patientes, nous avons étudié le taux annuel de poussées durant la grossesse comparativement au taux annuel de poussées pendant le post-partum. Le taux annuel de poussées moyen au cours de la grossesse était de 0,5 +/- 1,18, alors que pendant la période du post-partum il était mesuré à 3,2 +/- 1,78. Le taux annuel de poussées moyen est supérieur pendant la période du post-partum par rapport à la période de grossesse à la limite de la significativité ( $p=0,059$ , test de Wilcoxon sur échantillons appariés). Il est à noter que toutes les patientes de cette série ayant eu une grossesse ont fait une poussée durant le post-partum.

**Comparaison des taux annuels moyens de poussées pendant la grossesse et le post-partum chez des patientes ayant eu une stimulation ovarienne**



$p=0,059$ , test non paramétrique de Wilcoxon sur échantillons appariés

Tableau 3

**Tableau 3** : synthèse des données patientes

	Nbre poussée période contrôle 1	Nbre poussée période contrôle 2	Nbre poussée 3 mois préc. Stim.	Nbre poussée 3 mois suivant stim.	Tx ann. poussée 2 années préc. stim.	Tx ann. poussée 2 années suiv. stim.	Nbre poussée pdt gross./ p-partum	Tx ann. Poussée pdt gross. / p-partum
<b>Cas #1 CC</b>	0	0	0	1, avec séquelles motrices	0.5	1	NA/NA	NA
<b>Cas #2 SS</b>	NA	1	0	1	NA	2.5	0/1	0/4
<b>Cas #3 CCL</b>	0 - 0 - 0	0 - 0 - 0	0 - 0 - 0	0 - 1 - 0	0 - 0 - 0.5	0 - 1.5 - NA	0/0 - 0/1	0/0 - 0/4
<b>Cas #4 GC</b>	1	0	0	2	2.5	3	2/1	2.66/4
<b>Cas #5 OS</b>	0 - 0 - 0	0 - 0 - 0	0 - 0 - 0	0 - 0 - 0	0.5 - 0 - 0	0 - 0 - 0	0/1	0/4

## DISCUSSION

## LA POPULATION ETUDIEE ET LES LIMITES DE L'ETUDE

Dans ce travail, nous avons étudié l'impact que pouvait avoir un traitement d'infertilité et, en particulier, une stimulation ovarienne sur une pathologie dysimmunitaire qu'est la SEP. Nous avons recherché l'ensemble des patientes souffrant de SEP suivies au CHU de Nantes et qui ont bénéficié d'un traitement d'infertilité par FIV. Plus de 2500 dossiers de patientes ont été croisés, ce qui nous a permis de retrouver cinq cas. Il est difficile de savoir si le décompte des cas est exhaustif, pour plusieurs raisons :

- Un autre centre étant habilité à réaliser des FIV, la Polyclinique de l'Atlantique, il est possible que certaines patientes SEP aient été traitées à cet endroit.
- Sur la période étudiée, il se peut que des patientes souffrant de SEP et ayant eu une stimulation ovarienne n'aient pas été hospitalisées en Neurologie, et aient échappé ainsi au décompte.
- Il est aussi possible que certaines patientes SEP ayant eu une FIV ne soient pas suivies au CHU pour leur SEP.

Ces cinq patientes avaient un diagnostic de SEP certaine selon les critères de MacDonald. L'âge moyen, au début de la maladie, était dans la fourchette habituelle, entre 20 et 40 ans. Le suivi de ces patientes, de plus de 10 ans en moyenne, permet 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.

Cependant, un certain nombre de restrictions doivent être faites concernant cette étude :

- Il s'agit d'une étude rétrospective ce qui implique que des données sont potentiellement manquantes (par exemple, un certain nombre de poussées ont pu ne pas être recensés).
- Il est difficile de tirer des conclusions générales à partir d'une étude portant sur cinq cas.
- De la même manière, les résultats statistiques doivent être pris avec prudence à la fois pour des raisons de nombre d'échantillons et de biais de recrutement possibles, même si nous n'avons pas trouvé d'autres cas de patientes souffrant de SEP et ayant eu une stimulation ovarienne.

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. Le nombre de femmes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne dans cette étude était de 2500 environ sur les dix dernières années. Puisque la SEP n'entraîne pas d'infertilité en elle-même, le nombre attendu de cas de patientes SEP ayant eu une stimulation doit être d'environ 1 cas pour 1000 femmes infertiles. Deux à trois cas auraient donc dû être retrouvés, ce qui correspond à notre population. En effet, la patiente cas#4 n'a pas d'infertilité à proprement parler, la stimulation ovarienne ayant été réalisée simplement dans le cadre d'une précaution avant un traitement chez une femme nullipare. La patiente cas#2, quant à elle, n'a pas bénéficié d'une stimulation ovarienne à Nantes et n'était donc pas attendue dans le décompte.

Cette rareté, à la fois de la SEP et de la stimulation ovarienne, explique l'absence de description dans la littérature d'un effet des traitements de stimulation ovarienne sur l'activité de la maladie. En effet, seule l'équipe de Th. Moreau rapporte l'étude de trois cas traités par citrate de clomifène (Clomid) pour une anovulation (Moreau et al., 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 de nouveau présenté trois poussées dans les quatre mois suivants. La seconde patiente rapportée, qui avait 29 ans, avait un diagnostic de SEP depuis 1990 à la suite d'un accouchement. Elle n'a pas fait de poussée jusqu'en 1999, où, après un traitement par citrate de clomifène, elle a présenté une récurrence à trois reprises dans les sept mois suivants. La troisième patiente, une femme de 32 ans, a eu un diagnostic de SEP porté en janvier 1998. En juin de la même année, elle a reçu un traitement par citrate de clomifène et a présenté une poussée le mois suivant.

Selon les auteurs, le citrate de clomifène dont la propriété antiestrogénique permet une stimulation hypophysaire, pourrait ainsi favoriser une sécrétion de cytokines proinflammatoires, mimant la période du post-partum où il existe une brutale chute des taux d'estrogènes circulants.

## **HORMONES SEXUELLES ET SEP**

Pour apprécier au mieux le rôle des hormones sexuelles *in vivo* dans la SEP, le meilleur angle de vue est d'étudier la maladie pendant des phases de bouleversement hormonal chez la femme, c'est à dire pendant la grossesse et le post-partum ou encore durant la ménopause.

### **Grossesse et SEP**

Durant la grossesse, et plus particulièrement au troisième trimestre, les taux circulants d'estriol sont plus de 1000 fois supérieurs à ceux mesurés en dehors de la grossesse. De nombreuses équipes se sont penchées sur les relations entre grossesse et SEP, en particulier sur l'effet de la grossesse sur les taux de poussées de la maladie. La plupart de ces études étaient rétrospectives (Abramsky, 1994; Damek and Shuster, 1997) et mettaient en évidence une diminution de l'activité clinique de la maladie pendant la grossesse. L'équipe de C. Confavreux, a étudié de façon prospective une cohorte de 254 femmes enceintes présentant une SEP (Confavreux et al., 1998). Ils ont pu montrer de façon définitive l'influence positive de la grossesse sur l'activité clinique de la maladie, en comparant les taux de poussées au cours des trois trimestres de la grossesse par rapport au post-partum et par rapport au taux annuel de poussées durant l'année précédant la grossesse. En effet, alors que le taux annuel de poussées par femme et par an était de  $0,7 \pm 0,9$  durant l'année précédant la grossesse, il tombe à  $0,5 \pm 0,6$  au cours du premier trimestre de la grossesse ( $p < 0,03$ ), puis à  $0,6 \pm 0,7$  au cours du deuxième trimestre (NS) et à  $0,2 \pm 1$  au cours du dernier trimestre ( $p < 0,001$ ). Au cours du post-partum, le taux annuel de grossesse remontait à  $1,2 \pm 1,4$  et était donc supérieur au taux annuel de l'année pré-grossesse ( $p < 0,001$ ), pour s'atténuer ensuite progressivement, et

rejoindre des taux équivalents à l'année précédente. Si l'on compare les taux de poussées obtenus dans notre série à ceux de l'article de Confavreux et coll., nous trouvons des résultats relativement comparables avec un taux annuel moyen de poussées au cours du suivi mesuré à  $0,8 \pm 1,2$  à rapprocher du taux obtenu pendant l'année précédant la grossesse à  $0,7 \pm 0,9$  dans l'article de Confavreux et coll. De la même façon, nous avons mesuré le taux de poussées annuel moyen pendant la grossesse à  $0,5 \pm 1,1$ , ce même taux variant entre 0,2 et 0,6 dans l'article de Confavreux et coll. En revanche, le taux annuel de poussées pendant le post-partum dans notre population est mesuré à  $3,2 \pm 1,8$ , ce qui est supérieur au taux observé par l'équipe de C. Confavreux ( $1,2 \pm 1,4$ ). Cette différence peut s'expliquer par le faible nombre de cas étudiés dans notre série, mais on peut aussi évoquer une possible sensibilité particulièrement élevée aux variations hormonales chez nos patientes. Cette hypothèse pourrait aussi être corroborée par le fait que dans notre série, toutes les patientes ayant eu une grossesse ont eu au moins une poussée au cours du post-partum contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature où entre 20 et 40% des patientes font une poussée dans le post-partum (Voskuhl, 2003).

Outre l'étude de l'effet de la grossesse et du post-partum sur l'activité clinique de la maladie, l'activité IRM de la maladie au cours de la grossesse a aussi été étudiée (van Walderveen et al., 1994). Deux patientes ont été suivies en IRM, sans injection de gadolinium, pendant la grossesse, ainsi que durant les 6 mois suivants. Les auteurs ont observé une absence de nouvelles lésions T2 au cours de la deuxième partie de la grossesse comparativement à la période pré-grossesse et au post-partum. Ce travail confirme donc sur le plan radiologique ce qui a été observé précédemment par de nombreuses équipes : l'effet immunomodulateur de la grossesse sur la maladie.

## **Ménopause et SEP**

Une autre période de bouleversement hormonal chez la femme est la ménopause. Très peu d'études se sont consacrées à cette période chez des patientes atteintes de SEP. Seulement une étude, de méthodologie discutable, montre une augmentation de la symptomatologie neurologique au cours de la ménopause rapportée par 54% des patientes, avec une amélioration par le traitement hormonal substitutif rapporté par 75 % des patientes (Smith and Studd, 1992).

## **Cycle menstruel et SEP**

Le rapport entre les hormones sexuelles et la SEP a aussi été évalué par l'activité de la maladie au cours du cycle menstruel. Ainsi Bansil et coll. ont suivi 30 patientes en IRM avec injection de gadolinium, en mesurant pendant les phases folliculaires précoces et tardives ainsi que pendant la phase lutéale, les taux sériques d'estradiol et de progestérone. Les auteurs ont observé une corrélation entre les taux d'estradiol et la présence de lésions gadolinium-positives, les patientes ayant des taux élevés d'estradiol ayant plus de lésions actives (Bansil et al., 1999). Il existait une corrélation inverse avec les taux de progestérone. Ces résultats suggèrent donc un effet pro-inflammatoire de l'estradiol et sont en complète contradiction avec l'ensemble des autres travaux effectués sur l'activité immunomodulatrice de cet hormone, que nous détaillons plus loin. Comment expliquer cette apparente contradiction ? L'étude de Bansil et al concerne un faible nombre de patients (30) séparés en trois groupes, avec une répartition différentes entre les groupes, du type de SEP. Dans le premier groupe l'IRM a été faite durant la phase folliculaire précoce, dans le second groupe l'IRM a été faite pendant la phase folliculaire tardive et dans le troisième groupe l'IRM a été réalisée pendant la phase lutéale. On pourra reprocher à Bansil et al de ne pas avoir suivi les mêmes patients en

IRM à différents moments du cycle menstruel. De plus, le fait de mettre en évidence un nombre augmenté de lésions actives de SEP pendant la phase folliculaire tardive ne devrait pas être interprété, à notre avis, comme une corrélation directe entre l'augmentation du taux d'estradiol et la présence de lésions gadolinium-positives. En effet, un effet immunologique n'est pas instantané et la présence de lésions actives pendant la phase folliculaire tardive pourrait être due à des taux d'estradiol bas durant la phase folliculaire précoce.

En revanche, dans un travail récent de Zorgdrager et De Keyser, la période prémenstruelle pourrait chez certaines patientes déclencher des poussées de la maladie (Zorgdrager and De Keyser, 2002). Dans cette étude, la période prémenstruelle était définie par les six jours précédents les règles. Quarante deux pour cent des patientes ont présenté une poussée de la maladie pendant cette période (l'effet de la fièvre ou d'un syndrome pré-menstruel avait été pris en compte dans l'analyse). L'existence d'un tel sous-groupe de patientes ayant une sensibilité exacerbée aux variations hormonales va dans le même sens que nos observations dans notre population étudiée ici. D'autre part, cette étude est aussi corroborée par le travail de Smith et Studd où 82% des patientes SEP interrogées déclaraient une majoration de la symptomatologie neurologique dans la période prémenstruelle (Smith and Studd, 1992).

En revanche, en ce qui concerne la contraception orale celle-ci a été exemptée de toute implication dans l'apparition de nouveaux cas de SEP (Thorogood and Hannaford, 1998). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le taux de poussées sous contraceptif oral versus d'autres types de contraception ou l'absence de contraception.

## **Immunologie et hormones sexuelles**

Sur le plan fondamental, de nombreux travaux se sont intéressés aux facultés immunomodulatrices des hormones sexuelles (Correale et al., 1998; Drew and Chavis, 2000; Ito et al., 2001; Jansson et al., 1994; Kim et al., 1999; Voskuhl and Palaszynski, 2001; Zang et al., 2002). Des études *in vitro* sur des clones anti-PLP ont montré la capacité des hormones sexuelles (estradiol, estrone, estriol ou progesterone) d'induire une balance cytokinique en faveur des Th2 (Correale et al., 1998). Dans des modèles animaux de SEP, l'estriol, donné de façon à avoir des taux sériques équivalents à ceux présents au cours de la grossesse, est capable d'améliorer l'encéphalomyélite allergique expérimentale (Kim et al., 1999). Un autre mécanisme par lequel pourraient intervenir les estrogènes, serait la régulation de production de TNF $\alpha$ , tel que cela a pu être mis en évidence par l'équipe de H. Hoffner dans différents modèles d'EAE chez des souris KO pour certaines cytokines (IL4, IL10, IFN $\gamma$ ). Ce travail met l'accent sur l'efficacité des estrogènes à diminuer la sévérité de l'EAE malgré l'absence de cytokines Th2, impliquant l'existence d'un autre mécanisme de régulation (Ito et al., 2001). L'ensemble de ces mécanismes pourrait être expliqué par la capacité des estrogènes à inhiber le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, lui-même impliqué dans la régulation des gènes des cytokines, chémokines et métalloprotéases (Zang et al., 2002). Enfin, les estrogènes pourraient aussi avoir une activité inhibitrice sur la microglie et diminuer la production d'oxyde nitrique (NO) et de TNF $\alpha$  (Drew and Chavis, 2000).

Pour conclure ce chapitre, il existe donc de nombreuses données cliniques, radiologiques et biologiques pour affirmer qu'il existe un effet des hormones sexuelles et de leur variation sur l'activité de la SEP. D'ailleurs, un essai thérapeutique pilote utilisant de l'estriol a été entrepris dans la SEP avec des résultats encourageants (Sicotte et al., 2002). Dix patientes (6 avec une forme rémittente et 4 avec une forme secondairement

progressive) ont été traitées pendant 6 mois avec de l'estriol dans une étude en cross-over contre placebo et ont bénéficié d'une surveillance IRM mensuelle. Le nombre de lésions gadolinium positive était significativement réduit durant les phases de traitements actifs par rapport aux phases de placebo. Ces résultats étaient associés à une diminution de la sécrétion d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes circulants, une diminution de l'hypersensibilité retardé, une augmentation des cytokines de types Th2 (IL5 et IL10) et une diminution du TNF $\alpha$  (Soldan et al., 2003).

## **RELATION ENTRE STIMULATION OVARIENNE ET SEP**

Dans le chapitre précédent nous avons vu l'influence possible des hormones sexuelles sur l'immunité et en particulier sur la SEP. Dès lors, comment peut-on expliquer le rôle possible des différents traitements à visée de stimulation ovarienne, tels qu'ils ont été utilisés dans les cas que nous rapportons ?

### **L'effet du citrate de clomifène**

Comme nous l'avons précédemment décrit (voir « Discussion – La population étudiée et les limites de l'étude »), une seule étude a rapporté trois cas de patientes traitées par stimulation ovarienne en utilisant du citrate de clomifène, ayant eu une augmentation de l'activité clinique et radiologique de leur SEP à l'issue du traitement (Moreau et al., 2003). Le mécanisme potentiel 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.

Dans les cas que nous rapportons, deux patientes ont bénéficié d'un traitement par citrate de clomifène et l'une d'elles a été traitée à deux reprises avec ce produit. Pourtant, nous n'avons pas constaté d'augmentation de l'activité clinique de la maladie chez ces patientes. Différentes explications sont possibles :

- Il est possible qu'il y ait eu une majoration lésionnelle qui soit passée inaperçue car il n'y a pas eu de suivi IRM spécifique chez ces patientes. En effet seulement 10% des nouvelles lésions vues en IRM correspondent à une poussée clinique de la maladie.
- Dans le cas de nos patientes, le traitement par citrate de clomifène n'a duré que 5 jours ce qui peut être insuffisant pour déclencher une stimulation du système immunitaire.
- Les patientes disposaient de traitements associés, la FSH recombinante et un antagoniste du GnRH, qui ont pu avoir un rôle propre (voir plus loin).
- Les deux patientes traitées par citrate de clomifène sont aussi les deux patientes qui ont les SEP les moins actives avec des taux de poussées annuels de 0,33 pour le cas#3 et 0,23 pour le cas#5, alors que la moyenne est à 0,8 pour le groupe. Ces patientes ont donc une maladie peu évolutive, avec un recul clinique assez important (12 et 17 ans), et il est possible qu'elles réagissent peu à ce type de stimulation.

### **Une hypothèse : l'effet du GnRH**

Comme nous l'avons remarqué (voir « Résultats – Analyse du type de stimulation ovarienne sur l'activité de la SEP»), les patientes ayant eu une poussée dans les suites d'un traitement stimulateur de l'ovulation ont toutes bénéficié d'un traitement par agonistes du GnRH. Le GnRH et ses agonistes pourraient-ils avoir une activité immunostimulatrice ?

De la même façon, les patientes traitées par antagonistes du GnRH n'ont pas présenté de poussée de SEP à la suite du traitement. Les antagonistes du GnRH pourraient-ils avoir une activité immunomodulatrice ?

De nombreux travaux menés *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'action immunostimulatrice sur les lymphocytes B et T du GnRH (Batticane et al., 1991; Jacobson et al., 1994; Marchetti et al., 1989a; Marchetti et al., 1989b; Morale et al., 1991). De plus, le GnRH est produit par les cellules immunitaires, à commencer, par les lymphocytes T, qui sont les cellules impliquées dans la physiopathologie de la SEP (Emanuele et al., 1990; Maier et al., 1992). Dans une étude utilisant un modèle souris de Lupus, Jacobson et coll. ont démontré que des antagonistes du GnRH amélioraient la sévérité de la maladie, et ce, indépendamment d'une action estrogénique (Jacobson et al., 1994). Dans cette même étude, l'utilisation d'agoniste du GnRH exacerbait la maladie. Très récemment, des travaux ont montré que le GnRH induisait l'expression de gènes impliqués dans l'adhésion cellulaire, le chémotactisme et le homing des lymphocytes T (Chen et al., 2002). Appliqué à la SEP, l'administration d'agoniste du GnRH pourrait donc théoriquement faciliter l'activation de lymphocytes T anti-myéline, permettre leur adhésion et la traversée de la barrière hémato-encéphalique et faciliter la pénétration du parenchyme cérébral. Malheureusement, à notre connaissance, aucune étude utilisant des agonistes ou antagonistes du GnRH n'a été menée dans des modèles animaux de SEP, ce qui aurait pu étayer cette hypothèse.

Cette action immunostimulatrice pourrait expliquer que chez nos patientes, seules celles ayant reçu un traitement par agonistes du GnRH ont développé des poussées à la suite du traitement. On remarquera que la patiente cas#3 a fait une poussée à la suite d'un traitement par agonistes de GnRH mais n'en a pas fait à la suite d'un traitement par

antagonistes. Cependant, étant donné le faible échantillon de patientes, on ne peut évidemment pas tirer de conclusions.

### **L'effet de LH et FSH**

Une autre possibilité à envisager est l'action directe des gonadotrophines sur le système immunitaire, les patientes ayant toutes reçu un traitement par FSH associé ou non à LH. Assez peu d'études concernent les effets sur l'immunité des gonadotrophines. Il semble que ces peptides n'aient que peu ou pas d'action sur le système immunitaire, FSH n'a notamment pas d'activité sur la prolifération lymphocytaire (Biffoni et al., 1998). Dans des travaux plus anciens, Rouabhia et coll. trouvaient, quant à eux, une activité lympho-proliférative de LH (Rouabhia et al., 1987). L'action de LH reste toutefois mal connue sur les lymphocytes, même s'il semble que ces derniers puissent la produire lorsqu'ils sont stimulés, indiquant que LH pourrait avoir une action autocrine (Hotakainen et al., 2000).

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les hormones sexuelles peuvent avoir un rôle immunomodulateur et donc, un retentissement sur les maladies à composante immunitaire, telles que la SEP. La grossesse en particulier est une période caractérisée par une diminution de l'activité clinique et radiologique de la maladie. Sur un plan fondamental, les estrogènes sont caractérisés par leur capacité à dévier les réponses immunitaires vers un profil cytokinique Th2 et à diminuer la sévérité de l'EAE, le modèle animal de SEP.

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 consisté à recenser l'ensemble des cas de SEP suivies pour une FIV au CHU de Nantes afin d'étudier le retentissement des traitements de stimulation ovarienne sur la maladie. Il semble que ce type de traitement augmente le taux de poussées au cours de la sclérose en plaques. Nous retrouvons, en effet, une augmentation significative du nombre de poussées dans les trois mois qui suivent la FIV, en comparaison aux trois mois précédents et à deux périodes contrôles de trois mois. Pour la première fois, nous décrivons la possible implication d'un type de traitement en particulier : les agonistes du GnRH, et ce, d'autant plus que cette molécule a déjà montré sa capacité d'activation des cellules immunitaires et d'aggravation d'un modèle murin de lupus. Le faible nombre de patientes suivies dans ce travail tempère évidemment ces résultats.

Sur ces arguments, un recensement de l'ensemble des patientes ayant eu une FIV sur le territoire national devrait être envisagé, afin de pouvoir conclure plus aisément sur l'effet de ces traitements sur la maladie.

## REFERENCES

- Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S38-41.
- Alter M, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. *Arch Neurol* 1966; 15: 234-7.
- Bansil S, Lee HJ, Jindal S, Holtz CR, Cook SD. Correlation between sex hormones and magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 91-4.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 ( Pt 11): 2059-69.
- Batticane N, Morale MC, Gallo F, Farinella Z, Marchetti B. Luteinizing hormone-releasing hormone signaling at the lymphocyte involves stimulation of interleukin-2 receptor expression. *Endocrinology* 1991; 129: 277-86.
- Biffoni M, Marcucci I, Ythier A, Eshkol A. Effects of urinary gonadotrophin preparations on human in-vitro immune function. *Hum Reprod* 1998; 13: 2430-4.
- Booss J, Esiri MM, Tourtellotte WW, Mason DY. Immunohistological analysis of T lymphocyte subsets in the central nervous system in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1983; 62: 219-32.
- Carswell. *Pathological anatomy. Illustration of the elementary forms of disease.*, 1838.
- Charcot. *Histologie de la sclérose en plaques.* *Gaz Hôpitaux Paris* 1868; 141: 554-555, 557-558.
- Chen A, Ganor Y, Rahimipour S, Ben-Aroya N, Koch Y, Levite M. 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* 2002; 8: 1421-6.

- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-91.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-8.
- Correale J, Arias M, Gilmore W. 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* 1998; 161: 3365-74.
- Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 977-89.
- Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. *J Neuroimmunol* 2000; 111: 77-85.
- Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling for MS: a rationale. *Int MS J* 2003; 10: 52-9.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Canadian Collaborative Study Group*. *Nature* 1995; 377: 150-1.
- Emanuele NV, Emanuele MA, Tentler J, Kirsteins L, Azad N, Lawrence AM. Rat spleen lymphocytes contain an immunoactive and bioactive luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology* 1990; 126: 2482-6.
- Hotakainen PK, Serlachius EM, Lintula SI, Alfthan HV, Schroder JP, Stenman UE. Expression of luteinising hormone and chorionic gonadotropin beta-subunit messenger-RNA and protein in human peripheral blood leukocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 162: 79-85.
- Ito A, Bebo BF, Jr., Matejuk A, Zamora A, Silverman M, Fyfe-Johnson A, et al. Estrogen treatment down-regulates TNF-alpha production and reduces the severity of

- experimental autoimmune encephalomyelitis in cytokine knockout mice. *J Immunol* 2001; 167: 542-52.
- Jacobson JD, Nisula BC, Steinberg AD. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology* 1994; 134: 2516-23.
- Jansson L, Olsson T, Holmdahl R. Estrogen induces a potent suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis in mice. *J Neuroimmunol* 1994; 53: 203-7.
- Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet* 1973; 2: 1221-5.
- Kenealy SJ, Pericak-Vance MA, Haines JL. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 143: 7-12.
- Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1230-8.
- Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. III. An alternative assessment of the three epidemics. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 317-39.
- Laplaud DA, Ruiz C, Wiertlewski S, Brouard S, Berthelot L, Guillet M, et al. Blood T-cell receptor beta chain transcriptome in multiple sclerosis. Characterization of the T cells with altered CDR3 length distribution. *Brain* 2004; 127: 981-95.
- Lovett-Racke AE, Trotter JL, Lauber J, Perrin PJ, June CH, Racke MK. Decreased dependence of myelin basic protein-reactive T cells on CD28-mediated costimulation in multiple sclerosis patients. A marker of activated/memory T cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 725-30.

- Maier CC, Marchetti B, LeBoeuf RD, Blalock JE. Thymocytes express a mRNA that is identical to hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone mRNA. *Cell Mol Neurobiol* 1992; 12: 447-54.
- Marchetti B, Guarcello V, Morale MC, Bartoloni G, Farinella Z, Cordaro S, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone-binding sites in the rat thymus: characteristics and biological function. *Endocrinology* 1989a; 125: 1025-36.
- Marchetti B, Guarcello V, Morale MC, Bartoloni G, Raiti F, Palumbo G, Jr., et al. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist restoration of age-associated decline of thymus weight, thymic LHRH receptors, and thymocyte proliferative capacity. *Endocrinology* 1989b; 125: 1037-45.
- Markovic-Plese S, Fukaura H, Zhang J, al-Sabbagh A, Southwood S, Sette A, et al. T cell recognition of immunodominant and cryptic proteolipid protein epitopes in humans. *J Immunol* 1995; 155: 982-92.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- Morale MC, Batticane N, Bartoloni G, Guarcello V, Farinella Z, Galasso MG, et al. 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* 1991; 128: 1073-85.
- Moreau T, Gere J, Greg C, Vernay D, Clavelou P, Giroud M. Clomiphene citrate can increase relapse rate in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003: S85.

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature* 1990; 346: 183-7.
- Rouabhia M, Deschaux PA, Othmane O. [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* 1987; 40: 147-51.
- Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 17-29.
- Scholz C, Patton KT, Anderson DE, Freeman GJ, Hafler DA. Expansion of autoreactive T cells in multiple sclerosis is independent of exogenous B7 costimulation. *J Immunol* 1998; 160: 1532-8.
- Seamons A, Perchellet A, Goverman J. Immune tolerance to myelin proteins. *Immunol Res* 2003; 28: 201-21.
- Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002; 52: 421-8.
- Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992; 85: 612-3.
- Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL, Voskuhl RR. Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *J Immunol* 2003; 171: 6267-74.

- Steinman L, Zamvil S. Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 483-92.
- Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1296-9.
- van Walderveen MA, Tas MW, Barkhof F, Polman CH, Frequin ST, Hommes OR, et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 327-9.
- Voskuhl RR. Hormone-based therapies in MS. *Int MS J* 2003; 10: 60-6.
- Voskuhl RR, Palaszynski K. Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2001; 7: 258-70.
- Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695-705.
- Zamvil S, Nelson P, Trotter J, Mitchell D, Knobler R, Fritz R, et al. T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination. *Nature* 1985; 317: 355-8.
- Zamvil SS, Steinman L. Diverse targets for intervention during inflammatory and neurodegenerative phases of multiple sclerosis. *Neuron* 2003; 38: 685-8.
- Zang YC, Halder JB, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Regulatory effects of estradiol on T cell migration and cytokine profile: inhibition of transcription factor NF-kappa B. *J Neuroimmunol* 2002; 124: 106-14.
- Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and

proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994; 179: 973-84.

Zorgdrager A, De Keyser J. The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 48: 204-6.

## ANNEXES

## CRITERES DE MACDONALD

### 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	<b>Dissémination spatiale</b> démontrée par * IRM (a) ou * > 2 lésions IRM évocatrice de SEP et LCR + (b)
1 poussée > 2 lésions	<b>Dissémination temporelle</b> démontrée par * IRM (a) ou * deuxième poussée clinique
1 poussée 1 lésion Présentation monosymptomatique Syndrome clinique isolée	<b>Dissémination spatiale</b> démontrée par * IRM (a) ou * > 2 lésions IRM évocatrice de SEP et LCR + (b) <b>Dissémination temporelle</b> 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 DONNEES

### Patientes SEP ayant eu une stimulation ovarienne pour FIV

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Origine ethnique :

Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux :

Antécédents familiaux de SEP

Date des premiers symptômes neurologiques :

Types :

Date du diagnostic :

Résultats de l'IRM :

Résultats de la PL :

#### Traitement (s) de fond :

Type et Date de mise en route :

Date de modification :

#### Poussées :

Date(s)

Signe(s)

Solumédrol

#### IRM :

Dates :

Résultats :

Cause de l'infertilité :

Protocole de stimulation utilisé :

Date de la stimulation :

Grossesse :

Date :

Présence de poussée dans le post-partum :

Date :

Signes cliniques :

NOM : LAPLAUD

PRENOM : DAVID-AXEL

**Titre de Thèse :****Retentissement des stimulations ovariennes sur le taux de poussée au cours de la Sclérose en plaques**

---

**RESUME (10 lignes)**

La Sclérose en Plaques est une maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central, probablement d'origine auto-immune, et atteignant préférentiellement la femme en âge de procréer. Il existe d'étroites relations entre les hormones sexuelles et le système immunitaire. La variation du taux de ces hormones peut avoir des conséquences sur l'activité clinique de la maladie, comme, par exemple, au cours de la grossesse. Nous avons donc étudié l'impact sur la maladie des traitements de stimulations ovariennes et des différents protocoles utilisés dans le cadre des fécondations in-vitro. Cinq patientes ont pu être retrouvées et, chez quatre 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 bénéficié d'un traitement par agoniste du GnRH, hormone ayant une activité potentiellement stimulante du système immunitaire. D'autres études, portant sur des nombres plus importants de malades seront nécessaires pour conclure plus aisément sur le retentissement des ces traitements sur l'activité de la sclérose en plaques.

---

**MOTS-CLES**

Sclérose en plaques, Fécondation in vitro, GnRH, hormones sexuelles, immunologie