

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N°30

2004

Exploration de la fonction de reproduction

Versant féminin



BIOFORMA

FORMATION CONTINUE DES BIOLOGISTES



Ceci est la VERSION NUMERIQUE des CAHIERS BIOFORMA déjà parus et distribués gratuitement* à l'ensemble des Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale en FRANCE.

Ce fichier et son contenu sont la propriété de BIOFORMA.
LES DROITS D'AUTEURS SONT PROTEGES A LA B.N.F.

Toute reproduction, toute utilisation, partielle ou totale, des textes, schémas et photos de cet ouvrage, sans l'autorisation écrite de BIOFORMA, seront poursuivies devant les tribunaux compétents.

Seule une impression pour une copie personnelle est permise.
(étudiant, interne, biologiste de labm)

Cet ouvrage n'est pas vendu dans le commerce.

* le financement est assuré par la dotation des Caisses d'Assurance Maladie à la formation continue conventionnelle des biologistes du secteur privé.

230 bd Raspail 75014 Paris - www.bioforma.net - bioforma@wanadoo.fr

Exploration de la fonction de reproduction

Versant féminin

Écrit et coordonné par
Christiane Coussieu, Hôtel-Dieu, Paris

Liste des auteurs ayant collaboré à la rédaction de ce cahier

■ **Nathalie CHABBERT-BUFFET**

PH, Service de Médecine Interne, Hôpital Tenon, Paris

■ **Michèle DECHAUX**

*MCU-PH, Explorations fonctionnelles multidisciplinaires,
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris*

■ **Anne GOMPEL**

PU-PH, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Hôtel Dieu, Paris

■ **Jacques INGRAND**

Professeur Emérite. Université Paris 5

■ **Kathleen LABORDE**

*MCU-PH, Explorations fonctionnelles multidisciplinaires,
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris*

■ **Isabelle LACROIX**

Biologiste, Labm, Cergy-Pontoise

■ **Delphine LÉVY**

CCA, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Hôtel Dieu, Paris

■ **Chantal STHÉNEUR**

PH, Espace Santé-Jeunes, Hôpital Hôtel Dieu, Paris

SOMMAIRE

CHAPITRE I Physiologie de l'axe gonadotrope	15
A. L'hypothalamus	16
I. Rappel anatomique	16
II. Physiologie	17
1. Contrôle de la sécrétion hypothalamique	17
2. Caractéristiques des hormones hypothalamiques contrôlant l'antéhypophyse	17
3. La GnRH	17
a. Structure	17
b. Demi-vie	17
c. Nature pulsatile de la sécrétion de la GnRH	18
d. Mode d'action et activité biologique de la GnRH	19
e. Régulation de la sécrétion de la GnRH	20
B. L'hypophyse	21
I. Rappel anatomique	21
II. Physiologie	21
1. Hormones sécrétées par l'antéhypophyse : leurs caractéristiques	21
2. Hormones anté-hypophysaires et reproduction	21
a. La Prolactine	21
b. Les gonadotrophines	24
C. L'ovaire	26
I. Rappel anatomique	26
II. Physiologie	26
1. Fonction endocrine	27
a. Synthèse des hormones stéroïdes ovariennes	27
b. Synthèse des peptides ovariens	32
2. Fonction exocrine : ovogénèse, folliculogénèse	33
a. Avant la naissance	33
b. De la naissance jusqu'à la puberté	35
c. Pendant la période d'activité génitale	36
d. A la ménopause	37
3. Le cycle menstruel	37
a. La phase folliculaire	37
b. La phase ovulatoire	39
c. La phase lutéale	39
4. Activité biologique périphérique des hormones stéroïdes d'origine ovarienne	42
a. Rôle des estrogènes	42
b. Rôle de la progestérone	42
c. Rôle des androgènes ovariens	42

SOMMAIRE

CHAPITRE II Exploration fonctionnelle et morphologique	43
A. Courbe ménothermique	44
B. Bilan hormonal	45
I. Exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire	45
1. Fonction gonadotrope	45
a. Exploration statique	45
<i>Dosage de la LH et FSH</i>	45
<i>Dosage de la sous-unité α libre</i>	48
b. Exploration dynamique	48
<i>Test au Clomid®</i>	48
<i>Le test à la LH-RH (ou à la GnRH)</i>	49
2. Fonction lactotrope : la Prolactine	51
a. Exploration statique : Dosage de la Prolactine	51
<i>Conditions de prélèvement</i>	51
<i>Valeurs normales</i>	51
<i>Facteurs pouvant faire suspecter, à tort, la présence d'une hyperprolactinémie</i>	52
<i>Variations physiologiques</i>	52
<i>Variations pathologiques : hyperprolactinémie</i>	52
<i>Variations iatrogènes</i>	52
b. Exploration dynamique	52
<i>Test au Métopropramide ou MCP (Priméran®)</i>	52
<i>Test au TRH (Protiréline)</i>	53
<i>Test séquentiel au MCP-TRH</i>	53
II. Exploration de la fonction ovarienne	53
1. Exploration du follicule ovarien	53
a. Dosage de l'estradiol plasmatique	53
<i>Valeurs physiologiques</i>	53
<i>Valeurs pathologiques</i>	54
b. Dosage de l'Inhibine B	54
c. Dosage de la A.M.H.	55
2. Exploration du corps jaune ovarien	55
Dosage de l'estradiol et de la progestérone plasmatiques	55
<i>Valeurs physiologiques</i>	55
<i>Variations pathologiques</i>	55
3. Exploration de la réserve ovarienne	56
a. Exploration statique	56
<i>Protocole</i>	56
<i>Résultats</i>	56
b. Exploration dynamique	56
4. Exploration de la fonction androgène	56
a. Les paramètres biologiques	56
<i>Les hormones stéroïdes androgènes</i>	56
<i>La SHBG et les formes circulantes de testostérone</i>	57

b. Exploration statique.....	58
<i>Prélèvement</i>	58
<i>Valeurs physiologiques</i>	58
<i>Valeurs pathologiques</i>	58
c. Exploration dynamique.....	60
<i>Test au Synacthène® sur la 17OH-progestérone</i>	60
C. Etude de la glaire cervicale	61
D. Test de Hühner ou post-coïtal	62
E. Test aux progestatifs	62
F. Echographie pelvienne	62
G. IRM hypophysaire	62

CHAPITRE III Exploration fonctionnelle et morphologique 63

Quelques définitions	64
A. Puberté et ses variantes	66
I. Exploration fonctionnelle et morphologique.....	66
II. Les variantes de la puberté normale.....	66
1. La puberté précoce	66
2. Variantes de la puberté normale	68
3. Les retards pubertaires.....	68
B. Troubles du cycle	70
I. Premiers éléments diagnostiques.....	70
1. La présence ou non de règles	70
2. L'examen de la courbe thermique	70
3. L'absence de grossesse	70
II. Deuxièmes éléments diagnostiques.....	70
1. L'aménorrhée est primaire.....	70
2. L'aménorrhée est secondaire	70
3. Les règles sont irrégulières.....	70
C. Aménorrhée primaire	73
I. A partir de quelle âge doit-on parler d'aménorrhée primaire?	73
II. Les éléments diagnostiques.....	73
1. Interrogatoire et examen clinique	73
2. Bilan complémentaire	73
3. Exploration fonctionnelle et morphologique plus approfondie.....	75
III. La stratégie diagnostique.....	75
1. Caractères sexuels secondaires normaux.....	75
2. Caractères sexuels dissociés	75
3. Hirsutisme ou Virilisation.....	75
4. Caractères sexuels non ou insuffisamment développés.....	76
IV. Prise en charge thérapeutique.....	77

SOMMAIRE

D. Aménorrhée secondaire sans hirsutisme	78
I. A partir de quand doit-on parler d'aménorrhée secondaire?	78
II. Les éléments diagnostiques	78
1. Interrogatoire et examen clinique et gynécologique.	78
2. Bilan hormonal complémentaire	79
III. Stratégie diagnostique	80
1. La prolactine est augmentée.....	80
2. La FSH et la LH sont augmentées.....	80
3. La FSH et la LH sont normales/basses ou basses	80
4. La FSH élevée et la LH est normale.....	81
5. La LH est élevée, la FSH normale.....	81
IV. Prise en charge thérapeutique.....	81
E. Hirsutisme	83
I. A partir de quand doit-on parler d'hirsutisme?.....	83
II. Les éléments diagnostiques	83
1. Interrogatoire et examen clinique	83
2. Bilan hormonal	83
III. Stratégie diagnostique	84
1. La testostérone est normale.....	84
2. La testostérone est augmentée (0,8 à 1,2 ng/mL).....	84
3. La testostérone est très élevée (> à 2ng/mL)	85
4. La cortisolurie est élevée	86
IV. Prise en charge thérapeutique.....	86
F. Syndrome des Ovaires polykystiques et dystrophies ovariennes	87
I. Les éléments diagnostiques	87
1. Interrogatoire et examen clinique	87
2. Echographie pelvienne	88
3. Bilan hormonal	88
II. Stratégie diagnostique.....	89
III. La pathogénèse	89
IV. Prise en charge thérapeutique.....	91
G. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique	92
I. Le déficit en 21 hydroxylase	93
1. Les éléments diagnostiques.....	93
2. Prévalence.....	94
3. Prise en charge thérapeutique	94
II. Le déficit en 11-hydroxylase	94
1. Les éléments diagnostiques.....	94
2. Prévalence.....	95
3. Traitement.....	95
H. Hyperprolactinémie	96
I. Les éléments diagnostiques	96
1. Tableau clinique	96
2. Tableau biologique.....	96

II. Stratégie diagnostique.....	96
1. Eliminer la possibilité d'une "hyperprolactinémie" physiologique.....	96
2. Eliminer la possibilité d'une "hyperprolactinémie" iatrogène.....	98
3. Eliminer la possibilité d'une "hyperprolactinémie" d'origine exogène ou périphérique.....	100
4. Eliminer la possibilité d'une "macroprolactine".....	100
5. Rechercher une tumeur hypophysaire.....	101
III. Prise en charge thérapeutique.....	102
I. Hypofertilité féminine.....	103
I. Stratégie diagnostique.....	103
1. Interrogatoire et examen clinique et gynécologique.....	103
2. Exploration de la réserve ovarienne.....	104
II. Prise en charge thérapeutique.....	106
1. L'induction d'ovulation.....	106
2. La stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation "in vitro".....	109
J. La ménopause.....	110
I. Rappel physiologique.....	110
1. Chronologie des mécanismes biologiques conduisant à la ménopause.....	110
2. Sur le plan hormonal.....	110
3. Sur le plan clinique.....	111
II. Les éléments diagnostiques.....	112
III. Prise en charge thérapeutique.....	112
1. Le principe du traitement.....	112
2. Le suivi biologique du traitement.....	112

CHAPITRE IV Méthodologies 115

Prolactine.....	116
I. Conditions de prélèvement.....	116
II. Conditions pré-analytiques.....	116
III. Demi-vie.....	116
IV. Dosage.....	117
V. Indications du dosage.....	120
VI. Valeurs de référence.....	120
VII. Contrôles de qualité.....	121
VIII. Références bibliographiques.....	121
FSH.....	122
I. Conditions de prélèvement.....	122
II. Conditions pré-analytiques.....	122
III. Demi-vie.....	123
IV. Dosage.....	124
V. Indications du dosage.....	125
VI. Valeurs de référence.....	126
VII. Contrôles de qualité.....	127
VIII. Références bibliographiques.....	128

SOMMAIRE

LH	129
I. Conditions de prélèvement.....	129
II. Conditions pré-analytiques.....	129
III. Demi-vie	131
IV. Dosage	132
V. Indications du dosage	133
VI. Valeurs de référence	133
VII. Contrôles de qualité	134
VIII. Références bibliographiques.....	135
ESTRADIOL	136
I. Conditions de prélèvement.....	136
II. Conditions pré-analytiques.....	136
III. Demi-vie	137
IV. Dosage	137
V. Indications du dosage	140
VI. Valeurs de référence	141
VII. Contrôles de qualité	142
VIII. Références bibliographiques.....	143
Progestérone	144
I. Conditions de prélèvement.....	144
II. Conditions pré-analytiques.....	144
III. Demi-vie	145
IV. Dosage	145
V. Indications du dosage	147
VI. Valeurs de référence	148
VII. Contrôles de qualité	149
VIII. Références bibliographiques.....	150
Inhibine B	151
I. Conditions de prélèvement.....	151
II. Conditions pré-analytiques.....	151
III. Demi-vie	152
IV. Dosage	152
V. Indications du dosage	153
VI. Valeurs de référence	154
VII. Contrôles de qualité	155
VIII. Références bibliographiques.....	155
Testostérone	156
I. Conditions de prélèvement.....	156
II. Conditions pré-analytiques.....	156
III. Demi-vie	156

IV. Dosage	157
V. Indications du dosage	159
VI. Valeurs de référence	160
VII. Contrôles de qualité	161
VIII. Références bibliographiques.....	162
Delta4-Androstènedione (D4)	163
I. Conditions de prélèvement.....	163
II. Conditions pré-analytiques.....	163
III. Demi-vie	163
IV. Dosage	163
V. Indications du dosage	165
VI. Valeurs de référence	165
VII. Contrôles de qualité	167
VIII. Références bibliographiques.....	167
17 Hydroxy-Progestérone	168
I. Conditions de prélèvement.....	168
II. Conditions pré-analytiques.....	168
III. Demi-vie	168
IV. Dosage	168
V. Indications du dosage	170
VI. Valeurs de référence	170
VII. Contrôles de qualité	172
VIII. Références bibliographiques.....	172
DHEA	173
I. Conditions de prélèvement.....	173
II. Conditions pré-analytiques.....	173
III. Demi-vie	173
IV. Dosage	173
V. Indications du dosage	175
VI. Valeurs de référence	175
VII. Contrôles de qualité	176
VIII. Références bibliographiques.....	176
S-DHEA	177
I. Conditions de prélèvement.....	177
II. Conditions pré-analytiques.....	177
III. Demi-vie	177
IV. Dosage	178
V. Indications du dosage	179
VI. Valeurs de référence	179
VII. Contrôles de qualité	180
VIII. Références bibliographiques.....	181

SHBG	182
I. Conditions de prélèvement.....	182
II. Conditions pré-analytiques.....	182
III. Dosage.....	182
IV. Indications du dosage.....	183
V. Valeurs de référence.....	184
VI. Contrôles de qualité.....	184
VII. Références bibliographiques.....	184

ANNEXES 185

Tableau de conversion	186
Abréviations et synonymes	187
Bibliographie	188
Tableaux : <i>Taux plasmatiques des gonadotrophines et des stéroïdes chez la fille</i>	189
<i>Taux plasmatiques des gonadotrophines et des stéroïdes chez le garçon</i>	190
Index	191

PREFACE



L'utilisation des dosages hormonaux pour l'exploration des troubles du cycle menstruel est désormais répandue en pratique courante. Cependant, c'est sans doute un des domaines où la qualité à la fois des techniques et des indications des dosages est questionnable. En effet, les méthodes de dosage et prélèvement sont susceptibles encore plus qu'ailleurs de modifier la fiabilité des résultats. C'est dire qu'un ouvrage comme celui-ci ne peut que contribuer à améliorer le service rendu par le biologiste. Cet ouvrage contient l'information sur des dosages de routine et leurs indications en fonction de la pathologie suspectée et des troubles cliniques de la patiente. Il fait le point dans sa première partie sur les connaissances actuelles de la physiologie de l'axe gonadotrope féminin. Dans la deuxième partie, les explorations sont présentées par type de test pour une plus grande facilité de recherche. La troisième partie décrit la pathologie en partant du symptôme et décrit des stratégies diagnostiques. Enfin, la quatrième partie fait le point sur les méthodes de dosages et leurs difficultés ou limites.

L'interprétation des dosages hormonaux ne peut en effet se faire sans une bonne connaissance des pathologies sous-jacentes et de la physiologie. Le biologiste trouvera, dans cet ouvrage, les bases de la physiologie du cycle menstruel et un rappel résumé mais très bien documenté sur les troubles cliniques de l'axe gonadotrope. Ces pathologies sont fréquentes : l'insuffisance gonadotrope primitive existe chez 5-6% des femmes et les ovaires polykystiques et dystrophies ovariennes concernent 12-15% des femmes. Les adénomes à prolactine sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires. Le diagnostic de ces affections a des conséquences importantes pour le traitement de ces femmes.

Il y a un certain nombre de circonstances où la biologie seule permettra d'affirmer un diagnostic dont la traduction clinique est incertaine car pauci-symptomatique. Par exemple, l'exploration au cours des infertilités de la réserve ovarienne pourra faire récuser une indication de PMA. Les hyperprolactinémies sont également un domaine où la biologie est fondamentale en affirmant une étiologie organique devant des troubles du cycle, ce qui conditionnera la mise en route de traitements souvent mal supportés et prolongés. Au cours de l'induction de l'ovulation, la qualité des dosages est fondamentale pour prévenir des complications graves. Devant un hirsutisme, seule la biologie permettra de faire le diagnostic de bloc avec des conséquences pratiques importantes en cas de situation de stress nécessitant une supplémentation par hydrocortisone.

Les exemples pourraient être multiples.

Ainsi, encore plus dans notre discipline qu'ailleurs, des connaissances solides de physiopathologie et un dialogue étroit biologiste-clinicien sont indispensables.

Cet ouvrage fait aussi le point sur la méthodologie des dosages hormonaux qui se doit d'être rigoureuse et doit répondre à des critères de qualité qui ne peuvent qu'être éclairés par une connaissance des normes et des zones attendues de variation pathologique. Nous pensons que ce traité par la qualité et la rigueur de ces informations contribuera à une biologie de qualité.

Anne GOMPEL

Physiologie de l'axe gonadotrope

(hypothalamus - hypophyse - ovaire)



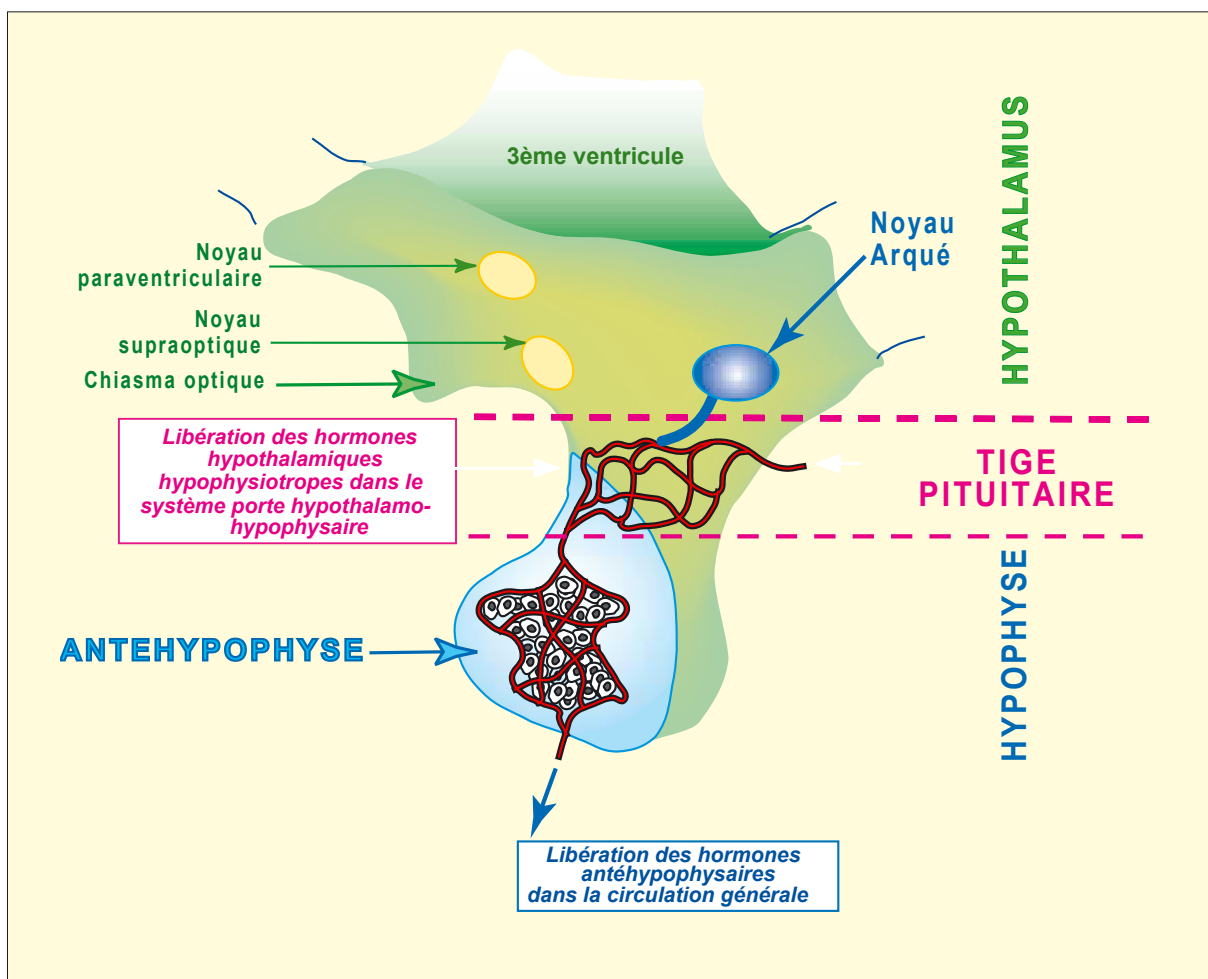
A. L'HYPOTHALAMUS

L'hypothalamus, situé à la base du cerveau, est à la fois l'intégrateur neuronal des réflexes affectant les fonctions végétatives (régulation de la température, contrôle de la faim par exemple) et une glande endocrine sécrétant des neuro-hormones capables de réguler le fonctionnement de l'antéhypophyse.

I. Rappel anatomique

Situé sous le plancher du 3^{ème} ventricule, l'hypothalamus est formé de noyaux cellulaires bien individualisés, comme les noyaux arqué, para-ventriculaire et supra-optique (Figure I 1).

L'hypothalamus contrôle l'antéhypophyse en synthétisant des neuro-hormones qu'il sécrète directement dans le système veineux porte hypothalamo-hypophysaire qui achemine ensuite les hormones vers l'antéhypophyse.



Axe hypothalamo-hypophysaire (figure I.1)

II. Physiologie

1. Contrôle de la sécrétion hypothalamique

C'est au niveau de l'hypothalamus que des messages jusque-là véhiculés par des neurones viennent se traduire en messages hormonaux. Leurs origines sont nombreuses : neurones périphériques ou neurones centraux. L'hypothalamus peut également recevoir des informations véhiculées par le sang circulant (hormones, substrats énergétiques).

2. Caractéristiques des hormones hypothalamiques contrôlant l'antéhypophyse

Elles portent le nom de «Releasing Hormone» (RH) ou de «Releasing Factor» (RF).

Elles sont toutes de nature peptidique.

Leur demi-vie est très brève : de l'ordre de quelques minutes.

Elles peuvent avoir 2 types d'action :

- une action stimulatrice : par exemple la Gonadotropin-Releasing Hormone (ou GnRH) qui stimule la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.
- une action inhibitrice : par exemple la dopamine, assimilée au PIF (Prolactin Inhibiting Factor) qui inhibe la sécrétion de prolactine.

Certaines d'entre-elles contrôlent la sécrétion de plusieurs hormones hypophysaires. Ainsi, la GnRH stimule la sécrétion de la LH et de la FSH.

Elles sont le plus souvent sécrétées sur un mode discontinu : c'est le cas de la GnRH qui est sécrétée sur un mode pulsatile.

En pratique clinique, elles sont inaccessibles au dosage.

3. La GnRH

La GnRH ou Gonadoréline ou Gonadolibérine a longtemps été appelée : LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone).

Les neurones à GnRH prédominent dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Ils naissent dans la placode olfactive et migrent vers l'hypothalamus et l'aire préoptique pendant la vie fœtale.

a. Structure

C'est un peptide de 10 acides aminés (PyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly). Deux acides aminés sont essentiels à l'activité biologique, la His² et le Trp³, tandis que les acides aminés N et C terminaux sont responsables de la reconnaissance du récepteur.

Une des régions accessibles à la protéolyse est la liaison peptidique Tyr⁵-Gly⁶. Le clivage protéolytique de la GnRH est responsable de sa très courte durée de vie. Cette demi-vie brève est nécessaire à la pulsativité de sa sécrétion.

b. Demi-vie

La demi-vie de la GnRH est de l'ordre de 4 à 7 minutes.

c. Nature pulsatile de la sécrétion de la GnRH

Le mode pulsatile de sa sécrétion est indispensable à son activité biologique. L'activité rythmique est une propriété intrinsèque des neurones à GnRH (figure I.2) : une commande extrahypothalamique n'est donc pas obligatoire pour la libération pulsatile de GnRH.

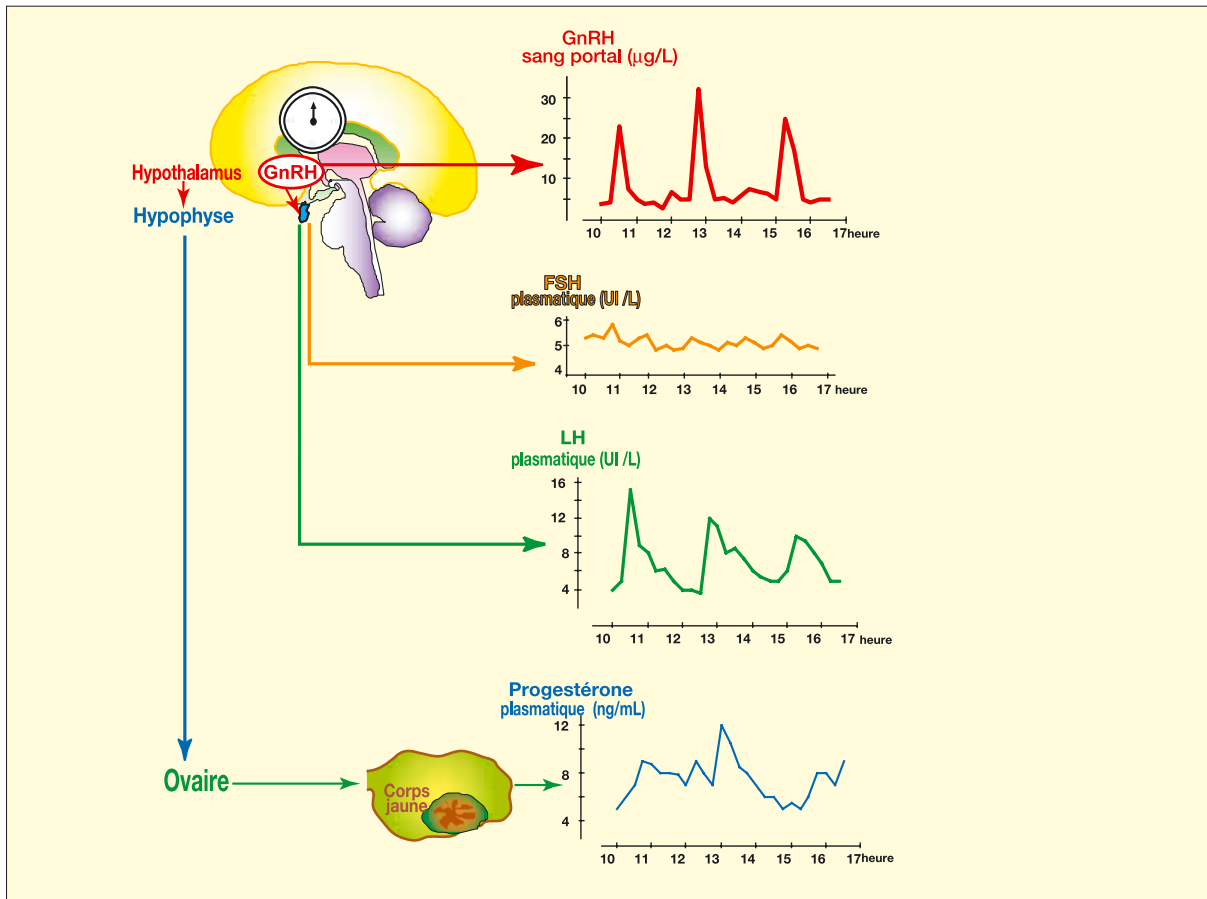


Illustration schématique des relations temporelles existant entre la sécrétion de GnRH, de LH, de FSH et de progestérone au cours de la phase lutéale (figure I.2)

Cette pulsatilité varie en fréquence et en amplitude au cours du cycle menstruel. Au début de la phase folliculaire la fréquence est de 1 à 2 pulses par heure. En fin de phase folliculaire et en période préovulatoire, la fréquence augmente. Enfin, au cours de la phase lutéale, l'augmentation de la concentration plasmatique de progestérone provoque un ralentissement de la pulsatilité (1 pulse toutes les 4 heures) (cf tableau I.1a).

Pulsatilité de la LH plasmatique au cours du cycle menstruel (Filicori et al. JCEM 1986, 62, 1136-1114) (tableau I.1a)

	Phase folliculaire précoce	Milieu de la phase folliculaire	Phase folliculaire tardive	Phase lutéale précoce	Milieu de la phase lutéale	Phase lutéale tardive
Amplitude des pulses (mUI/mL)	6,5 ± 0,4	5,1 ± 0,8	7,2 ± 1,2	14,9 ± 1,7	2	7,6 ± 1,1
Intervalle entre les pulses (heure)	1,6	1,1	1,2	1,7	3,4	3,6
Nombre de pulses en 24h	15	21	20	14	7	7

Une fréquence rapide stimule essentiellement la synthèse des sous-unités α et β de la LH, une fréquence lente stimule surtout la synthèse de la chaîne β de la FSH. Ainsi, les variations de fréquence des pulses de GnRH peuvent modifier le rapport FSH/LH circulant.

Toute modification (physiologique ou pathologique) de la fréquence des pulses de GnRH s'accompagne de variations des taux circulants de FSH et de LH avec des répercussions possibles sur le fonctionnement ovarien et les tissus cibles.

d. Mode d'action et activité biologique de la GnRH

La GnRH se lie spécifiquement à des récepteurs membranaires couplés aux protéines G comportant 7 domaines transmembranaires situés à la surface des cellules gonadotropes. Cette liaison induit une microagrégation et une internalisation des récepteurs.

Sous l'effet de cette liaison :

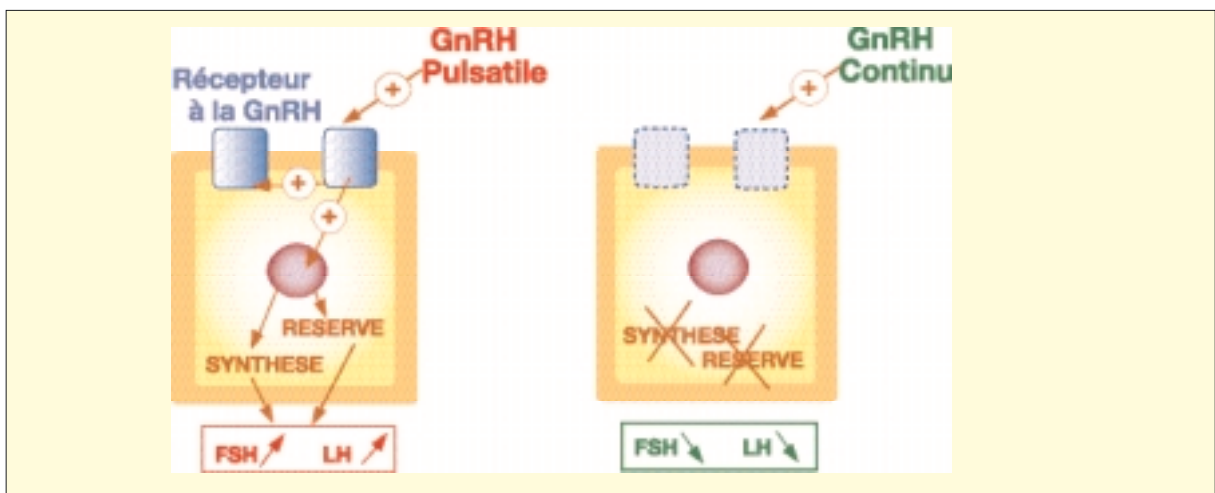
La GnRH stimule la synthèse des chaînes α et β de LH et de FSH, leur glycosylation et leur sécrétion.

Son action s'effectue grâce à une augmentation du calcium intracellulaire accompagnée d'une mobilisation de la calmoduline et la mise en jeu de la voie de signalisation de la phospholipase C. L'effet sur la sécrétion s'observe en quelques minutes, celui sur la synthèse en quelques heures. Les effets trophiques sur les cellules gonadotropes hypophysaires prennent plusieurs jours. Le délai minimum nécessaire à une synthèse accrue des sous unités α et β sous l'effet de la GnRH est de 48h.

La GnRH régule ses propres récepteurs.

La liaison de la GnRH sur son récepteur augmente l'ARNm de son récepteur si la sécrétion est pulsatile, au contraire elle le diminue si sa sécrétion est continue. L'administration pulsatile de GnRH induit donc la synthèse de ses propres récepteurs : c'est l'effet up-regulation. A l'inverse, une administration continue de GnRH entraîne la perte des récepteurs à la surface cellulaire (par internalisation ou diminution de la synthèse d'ARNm) agissant en aval pour bloquer l'action gonadotrope, c'est l'effet down-regulation (Figure I.3.)

Représentation schématique du mécanisme aboutissant à la désensibilisation hypophysaire par la GnRH en continu. (Figure I.3)



→ C'est sur ce mécanisme de régulation que sont fondés les traitements visant à induire soit une abolition pharmacologique de la fonction hypothalamique gonadotrope par administration prolongée d'agonistes du GnRH à demi-vie longue, soit une maturation mono-folliculaire suivie d'une ovulation par administration pulsatile de GnRH à demi-vie brève.

e. Régulation de la sécrétion de la GnRH

Régulation par les hormones stéroïdes

L'augmentation de la concentration plasmatique de progestérone provoque un ralentissement de la pulsatilité (1 pulse toutes les 4 heures). La castration bilatérale entraîne ainsi une accélération de la fréquence des pulses de GnRH sans en modifier l'amplitude. La présence, en fin de phase folliculaire, d'une concentration élevée d'estradiol plasmatique pendant 36 à 72h augmente la fréquence des pulses de GnRH et induit le pic ovulatoire (données validées chez le singe Rhésus mais encore incertaines chez la femme).

L'administration d'un anti-estrogène tel que le Clomid®, en occupant les récepteurs aux estrogènes au niveau hypothalamique et hypophysaire sans induire une transduction de signal (mimant donc une hypoestrogénie périphérique), provoque la stimulation de la synthèse et de la sécrétion de FSH et LH par l'hypophyse, et permet donc une induction d'ovulation «endogène» utilisée en thérapeutique pour certains troubles de l'ovulation.

Régulation par les neuropeptides

Les neuropeptides et les neurotransmetteurs centraux modifient la sécrétion de la GnRH. Noradrénaline, neuropeptide Y (NPY) et acide glutamique ont une action stimulatrice, tandis que les peptides opiacés, le Corticotropin Releasing Hormone (CRH), la dopamine et la mélatonine ont une action inhibitrice.

B. L'HYPOPHYSE

I. Rappel anatomique

Logée dans la selle turcique, l'hypophyse se situe au-dessous de l'hypothalamus auquel elle est anatomiquement reliée dans sa partie postérieure par la tige pituitaire. L'hypophyse est formée de deux parties embryologiquement, histologiquement et fonctionnellement distinctes (figure I.1.).

La partie postérieure ou post-hypophyse comporte les axones des neurones hypothalamiques à ocytocine et à ADH. Elle sécrète l'ocytocine (qui régularise les contractions utérines au cours de l'accouchement) et l'hormone antidiurétique (ADH). Elle n'intervient pas directement dans la régulation de la fonction de reproduction chez l'humain.

La partie antérieure ou antéhypophyse est dépourvue de toute connexion nerveuse avec l'hypothalamus et ne reçoit d'informations de celui-ci que par le biais du système porte hypothalamo-hypophysaire.

II. Physiologie

1. Hormones sécrétées par l'antéhypophyse : leurs caractéristiques

Elles sont de nature protéique.

Parmi les six (figure I.4) qui jouent un rôle direct ou indirect sur la fonction de reproduction :

- Deux ont un effet métabolique direct :
 - ◆ L'hormone de croissance (GH)
 - ◆ La prolactine (PRL)
- Les 4 autres agissent sur des glandes endocrines spécifiques :
 - ◆ L'hormone corticotrope (ACTH) qui agit sur la corticosurrénale
 - ◆ L'hormone thyroïdienne (TSH) qui agit sur la thyroïde
 - ◆ L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) qui agissent sur les gonades.

Leur demi-vie est beaucoup plus longue que les neuro-hormones hypothalamiques.

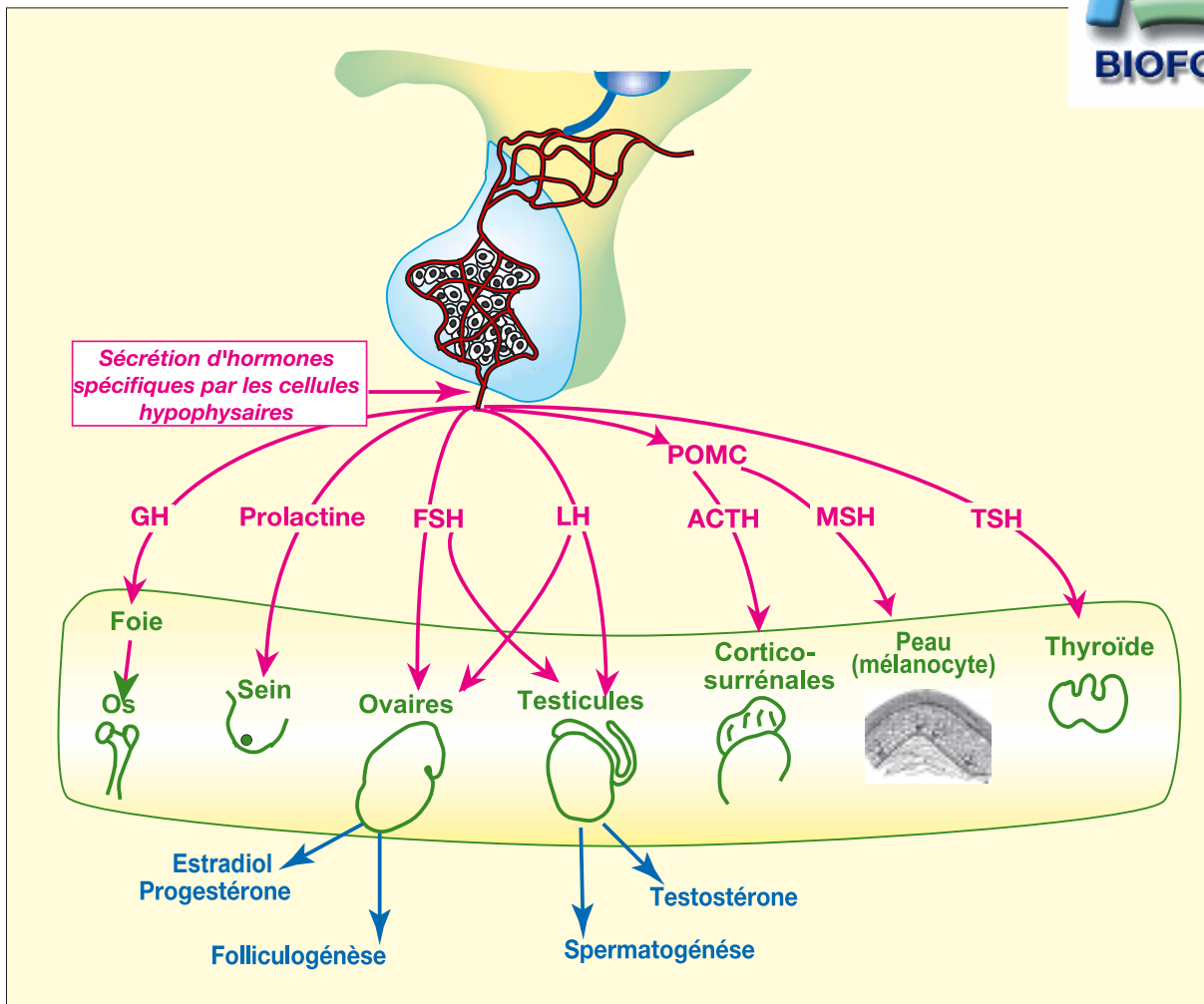
Elles sont détectables dans le sang circulant.

2. Hormones anté-hypophysaires et reproduction

a. La Prolactine

Structure et formes circulantes

La prolactine est une hormone peptidique, constituée d'une seule chaîne de 198 acides aminés. Elle présente une structure en trois boucles, chacune d'entre elles étant fermée par un pont disulfure.



Il existe plusieurs formes circulantes de prolactine : la prolactine (PRL) monomérique (mPRL) de 23kDa, les prolactines glycosylées de 25-27kDa, la big-prolactine (bPRL) (50-60kDa) mélange de dimères et de trimères de prolactines glycosylées et la big-big prolactine (bbPRL ou macroprolactine) (>150kDa) constituée d'une prolactine liée à une IgG.

Demi-vie

La demi-vie de la prolactine (mPRL) est de l'ordre de 30 minutes, celle de la bbPRL est plus longue.

Synthèse : lieu et régulation

La prolactine est sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Sa sécrétion est sous le contrôle de l'hypothalamus. Mais, contrairement aux autres hormones antéhypophysaires, le contrôle exercé par l'hypothalamus semble avant tout inhibiteur. La substance responsable de l'inhibition, longtemps appelée PIF (pour prolactine inhibiting factor) est en fait la dopamine. Par voie de conséquence, tout facteur susceptible d'entraver l'action de la dopamine a pour effet de stimuler la sécrétion de prolactine. Parmi ces facteurs, on compte essentiellement le stress et

certains médicaments anti-dopaminergiques. Ainsi, le métoclopramide inhibe le tonus dopaminergique et conduit à une augmentation de la prolactinémie.

Par un mécanisme de rétrocontrôle négatif la prolactine semblerait également exercer un rôle d'inhibition sur sa propre sécrétion en stimulant la sécrétion de dopamine.

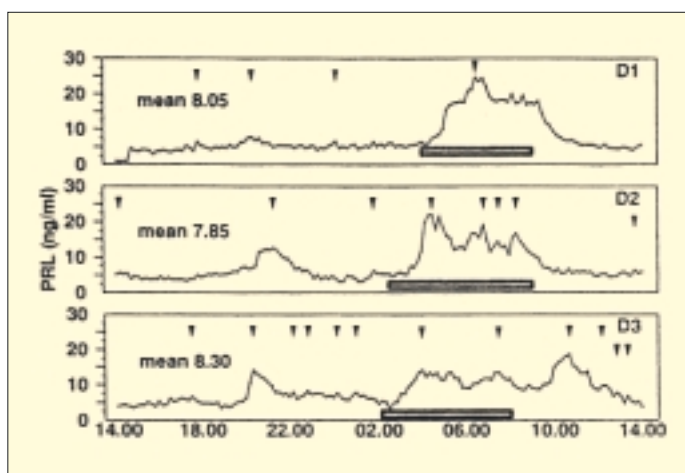
La sécrétion de prolactine est stimulée par la TRH (d'origine hypothalamique), certains neuropeptides (comme le Vaso Intestinal Peptide (VIP) et l'estradiol à forte dose.

La sécrétion de prolactine ne cesse d'augmenter tout au long de la grossesse jusqu'à l'accouchement puis, au cours de l'allaitement, la succion répétée du mamelon est responsable du maintien de concentrations plasmatiques élevées de prolactine.

Nature pulsatile et cyclique de la sécrétion

La sécrétion de prolactine est pulsatile (cf. chapitre II Figure II.4). De plus, elle est soumise à un rythme dépendant du sommeil. Elle commence à augmenter 90 minutes après l'endormissement et atteint son maximum de sécrétion entre 4 et 7h du matin. Ce rythme a cependant une variabilité inter et intra-individuelle très importante (Figure I.5). Il existe une faible variation menstruelle avec un maximum de sécrétion en phase lutéale.

Variations nycthémérales de la prolactinémie chez le même sujet, 3 jours différents D1, D2, et D3.
Parsch C.J. et al. *Exp Clin Endocrinol* 1995, 103, 33-43. (Figure I.5)



Activité biologique

La prolactine stimule la prolifération mammaire durant la grossesse et la montée laiteuse après l'accouchement. Elle joue un rôle essentiel sur la phase d'initiation de la lactation.

Une hyperprolactinémie semble diminuer la pulsatilité de la GnRH comme en témoigne la diminution de la pulsatilité de la LH périphérique. Cette diminution de la pulsatilité de la GnRH diminuerait son efficacité et serait à l'origine de la dysovulation. En phase folliculaire, l'absence de pulsatilité de la LH diminue les capacités de synthèse d'androgènes par la thèque et donc d'estradiol par les cellules de la granulosa, entraînant une spanioménorrhée voire une aménorrhée. En phase lutéale, lorsque l'ovulation a lieu, elle peut être à l'origine d'une baisse de synthèse de progestérone et de l'apparition d'une insuffisance lutéale.

b. Les gonadotrophines

Structure

La LH et la FSH

La LH (Luteinizing Hormone) et la FSH (Follicle Stimulating Hormone) sont des glycoprotéines de masse moléculaire respectivement 28000 et 33000. Elles sont des hétérodimères constituées de deux chaînes peptidiques α et β reliées par des liaisons non covalentes. La chaîne α est identique pour la LH, la FSH, l'hCG et la TSH. Sa masse moléculaire est de 11 000. La chaîne β est spécifique à la FSH et à la LH.

Les deux chaînes sont porteuses d'une partie glucidique indispensable à leur stabilité dans le plasma et à leur action hormonale. Il existe une grande hétérogénéité de leur copule glucidique. La variété du degré de sialylation et de sulfatation des gonadotrophines est responsable de l'hétérogénéité des formes circulantes. Elle conditionne la demi-vie de ces différentes formes (les formes acides prédominent en l'absence d'estradiol et ont une demi-vie plus longue). Cette hétérogénéité est également à la base de nombreux problèmes méthodologiques (cf. Chapitre IV).

La dissociation des 2 sous-unités s'accompagne d'une perte de l'activité biologique. A l'état isolé, la chaîne β n'a aucune activité biologique. C'est la chaîne β qui confère à l'hormone sa spécificité immunologique et biologique. Un excès de chaînes α libres peut également être détecté dans le sang circulant, dans certaines conditions physiologiques et pathologiques.

L'hCG

L'hCG n'a pas une origine hypophysaire mais chorionique. Sa structure et son activité biologique étant très proches de celles de la LH, il convient d'en parler ici. Sa sous-unité α est identique à celle des hormones hypophysaires LH et FSH. Sa sous-unité β est pour partie identique à la chaîne β de la LH mais elle possède une trentaine d'acides aminés supplémentaires du côté C-terminal. L'hCG se lie au récepteur de la LH.

Demi-vie

La demi-vie de la FSH est d'environ 2-3h (mais de l'ordre de la dizaine d'heures pour certaines isoformes), celle de la LH est d'environ 20-30 minutes (se reporter au chapitre IV). Les chaînes α libres ont une demi-vie plus courte que les protéines dimériques.

La demi-vie de l'hCG est de plus de 3 jours.

Synthèse : lieu et régulation

La LH et la FSH sont synthétisées par les cellules gonadotropes hypophysaires.

Les gènes des trois sous-unités (α , LH- β et FSH- β) sont localisés sur des chromosomes différents. L'expression de ces gènes est contrôlée par des mécanismes indépendants. La production des sous-unités α et β est inégale : il existe un excès de sous-unités α .

Toutes les étapes de la synthèse des gonadotrophines sont régulées :

La GnRH stimule la synthèse des gonadotrophines. Une modification de la pulsativité de la GnRH en amplitude ou en fréquence modifie le niveau d'expression de β -FSH et de β -LH (cf supra).

Les hormones stéroïdes inhibent la transcription des gènes des sous-unités α , β -FSH et β -LH. En conséquence :

- si le taux circulant d'estradiol est anormalement bas (en cas de castration ou de ménopause), il y a levée de l'inhibition et augmentation des taux circulants de FSH et LH.
- si le taux circulant d'estradiol est élevé (cas de la grossesse), il exerce un effet freinateur sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et donc entraîne une baisse des taux circulants de FSH plus que de LH.
- l'augmentation transitoire au dessus d'un certain seuil de la concentration de l'estradiol plasmatique en fin de phase folliculaire exerce un rétro-contrôle positif sur la LH, par augmentation de la sensibilité hypophysaire à la GnRH et augmentation du nombre de ses récepteurs.

Les inhibines, peptides ovariens, exercent une action inhibitrice sur la production hypophysaire de FSH (se reporter au Chapitre I page 37).

Nature pulsatile de la sécrétion

Répondant à la sécrétion pulsatile de la GnRH hypothalamique, la concentration plasmatique de LH évolue sous forme pulsatile. La fréquence et l'amplitude des pulses varient au cours du cycle menstruel. Ces variations sont résumées sur le [tableau I.1b](#).

Pulsatilité de la LH plasmatique au cours du cycle menstruel (Filicori et al. JCEM 1986, 62, 1136-1114) (tableau I.1b)

	Phase folliculaire précoce	Milieu de la phase folliculaire	Phase folliculaire tardive	Phase lutéale précoce	Milieu de la phase lutéale	Phase lutéale tardive
Amplitude des pulses (mUI/mL)	6,5 ± 0,4	5,1 ± 0,8	7,2 ± 1,2	14,9 ± 1,7	2	7,6 ± 1,1
Intervalles entre les pulses (heure)	1,6	1,1	1,2	1,7	3,4	3,6
Nombre de pulses en 24h	15	21	20	14	7	7

Activité biologique

Les récepteurs des gonadotrophines sont des récepteurs transmembranaires appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La fixation des gonadotrophines sur leurs récepteurs entraîne leur agrégation et l'activation de l'adénylate-cyclase. La formation d'AMPc stimule ensuite la voie de la protéine kinase A.

Les gonadotrophines (LH et FSH) contrôlent au niveau ovarien la maturation folliculaire, le déclenchement de l'ovulation et la régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones stéroïdes ou peptidiques.

L'hCG a une activité biologique identique à celle de la LH. Elle intervient physiologiquement dans le maintien du corps jaune durant les premières semaines de la grossesse.

Cette régulation complexe sera vue en détail ultérieurement.

C. L'OVAIRE

I. Rappel anatomique

L'ovaire est une glande d'environ 4cm de grand axe, en forme d'amande, située dans les fossettes ovariennes.

Il comprend une région corticale tapissée par l'épithélium ovarien, constituée du stroma cortical contenant les follicules et formée de cellules dont la structure histologique est proche de celle des cellules de Leydig et une région médullaire qui contient les artères et veines ovariennes (figure I.6).

II. Physiologie

L'ovaire exerce deux fonctions complémentaires :

→ une fonction exocrine

Il s'agit de la production de gamètes, les ovocytes. Tous les mois, 14 jours environ après le premier jour des règles, un ovocyte est émis de façon aléatoire par l'un ou l'autre des ovaires. Après la rupture folliculaire à la surface de l'ovaire, l'ovocyte est ensuite pris en charge par la trompe de Fallope puis est éventuellement fécondé par un spermatozoïde.

→ une fonction endocrine

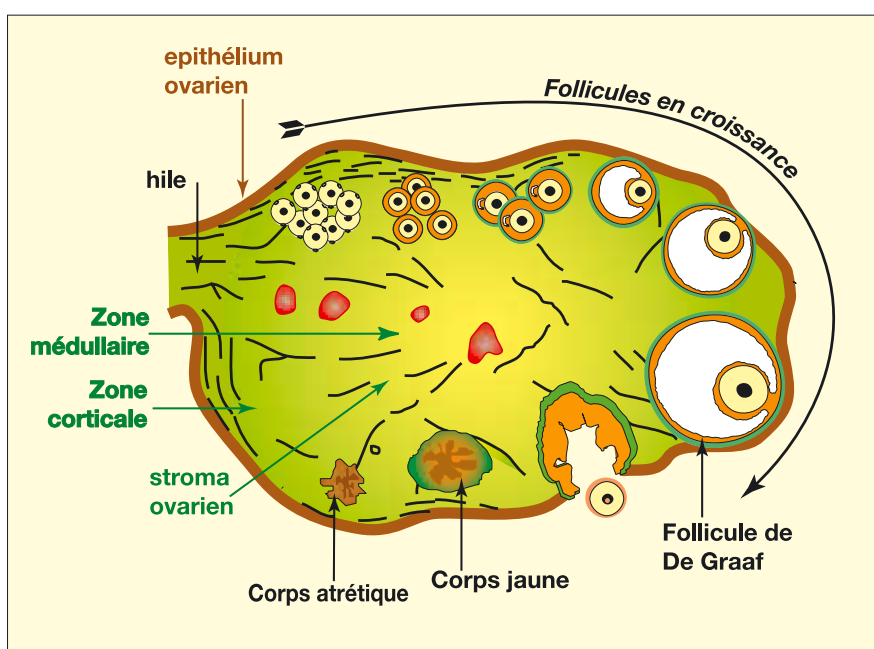
Cette fonction est double :

- Une première fonction qui varie au cours du cycle menstruel.

Avant l'ovulation, cette fonction endocrine est assurée par les cellules de la granulosa du follicule qui sécrètent essentiellement l'estradiol et l'inhibine B. Après l'ovulation cette fonction endocrine est assurée par le corps jaune qui sécrète essentiellement l'estradiol, la progestérone et l'inhibine A.

- Une deuxième fonction est une activité moins fluctuante au cours du cycle.

Elle est assurée par le stroma ovarien qui sécrète les androgènes, essentiellement la delta 4-androstènedione (D4 ou $\Delta 4$).



Représentation schématique de la maturation folliculaire au sein de l'ovaire.

(Figure I.6)



1. Fonction endocrine

a. Synthèse des hormones stéroïdes ovariennes

Les ovaires, les testicules et les corticosurrénales possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse - à partir du cholestérol - de la plupart des stéroïdes hormonaux. Cependant, suivant la glande endocrine considérée, la synthèse de telle ou telle hormone s'effectue préférentiellement. Il est donc nécessaire de replacer le métabolisme des stéroïdes ovariens dans l'ensemble du métabolisme stéroïdien de ces trois glandes endocrines pour comprendre pourquoi les hormones stéroïdes ovariennes peuvent être également synthétisées et secrétées par d'autres glandes endocrines (tableau I.2.).

Hormones circulantes : pourcentages relatifs de leur origine, chez la femme adulte en phase folliculaire (d'après Goldfien et al. Ovaries, Basic & Clinical Endocrinology, Greenspan F.S. and Strewler G.J. -1997- 5th edition. Appleton & Lange Edition, Stanford, Connecticut, pp 434-486). (tableau I.2)

Glande Endocrine	Cortico-surrénales	Ovaires	Conversion périphérique
Régulation	ACTH	FSH-LH	
HORMONES	Cortico-surrénales	Ovaires	Conversion périphérique
Di-hydrotestostérone	0	0	100%
Androstane-diol	0	0	100%
Testostérone	5 à 25%	5 à 25%	50 à 70%
17 OH-Progestérone	5 à 20%	70 à 90%	5 à 10%
Δ 4 Androstènedione	30 à 45%	45 à 60 %	10%
DHEA	80%	20%	0%
SDHEA	sup à 95* (*)	inf à 5%	0% (*)
Cortisol	100%	0	0

(*) En fait environ 40 % du SDHEA provient de la sulfoconjugaison hépatique de la DHEA.

Métabolisme des hormones stéroïdes

La figure I.7 présente l'ensemble du métabolisme des hormones stéroïdes. Ce schéma se lit :

De haut en bas :

- Dans la partie supérieure du schéma est représenté le métabolisme qui s'effectue dans la glande endocrine elle-même.
- Au dessous est représenté le compartiment sanguin. Figurent ici toutes les hormones issues de la sécrétion de ces glandes endocrines qui sont retrouvées dans le plasma et dont il est possible d'effectuer le dosage par des méthodes immunologiques.

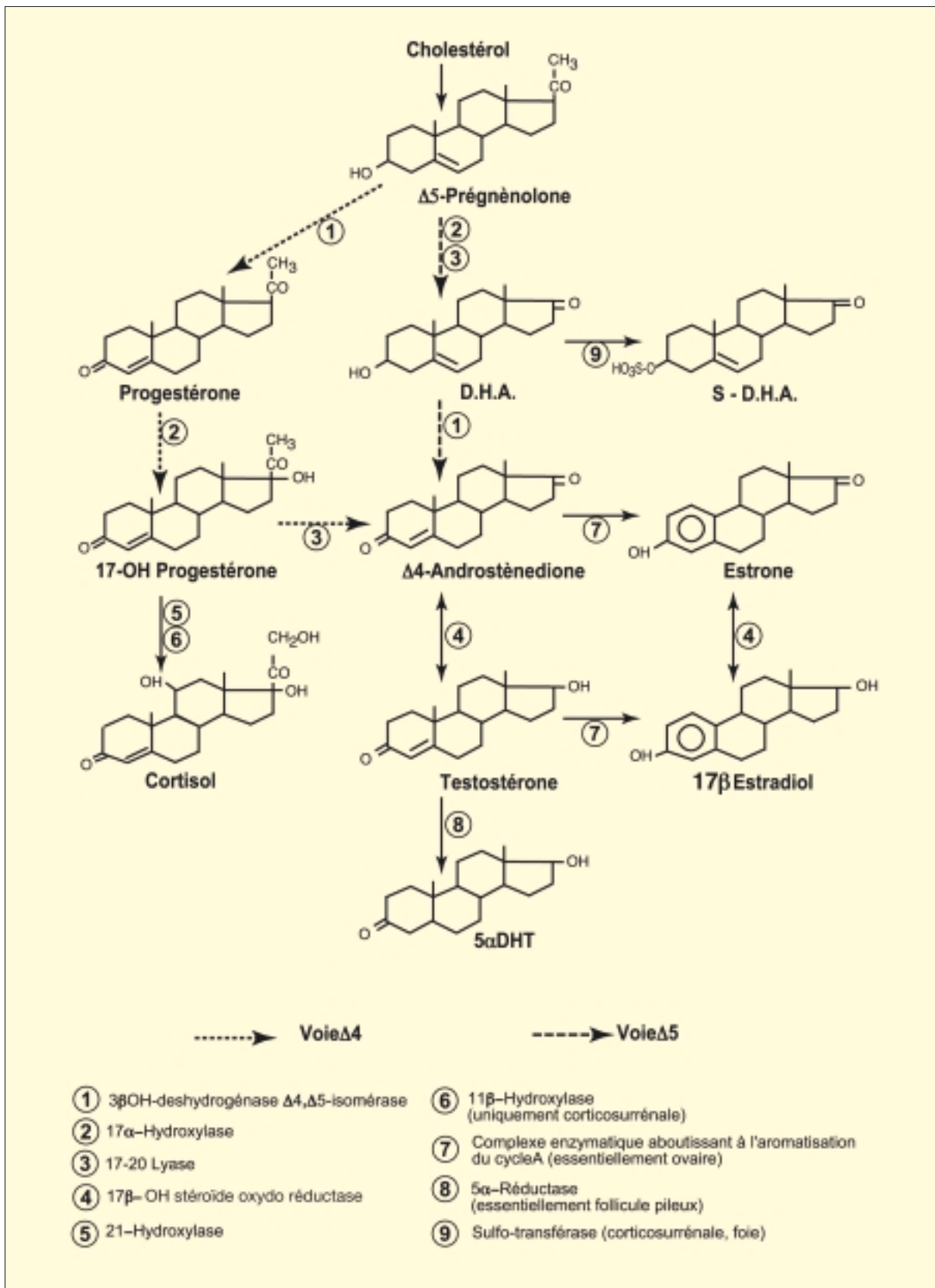
Le dosage plasmatique d'une hormone donne le reflet de sa production au moment précis où est effectuée la prise de sang. Cette concentration plasmatique est fonction de ses variations pulsatiles et nyctémérales : elle est donc potentiellement sujette à des variations importantes spécifiques de l'hormone étudiée.

- Au dessous est représenté le compartiment hépatique. Toutes les hormones stéroïdes secrétées par une glande endocrine subissent au niveau du foie un catabolisme important. Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction d'une part et de sulfo et/ou de glycuco-conjugaison d'autre part qui permettent à ces molécules, initialement insolubles dans l'eau, de devenir hydrophiles et par conséquent de pouvoir être éliminées dans les urines.
- En bas figure le compartiment urinaire. Les urines sont la voie d'excrétion principale de toutes les hormones stéroïdes. C'est également dans ce compartiment qu'il est possible d'avoir accès aux dosages des hormones stéroïdes.

Le dosage d'une hormone dans les urines de 24h, présente l'avantage de mesurer la production de cette hormone au cours de l'ensemble du nyctémère.

De gauche à droite :

- A gauche, le compartiment plus spécifiquement corticosurrénalien avec une partie minéralocorticoïde qui aboutit à l'aldostérone et une partie glucocorticoïde qui aboutit au cortisol. Ce compartiment est celui de la corticosurrénale car la 11-hydroxylase est une enzyme exclusivement corticosurrénalienne.
- Au centre le domaine des androgènes synthétisés par le testicule et/ou l'ovaire et/ou la corticosurrénale. Il est centré sur la D4-androstènedione qui peut être synthétisée par deux voies différentes : la voie dite $\Delta 4$ qui passe par la formation de la progestérone et de la 17-OH progestérone et la voie dite $\Delta 5$ qui passe par la formation de déhydroépi-androstérone (DHEA ou DHA). La DHEA est un androgène mineur. Le Sulfate de DHEA est, en dehors de la grossesse, exclusivement d'origine corticosurrénalienne (sa demi-vie est beaucoup plus longue que celle de la DHEA). Son métabolisme est particulièrement important dans l'unité fœto-placentaire.
- Tout à fait à droite : le compartiment de la synthèse des estrogènes par l'ovaire et/ou l'unité fœto-placentaire, mais également par le testicule mais à un moindre degré.



Métabolisme des hormones stéroïdes ovariennes. (Figure I.8)

Métabolisme des hormones stéroïdes ovariennes

Description

Il est représenté sur la [figure 1.8](#).

A partir du cholestérol, issu des lipoprotéines plasmatiques et transporté jusqu'à la membrane mitochondriale interne par la protéine StAR, sont synthétisés trois groupes d'hormones : progestatives, androgènes et estrogènes.

Les "androgènes" (au centre du schéma).

Ce sont la Δ 4-androstènedione, la testostérone et la dihydrotestostérone ou 5α DHT ou DHT. La Δ 4-androstènedione et la testostérone sont synthétisées par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule. La 5α DHT est exclusivement synthétisée à partir de la testostérone par le follicule pileux dans un tissu cible périphérique : la peau.

Les estrogènes (à droite du schéma)

Ce sont l'estrone et l'estradiol. Synthétisés à partir des androgènes sous l'action d'une aromatasase, ils possèdent une fonction phénol caractéristique. Ils sont sécrétés par l'ovaire à chaque étape du cycle. Ils peuvent également être synthétisés par le tissu adipeux qui possède une activité aromatasase et qui, en cas d'obésité, peut être une source importante de production d'estrogènes.

Les hormones progestatives

Ce sont la progestérone et la 17OH-progestérone (17OH-P).

Remarques

■ ***Ce métabolisme s'organise selon deux voies métaboliques différentes : la voie dite " Δ 4" et la voie dite " Δ 5" :***

- Seule la voie Δ 4 permet la synthèse de progestérone. Selon le type cellulaire et, en ce qui concerne l'ovaire, suivant la période du cycle, l'une ou l'autre de ces 2 voies est favorisée.
- Suivant la glande endocrine considérée, la progestérone est :
 - ◆ soit un précurseur permettant la synthèse des autres hormones stéroïdes : elle n'est pas sécrétée et n'apparaît pas dans la circulation sanguine. C'est le cas dans la glande surrénale ou dans l'ovaire au cours de la phase folliculaire.
 - ◆ soit une hormone sécrétée : elle est alors le produit final de la chaîne métabolique et est sécrétée dans la circulation générale. C'est le cas du corps jaune ovarien en phase lutéale.

■ ***Ce métabolisme est en partie soumis à l'évolution cyclique de la fonction ovarienne.***

La synthèse et la sécrétion d'E2 et de progestérone varient en permanence au cours du cycle (*page 37*). Par contre, la synthèse par le stroma ovarien des androgènes est relativement constante tout au long du cycle.

■ ***La concentration plasmatique d'une hormone est le reflet de sa production globale et non de sa sécrétion par une seule glande endocrine.***

Cette notion est fondamentale pour l'interprétation d'un bilan biologique. Pour illustrer cette notion les pourcentages relatifs de l'origine de la concentration plasmatique de certaines hormones en phase folliculaire chez la femme adulte sont présentés sur le tableau *page 27*. Ils montrent à l'évidence que, par exemple dans un bilan d'hirsutisme, il n'est pas possible à la seule lecture d'une testostéronémie élevée de préciser l'origine ovarienne ou corticosurrénalienne du dysfonctionnement.

Transport des hormones stéroïdes impliquées dans la fonction ovarienne

- Une fois secrétées par la glande endocrine dans la circulation générale, les hormones stéroïdes se lient à certaines protéines plasmatiques.
 - La Sex Hormone Binding Globulin (SHBG ou SBP ou TeBG) lie fortement la dihydrotestostérone ($K_a = 5,5 \cdot 10^9$), la testostérone ($K_a = 1,8 \cdot 10^9$) et l'estradiol ($K_a = 0,7 \cdot 10^9$) mais faiblement la DHEA ($K_a = 0,07 \cdot 10^9$) et la $\Delta 4$ -Androstènedione ($K_a = 0,03 \cdot 10^9$).
 - La Corticosteroid Binding Globulin (CBG ou transcortine) lie fortement la progestérone.
 - L'albumine lie toutes les hormones stéroïdes avec une faible affinité.
- La liaison d'une hormone stéroïde avec sa protéine de liaison souvent appelée «protéine porteuse» a deux types de conséquence
 - La concentration des protéines liant l'hormone stéroïde avec une forte affinité conditionne la biodisponibilité et la clairance de l'hormone et donc sa bioactivité. Il sera par exemple souvent nécessaire d'interpréter le résultat d'une testostéronémie en fonction de la concentration plasmatique de la SHBG pour évaluer l'effet réellement androgénique de la testostérone (se reporter au chapitre II pages 56 et suivantes).
 - Au moment du dosage de la testostérone ou de l'estradiol, il sera nécessaire de faire un choix : doser l'hormone stéroïde totale (libre et liée), l'hormone libre ou l'hormone biodisponible (non liée à la protéine de plus forte affinité). Ce choix fait, il conviendra de contrôler les moyens techniques mis en œuvre pour répondre à cet objectif (se reporter au chapitre IV de cet ouvrage).

b. Synthèse des peptides ovariens

Ils sont très nombreux. Ces peptides ovariens ont un rôle local extrêmement important : ils peuvent favoriser ou inhiber l'activité des hormones gonadotropes ou ovariennes. Ils interviennent par des mécanismes autocrines ou paracrines ou endocrines, à des étapes déterminées de la maturation folliculaire. Parmi ces facteurs on peut citer :

■ Des cytokines

Interleukine-1 β , Tumor Necrosis Factor α (TNF α)

■ Des facteurs de croissance :

L' Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) et l' Insulin Growth Factor-2 (IGF-2) associés à leurs protéines porteuses les IGFBPs

L'Epidermal Growth Factor (EGF), le Transforming Growth Factor- β (TGF- β), le Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2)

■ Des peptides d'origine ovocytaire

le GDF-9 , le c-Kit

■ Des peptides synthétisés par la granulosa

L'hormone anti-müllérienne (AMH), les activines, les inhibines (voir page suivante), le KitLigand

Les dosage des Inhibines et de l'AMH entrent actuellement dans les bilans biologiques prescrits dans le cadre d'un dysfonctionnement de la fonction de reproduction. Ceci impose de préciser leurs caractéristiques.

La famille des Inhibines

Les Inhibines sont des glycoprotéines hétérodimériques constituées de deux chaînes, α et β , liées par un pont disulfure. La chaîne β A est spécifique de l'Inhibine A (InhA), la chaîne β B est spécifique de l'Inhibine B (InhB). La chaîne α est commune à l'InhA et à l'InhB.

L'Inhibine A et l'Inhibine B sont présentes dans le sérum sous différentes formes issues d'un clivage protéolytique plus ou moins complet de leur précurseur. Leur masse moléculaire peut varier de 32 à 105kDa. Elles ont toutes en commun l'extrémité C-terminale des chaînes α et β . Toutes les formes dimériques possédant une chaîne α mature seraient bioactives. Par contre les formes monomériques, éléments de la sous-unité α décrits sous les noms de Pro- α N- α C et Pro- α C, ne seraient pas bioactives.

L'Inhibine B est synthétisée au cours de la phase folliculaire précoce par les cellules de la granulosa des petits follicules à antrum en croissance de moins de 8 mm. C'est la raison pour laquelle son évaluation est prescrite dans le cadre de la mesure dite de la «réserve ovarienne». L'Inhibine A est synthétisée par les cellules de la granulosa du follicule dominant et par les cellules de la granulosa lutéinisées (corps jaune).

L'A.M.H.

L'A.M.H est un homodimère glycoprotéique très hydrophobe de 70kDa. Elle circule sous forme pro-hormonale non clivée. Sa bioactivité est liée à son extrémité C-terminale. Produite par les cellules de Sertoli testiculaires, elle est utilisée depuis longtemps en pédiatrie chez le jeune garçon dans les bilans d'évaluation de la fonction gonadotrope et chez la femme comme marqueur des tumeurs de la granulosa. De récents travaux ont montré qu'elle pourrait être impliquée dans la maturation folliculaire d'une part au stade des petits follicules pré-antraux et petits antraux et d'autre part au moment du recrutement des follicules sélectionnables (*cf page 36*). De nombreuses études sont actuellement en cours pour définir si elle ne pourrait pas être aussi un marqueur de la «réserve ovarienne».

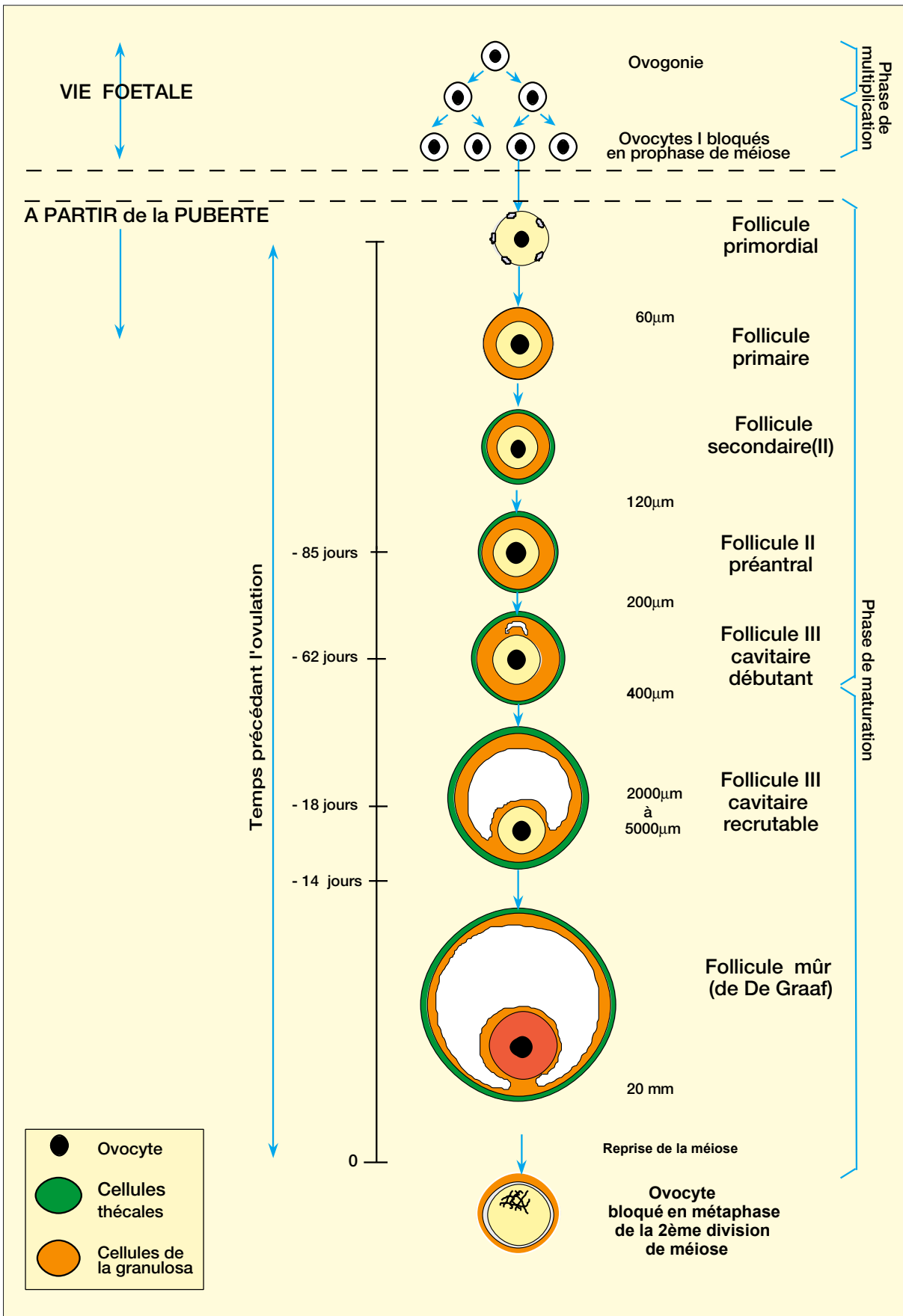
2. Fonction exocrine : ovogénèse, folliculogénèse

Chez la femme, l'ovogénèse (production des ovocytes) est un phénomène discontinu qui se déroule en plusieurs étapes (**Figure I.9**).

a. Avant la naissance

Chez le fœtus de sexe féminin environ 7 millions de cellules germinales sont présentes initialement. Les ovogonies se multiplient et forment un stock définitif d'ovocytes* qui entament leur méiose puis restent bloqués au premier stade de celle-ci. Ils sont entourés d'un petit nombre de cellules folliculaires et constituent les follicules primordiaux. Vers le 6^{ème} mois de gestation, l'ovaire fœtal contient environ 500.000 à 800.000 follicules primordiaux.

* Le dogme du stock définitif pourrait être remis en question par les tous récents travaux de Johnson et al. effectués chez la souris et publiés dans *Nature*, 11 mars 2004, 428 (6979) 145-50.



b. De la naissance jusqu'à la puberté

De la naissance à la puberté, la croissance folliculaire est interrompue. Les follicules demeurent à l'état de follicules primordiaux. Beaucoup d'entre eux s'atrophient et disparaissent. A la puberté, le stock des follicules primordiaux est réduit à environ 100.000.

Mise en place de l'axe gonadotrope au cours de cette période.

Le début pubertaire est un événement physiologique important résultant de l'activation successive de l'hypothalamus, de l'anté-hypophyse, des gonades puis des tissus cibles périphériques. Mais, contrairement à une idée commune, le développement pubertaire ne débute pas brusquement à la suite d'une phase de quiescence.

L'hypophyse, stimulée par la GnRH dès la 10^e semaine de vie fœtale, libère les gonadotrophines LH et FSH qui activent la sécrétion gonadique des stéroïdes sexuels. Cette activité hypophysaire, maximale vers le milieu de la vie intra-utérine, est ensuite fortement inhibée juste avant la naissance par les stéroïdes placentaires. Cet effet inhibiteur est partiellement levé en phase post-natale, les gonadotrophines restant élevées chez la fille les deux premières années de la vie. Ensuite, la phase de quiescence située entre la petite enfance et la période péripubertaire semble être la conséquence de l'interaction de deux mécanismes : de façon prédominante l'inhibition par divers neurotransmetteurs dont l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), du système nerveux central qui diminuent les pulsations hypothalamiques de GnRH et, à un moindre degré, le rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels et de l'inhibine.

Le démarrage «hormonal» de la puberté est caractérisé par une diminution du GABA qui lève l'inhibition sur le générateur de pulsations de GnRH et par une augmentation d'autres neurotransmetteurs comme le glutamate qui le réactivent. La sécrétion pulsatile de la GnRH, toutes les 180 minutes au début, vient stimuler l'hypophyse antérieure qui sécrète les gonadotrophines LH et FSH. La sécrétion des gonadostimulines est elle même pulsatile, d'abord seulement la nuit, puis progressivement sur tout le nyctémère. Ayant comme organe cible les ovaires chez la fille, elles font augmenter en quelques années, le niveau circulant d'oestradiol de 10 fois.

Ces événements sont en réalité précédés par la «puberté surrénalienne» ou adrénarchie qui se produit vers 7-8 ans chez la fille. La glande surrénale augmente la production d'androgènes dits faiblement virilisants (DHEA, S-DHEA et $\Delta 4$). Cette phase cliniquement muette de maturation surrénalienne, indépendante de la maturation pubertaire gonadique est caractéristique de l'espèce humaine.

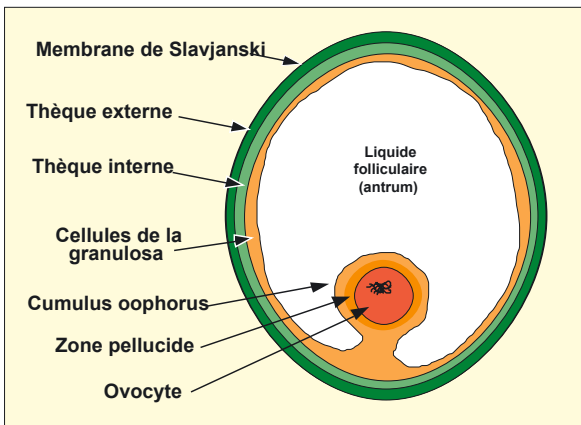
Un avancement de l'âge de la ménarche apparaît progressivement depuis le milieu du 19^e siècle. L'âge des premières règles qui était de 17 ans est actuellement en France de 12,6 ans en moyenne et ceci probablement en raison de l'amélioration des conditions hygiéno-diététiques. L'intérêt de connaître cette évolution est de pouvoir repérer une puberté précoce ou un retard pubertaire. Le suivi du développement pubertaire est en tout premier lieu clinique. Un bilan paraclinique n'est nécessaire que dans les situations pathologiques.

L'irrégularité des cycles menstruels est quasi physiologique pendant une période d'au moins deux ans après les premières règles. En outre, les premiers cycles sont en moyenne plus longs que par la suite. Sous-jacente à ce phénomène, l'ovulation se produit elle même de façon

irrégulière durant cette période. Ainsi, plus de 50% des cycles sont anovulatoires durant la première année gynécologique. Cette proportion diminue ensuite régulièrement, pour atteindre 2% au bout de la sixième ou huitième année de vie gynécologique.

c. Pendant la période d'activité génitale

- Tout au long du cycle, des follicules primordiaux "sortent" du stock folliculaire dormant pour poursuivre leur maturation. Ils s'entourent progressivement de cellules folliculaires qui constituent la granulosa puis de cellules épithélioïdes qui constituent la thèque interne. En quelques mois ils passent ainsi du stade de follicule primordial au stade de follicule primaire puis de follicule secondaire et enfin atteignent le stade de follicule secondaire préantral (figure 1.9).
- A ce stade apparaît dans la granulosa une cavité, l'antrum, qui contient le liquide folliculaire élaboré par les cellules de la granulosa. Progressivement la taille de ces follicules augmente sous l'effet de la multiplication des cellules de la granulosa et du développement de leur antrum. Cependant la plupart d'entre eux n'atteignent pas ce stade de maturation et disparaissent par atresie au cours de cette longue période de maturation.
- Lorsque, une vingtaine de jour avant l'ovulation, ils atteignent le stade de follicule "recrutable" ils mesurent environ 2 à 5mm de diamètre. Au cours de la période de transition lutéofolliculaire, sous l'effet de l'augmentation de la FSH, une dizaine de follicules sont alors "recrutés". Parmi eux, un seul sera "sélectionné" au cours de la phase folliculaire pour devenir le follicule "dominant". Il poursuivra seul sa maturation jusqu'au stade de follicule mûr ou pré-ovulatoire (ou follicule de De Graaf).
- Le follicule pré-ovulatoire a une taille d'environ 20 à 25mm de diamètre (figure 1.10).



Follicule de DE GRAFF. (Figure 1.10a)



(Figure 1.10b)

Il est constitué par :

- ◆ L'ovocyte qui a atteint sa taille maximum (150 à 200µm).
- ◆ Les cellules folliculaires qui s'organisent en cumulus oophorus autour de l'ovocyte (la couche de cellules la plus proche de l'ovocyte prenant le nom de corona radiata) et en granulosa pour celles situées partout ailleurs.
- ◆ Le liquide folliculaire (très riche en hormones stéroïdes).
- ◆ La thèque interne dont la structure est celle d'une véritable glande endocrine.
- ◆ La membrane de Slavjanski : fine lame basale qui entoure complètement les cellules folliculaires les séparant ainsi du stroma ovarien.

- La décharge préovulatoire de LH déclenche ensuite deux mécanismes distincts : l'un permet d'achever la maturation folliculaire pour préparer l'expulsion de l'ovocyte, l'autre concerne l'ovocyte proprement dit.
- Au niveau folliculaire la décharge préovulatoire de LH est suivie du développement d'un réseau de capillaires sanguins issus de la thèque interne qui pénètre progressivement la granulosa. Le pied du cumulus se rompt, l'ovocyte est libéré dans le liquide folliculaire. La partie du follicule qui fait saillie à la surface de l'ovaire se nécrose, le liquide folliculaire s'écoule entraînant avec lui l'ovocyte.
- Pendant ce temps sous l'effet de la décharge préovulatoire de LH l'ovocyte, bloqué au premier stade de sa méiose depuis le stade fœtal, reprend le cours de sa maturation. La première division de méiose se termine de manière très dissymétrique. Elle produit un ovocyte de type II bloqué en deuxième phase de seconde division de méiose et un globule polaire, petite cellule qui dégénère ensuite. Cet ovocyte est une cellule d'environ 150µm de diamètre. Il est entouré d'une enveloppe glycoprotéique, la zone pellucide, et de cellules de la granulosa qui constituent la corona radiata. Des jonctions perméables permettent d'intenses échanges métaboliques entre les cellules de la granulosa et l'ovocyte.
- L'ovulation a lieu entre 38 et 40h après le début de la décharge de LH.
- Après l'expulsion de l'ovocyte, le follicule prend un aspect déhiscent et les cellules de la granulosa se lutéinisent. Le corps jaune se forme progressivement et devient fonctionnel 5 à 7 jours après l'ovulation. Il involuera au bout de 12 à 14 jours s'il n'y a pas eu implantation embryonnaire. Cette involution sera immédiatement suivie par la menstruation.

L'atrésie est le destin normal de la très grande majorité des follicules puisque sur un stock fœtal d'environ 7millions de follicules, 400 seulement iront jusqu'à l'ovulation, les autres disparaîtront par un processus d'apoptose tout au long de la vie.

d. A la ménopause

Dès l'âge de 30 ans, l'activité ovarienne décline progressivement et ce déclin s'accélère à partir de 38 ans. Progressivement le nombre de follicules primaires diminue jusqu'à épuisement complet après environ 35 années d'activité ovarienne. Lorsque le stock est complètement épuisé la ménopause est installée.

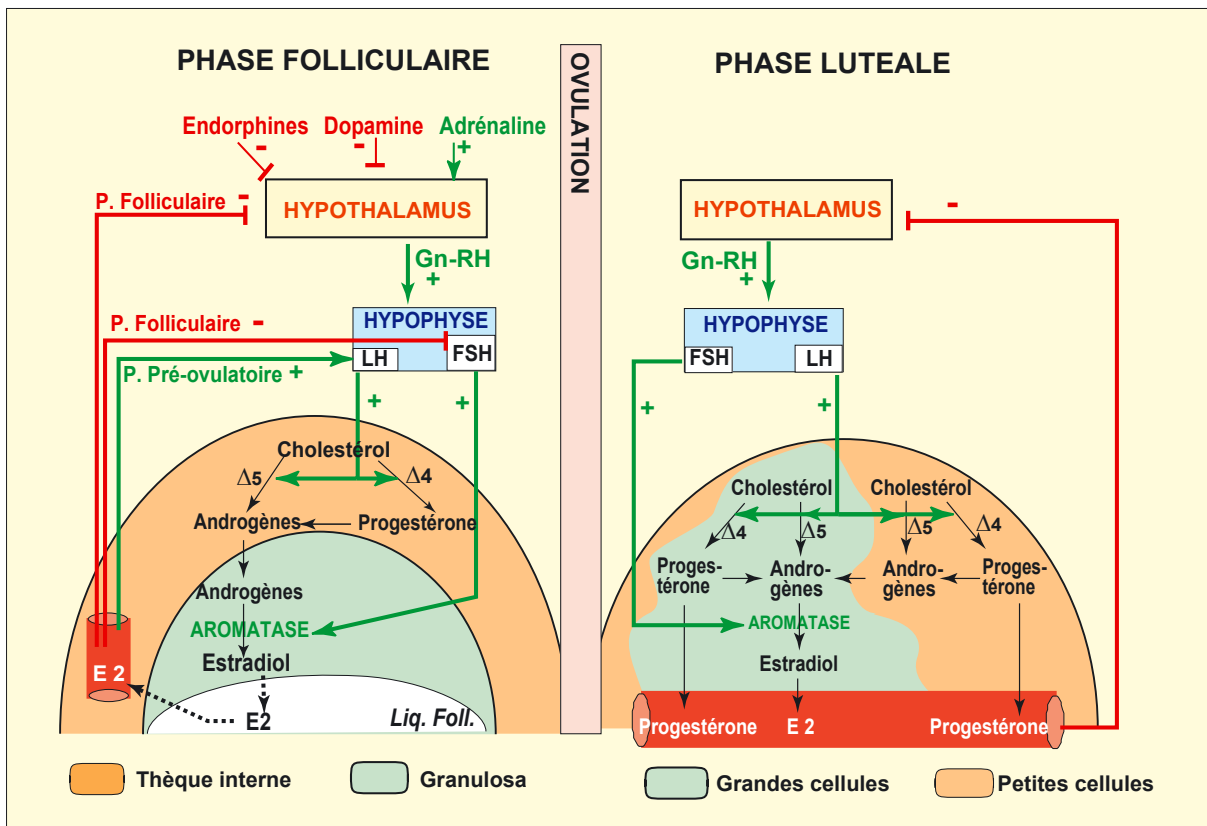
3. Le cycle menstruel

a. La phase folliculaire

Cette phase du cycle commence avec le premier jour des règles. Elle correspond à la phase finale de la maturation folliculaire (figures I. 11 et I.12).

Maturation folliculaire et synthèse hormonale

Dans la thèque interne vascularisée le cholestérol est transformé en androgènes ($\Delta 4$ -Androstènedione essentiellement) (figure I.11). Ces androgènes diffusent vers les cellules de la granulosa où ils sont aromatisés en estrogènes (estradiol essentiellement). L'estradiol s'accumule



Régulation de la synthèse des hormones stéroïdes par l'axe hypothalamo-hypophysaire au cours du cycle menstruel. (Figure I.11)

dans le liquide folliculaire et diffuse partiellement vers le compartiment plasmatique. La synthèse thécale des androgènes est sous le contrôle de la LH, tandis que l'activité aromatasase des cellules de la granulosa est stimulée par la FSH. L'estradiol assure en retour un rétro-contrôle négatif sur la synthèse des gonadotrophines hypophysaires.

La capacité du follicule à synthétiser des stéroïdes progresse avec sa taille. Un follicule de moins de 2 mm a une activité de stéroïdogénèse faible. Entre 2 et 5 mm, son activité aromatasase est indétectable, la Δ^4 -Androstènedione est le stéroïde dominant tandis que la concentration d'estradiol plasmatique [E2] évolue peu et reste inférieure à 100pg/ml jusqu'au 5^{ème} jour du cycle environ. Pendant la période de sélection (entre J5 et J10) alors que le (les) follicules recrutés passent de 5 à 10-12mm, l'activité aromatasase devient détectable. La [E2] s'accroît d'environ 30% par jour. Au cours de la phase folliculaire tardive (de J10 à J14) le développement du follicule dominant (≥ 15 mm) se traduit par une augmentation exponentielle de la [E2].

L'oestradiol plasmatique est donc, en phase folliculaire, le reflet de la maturation et de la croissance folliculaire.

L'inhibine B est synthétisée au cours de la phase folliculaire précoce par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux de moins de 8mm. L'inhibine A est synthétisée par les cellules de la granulosa du follicule dominant.

Régulation

Ce n'est que lorsqu'il a atteint environ 2mm, que le follicule en croissance devient sensible aux variations cycliques des gonadotrophines. La capacité de chaque follicule à répondre à ces variations dépend du nombre et de l'activité des récepteurs à FSH et à LH présents dans ses cellules folliculaires et de l'effet autocrine et paracrine de certains peptides comme l'EGF, le TGF β , l'activine et l'IGF1.

Très schématiquement :

- La période de transition lutéo-folliculaire est sous le contrôle de la FSH. L'élévation transitoire de sa concentration plasmatique assure, en synergie avec les peptides intra-ovariens, le recrutement des follicules parmi lesquels sera sélectionné le follicule dominant.
- La phase folliculaire précoce est également sous le contrôle de la FSH qui assure la multiplication des cellules de la granulosa puis l'acquisition par la granulosa de récepteurs à FSH et l'induction de l'activité aromatasase. Cependant la synthèse d'E2 reste encore réduite par défaut d'apport en androgènes d'origine thécale.
- La phase folliculaire "tardive" est sous la dépendance de FSH et de LH. Au cours de cette période, sous l'effet conjoint de l'augmentation progressive de l'estradiol et de l'inhibine B, le taux de FSH diminue. Seul le follicule qui aura acquis un nombre suffisant de récepteurs à la LH et une importante capacité d'aromatase pourra faire face à cette diminution de FSH. Les autres s'atrophient. Ce follicule se développe et devient follicule dominant. La concentration plasmatique d'estradiol évolue de façon exponentielle jusqu'à la période pré-ovulatoire.

b. La phase ovulatoire

L'augmentation transitoire de la E2 en fin de phase folliculaire, au dessus d'un seuil d'environ 300 pg/mL pendant plus de 48h, exerce un rétro-contrôle positif sur l'hypophyse en augmentant sa sensibilité à la GnRH par augmentation du nombre de récepteurs. L'E2 exerce de cette manière un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH. La progestérone, dont la concentration plasmatique commence à augmenter dans les heures qui précèdent le début du pic de LH, potentialise l'effet de l'E2 sur la sensibilité hypophysaire à la GnRH.

Cette séquence entraîne la décharge ovulatoire de LH. L'ascension de la LH dure environ 14h, elle est suivie d'un plateau de 14h environ, puis la LH diminue pendant environ 20h. La E2 commence à s'abaisser dès le début du pic de LH, elle atteint son plus bas niveau à la fin du pic de LH.

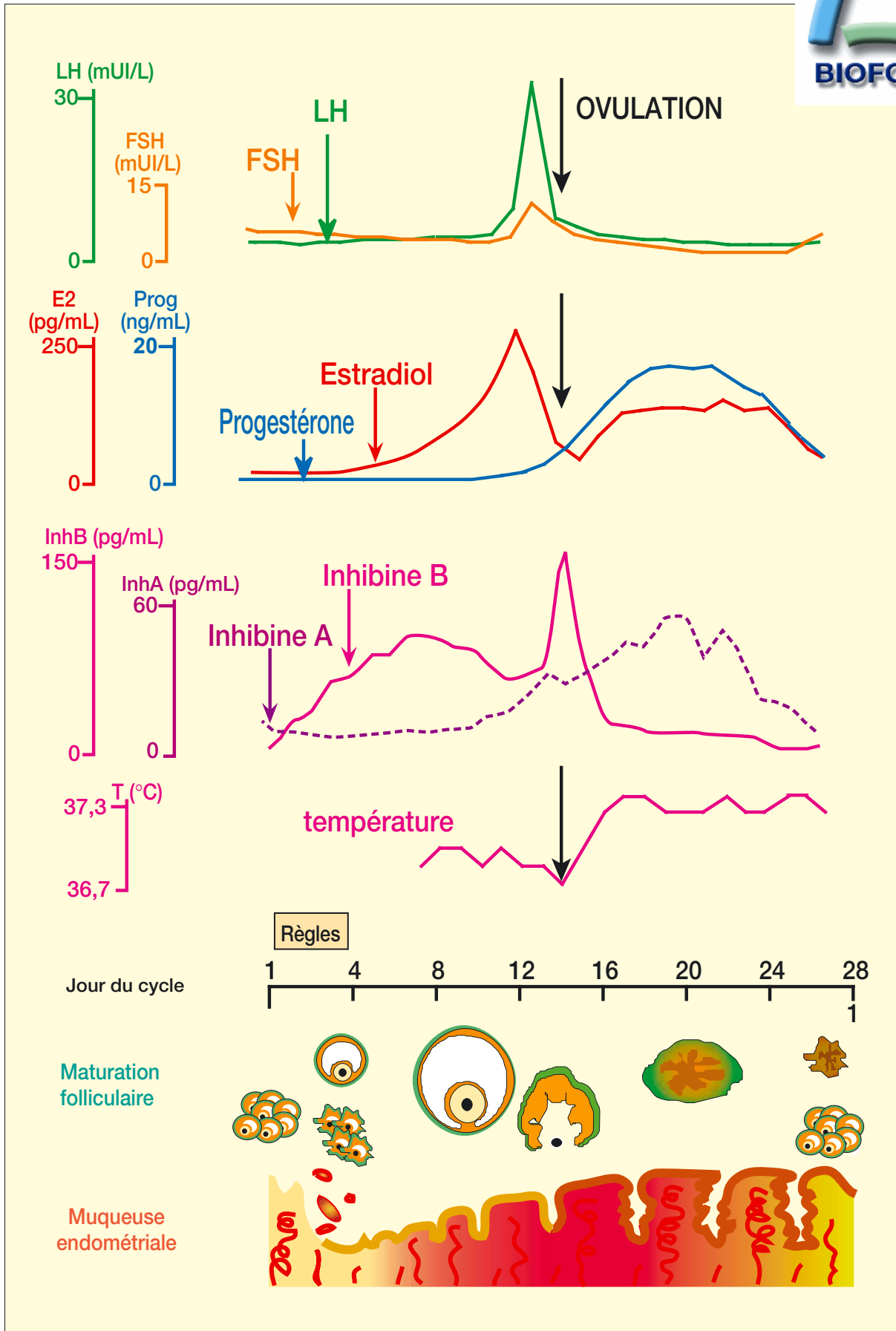
L'ovulation intervient entre 35 et 44h après le début du pic de LH.

c. La phase lutéale

Elle est marquée par le développement du corps jaune formé à partir du follicule déhiscent.

Corps jaune et synthèse hormonale

Les cellules issues de la thèque interne se lutéinisent en petites cellules lutéales et forment la zone paralutéale tandis que les cellules issues de la granulosa se lutéinisent en grandes cellules lutéales et forment une zone centrale hypertrophiée. La membrane basale qui sépare la thèque de la granulosa disparaît. Un intense réseau de capillaires sanguins se forme et irrigue l'ensemble des



Le cycle menstruel. (Figure I.12)

couches cellulaires. Cette réorganisation neurovasculaire dure de 3 à 5 jours et le corps jaune n'apparaît qu'entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour post-ovulatoire.

Le corps jaune a une importante activité de stéroïdogénèse : les grandes cellules lutéales (essentiellement) et les petites cellules lutéales (à un moindre degré) synthétisent principalement de la progestérone par la voie $\Delta 4$. L'estradiol lui, n'est synthétisé que par les grandes cellules lutéales.

Les concentrations plasmatiques de l'estradiol et de la progestérone sont donc, en phase lutéale, le reflet de l'activité stéroïdogène du corps jaune.

- Le corps jaune synthétise également l'Inhibine A.
- La sécrétion de progestérone par le corps jaune entraîne un décalage thermique d'environ 0,5°, la coagulation de la glaire cervicale et la fermeture du col.
- Le milieu de la phase lutéale correspond à la «fenêtre d'implantation» embryonnaire. Elle dure 3 jours.

Régulation

La LH stimule directement la synthèse de progestérone et d'estradiol par le corps jaune.

En milieu de phase lutéale, la sécrétion de progestérone par le corps jaune ralentit la pulsativité de la GnRH hypothalamique. L'estradiol et l'inhibine A en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, inhibent la maturation folliculaire FSH-dépendante au niveau ovarien.

Evolution

- S'il n'y a pas implantation,
 - Le corps jaune involue après une durée de vie de 12 à 14 jours entraînant la chute brutale des taux d'estradiol, de progestérone et d'Inhibine A. La chute de la progestérone entraîne de profondes modifications de la muqueuse endométriale aboutissant à la menstruation. Les règles interviennent environ 3 jours après la chute de la concentration de progestérone en dessous de 1ng/mL.
 - La chute conjointe de l'E2 et de l'Inhibine A entraîne d'autre part une augmentation de la FSH qui permet le recrutement d'une nouvelle cohorte de follicules au cours de la transition lutéo-folliculaire.
- S'il y a fécondation et implantation.

Le corps jaune ne dégénère pas. Le trophoblaste sécrète de l'hCG vers J23 qui, par son effet LH-like sur les cellules lutéales, stimule la synthèse d'estradiol et de progestérone. Le rôle du corps jaune est capital jusqu'au 2^{ème} mois de grossesse où le placenta prend le relais.

4. Activité biologique périphérique des hormones stéroïdes d'origine ovarienne

a. Rôle des estrogènes

→ *Ils exercent une activité trophique sur tous les éléments du tractus génital :*

Ils provoquent tout d'abord la reconstitution de l'endomètre en début de cycle.

Ils provoquent, au niveau du col utérin, la sécrétion de glaire par les glandes cervicales et l'ouverture du col. Cette glaire devient claire et filante en phase pré-ovulatoire et donc propice à la migration des spermatozoïdes.

Ils stimulent la croissance des canaux galactophores de la glande mammaire.

→ *En dehors du tractus génital,*

Les estrogènes stimulent la croissance, la minéralisation osseuse et la maturation squelettique.

Ils favorisent la répartition gynoïde du tissu adipeux (cuisses et hanches).

Les estrogènes interviennent également dans la synthèse de nombreuses protéines hépatiques (facteurs de coagulation, SHBG, angiotensinogène, lipoprotéines).

Enfin les estrogènes ont des effets centraux (libido, état psychologique...)

b. Rôle de la progestérone

Synthétisée dans la deuxième partie du cycle, elle transforme l'endomètre initié par les estrogènes : c'est elle qui donne à la muqueuse utérine sa structure optimale pour la nidation. Elle a un rôle plus débattu sur le tissu mammaire permettant le développement lobulo-alvéolaire et la différenciation.

En dehors du tractus génital, la progestérone -par son effet hyperthermique- est responsable du décalage thermique observé lors de la seconde moitié du cycle.

Elle a également, à des taux élevés, un effet sédatif.

c. Rôle des androgènes ovariens

Leur fonction s'ajoute à celle exercée par les androgènes corticosurrénaux. Elle porte essentiellement sur la modification de l'appareil pilo-sébacé. Un déséquilibre estrogènes/androgènes provoque : séborrhée, acné, hirsutisme...

Ils jouent aussi un rôle vraisemblable dans le maintien de la libido.



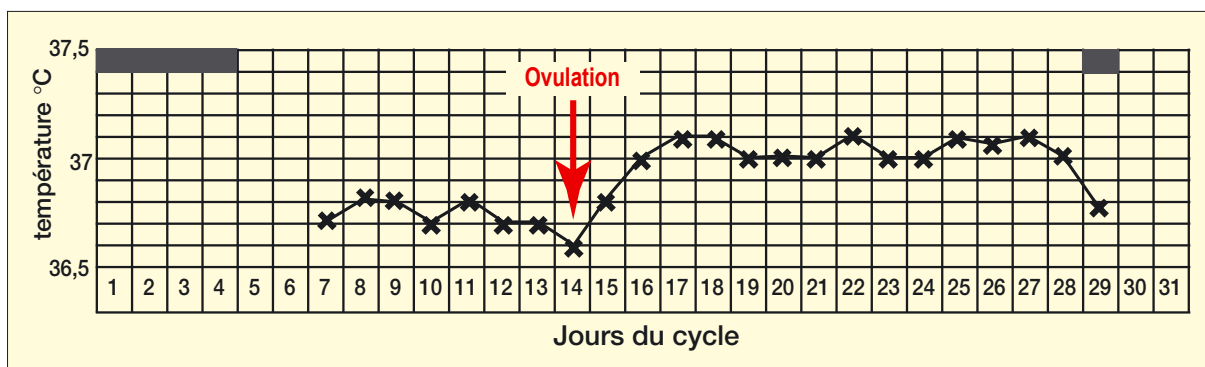
Exploration fonctionnelle et morphologique

*Dans ce chapitre est décrit l'ensemble des explorations
tant cliniques que biologiques entreprises
pour permettre un diagnostic clinique précis et donc
une prise en charge thérapeutique adaptée*

A. COURBE MÉNOTHERMIQUE

Physiologie

L'élévation de la température observée au cours de la 2^{ème} partie du cycle est due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune. La progestérone a un effet thermogénique au niveau du système nerveux central par le biais de son métabolite 5β réduit. La présence d'un décalage thermique est donc un moyen simple et peu coûteux d'apprécier l'existence d'une ovulation et d'un corps jaune (Figure II.1).



Exemple d'une courbe thermique au cours d'un cycle normal de 28 jours. (Figure II.1)

Technique

Prise de la température rectale chaque matin au réveil (à heure fixe si possible) avec le même thermomètre et avant de poser le pied par-terre pendant 2 à 3 cycles consécutifs.

Apport diagnostique

Une courbe biphasique permet d'affirmer l'existence d'un corps jaune et donc d'une ovulation et d'en connaître la date approximative.

Limite

Elle ne peut être utilisée en présence d'un syndrome fébrile, ou d'un travail de nuit.

Elle est parfois difficile à interpréter et ne peut donc se substituer à une évaluation du bilan hormonal. Un traitement par la progestérone (sous n'importe quelle forme) induit un décalage de température artificiel sans rapport avec une ovulation. En effet tous les progestatifs sont hyperthermiques à l'exception du Duphaston®.

Si l'on veut juger a posteriori de la qualité d'une ovulation, le dosage de la progestérone entre J22 et J24 est parfois considéré comme moins contraignant.

Il a été proposé l'utilisation de «home-tests» pour compléter les données de la courbe thermique. Les cliniciens déconseillent leur utilisation : se reporter au paragraphe *Dosage de la LH et FSH* de ce chapitre (page 45).

B. BILAN HORMONAL

Toutes les valeurs de référence présentées dans cet ouvrage sous forme de tableau sont celles qui sont utilisées dans un laboratoire pour une méthode de dosage déterminée et à une date donnée. Elles ne peuvent donc pas servir de référence "universelle". Chaque laboratoire doit déterminer ses propres valeurs de référence avec la méthode qu'il utilise.

I. Exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire

1. Fonction gonadotrope

a. Exploration statique :

Dosage de la LH et FSH

Conditions de prélèvements

Dans le plasma

- Les concentrations plasmatiques de la LH et à un moindre degré de FSH sont soumises à des variations :
 - *circa-horaires* : elles sont dues à la pulsativité de la sécrétion de la Gn-RH hypothalamique. A chaque décharge de Gn-RH correspond une brusque augmentation de la concentration plasmatique de LH et de FSH. Chez la femme, l'amplitude et la fréquence de ces pulses varient au cours du cycle menstruel (*voir chapitre I, tableau I.1. page 25*).
 - *menstruelles* : la FSH augmente en fin de phase lutéale puis diminue à partir du 7^e jour de la phase folliculaire environ. Le rapport LH/FSH est toujours inférieur à 2 sauf en période ovulatoire où il peut atteindre 4.
- Chez la femme réglée, le prélèvement s'effectue en règle générale en phase folliculaire précoce (entre J3 et J5). Il n'exige aucune condition spéciale relative au jeûne, à la posture ou à l'activité physique. Le dosage de la FSH pour évaluer la réserve ovarienne s'effectue le plus souvent à J3 du cycle.
- Dans certains cas, il peut être utile d'évaluer la pulsativité de la LH. Cette exploration nécessite de réaliser des prélèvements sanguins toutes les 10 minutes pendant au moins 8h dans des conditions d'hospitalisation (*chapitre III, page 88*).

Dans les urines

Les gonadotrophines sont excrétées dans les urines avec un délai d'environ 24h par rapport à leur présence dans le plasma. Cette donnée doit être prise en compte si l'on cherche, par ce dosage à détecter le pic pré-ovulatoire de LH.

Il existe sur le marché des «home-tests» permettant de suivre l'évolution de la LH urinaire. Ces "home-test" présentent l'inconvénient d'être onéreux et peu précis. Les cliniciens déconseillent leur utilisation et préfèrent apprendre à leurs patientes à repérer la présence d'une glaire cervicale et à interpréter leur courbe thermique. En cas de traitement nécessitant une insémination, l'échographie permet de préciser le jour de l'ovulation en mesurant la taille du follicule dominant.

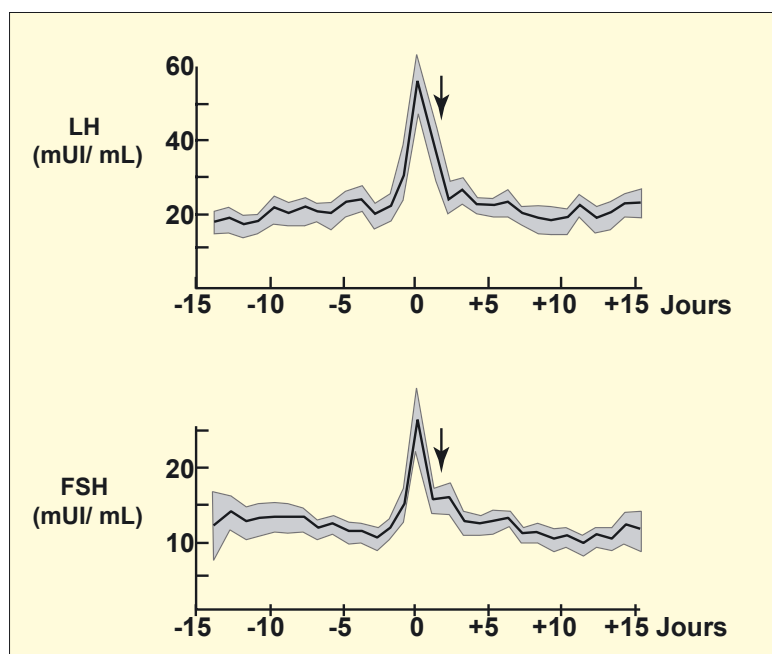
Valeurs physiologiques

Les concentrations plasmatiques physiologiques sont reportées sur le [tableau II.1](#) et la [figure II.2](#).

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de LH et FSH (mUI/mL) chez la femme adulte (médiane et limites de confiance à 95%). Technique par immunochimiluminescence : ACS180 Janvier 2004 ([Tableau II.1](#))

	Femmes normalement réglées			Femmes enceintes	Femmes ménopausées	Femmes sous contraception
	P.Folliculaire	Pic pré-ovulatoire	Phase lutéale			
LH (mUI/mL)	4,4	31,3	2,8	<0,1	29,7	2,7
	1,9 à 12,5	8,7 à 76,3	0,5 à 16,9	<0,1 à 1,5	15,9 à 54	0,7 à 5,6
FSH (mUI/mL)	5,6	9	2,9	0	64,3	
	2,5 à 10,2	3,4 à 33,4	1,5 à 9,1	< 0,3	23,0 à 116,3	

N.B. Les différents immunodosages utilisés pour doser les gonadotrophines ne reconnaissent pas tous de manière identique leurs différentes isoformes circulantes. De ce fait, les résultats peuvent varier très sensiblement d'un immunodosage à l'autre (se reporter au chapitre IV).



Evolution des concentrations plasmatiques de LH et FSH chez la femme au cours du cycle menstruel. Le trait plein représente la moyenne et la zone grisée $\pm s$. J0 représente le jour de la décharge préovulatoire de LH. La flèche symbolise le moment de l'ovulation selon Thorneycroft I.H. et al Am. J. Obstet Gynecol 1971 ; 111 : 947 ([figure II.2](#))

Variations pathologiques

- Un taux franchement élevé de FSH et de LH témoigne d'une insuffisance ovarienne primaire :
 - dysgénésie gonadique si l'aménorrhée est primaire. L'exploration est poursuivie par la prescription du caryotype.
 - ménopause plus ou moins précoce, ou castration si l'aménorrhée est secondaire.
- Un taux légèrement élevé de FSH fait suspecter une diminution de la réserve ovarienne
- Un taux bas de FSH peut évoquer une insuffisance gonadotrope liée à un adénome hypophysaire à l'exception des adénomes gonadotropes.
- Un taux bas de gonadotrophines, en présence d'un taux élevé d'estradiol doit faire suspecter une grossesse. L'exploration est poursuivie par un dosage de l'hCG plasmatique.

- Un taux de gonadotrophines très bas accompagnant une aménorrhée oriente vers une insuffisance gonadotrope hypothalamo-hypophysaire. Une tumeur hypophysaire, une origine supra-hypophysaire ou psychogène doit être recherchée. Un test dynamique à la Gn-RH permet d'évaluer la réserve hypophysaire et de distinguer une aménorrhée primaire d'un retard pubertaire.
- Une élévation isolée de la LH sans augmentation de la FSH avec sécrétion d'estradiol conservée oriente vers un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). L'étude de la pulsatilité de la LH montre que l'amplitude des pulses est augmentée (atteint en moyenne deux fois celles qui sont observées en phase folliculaire tardive) et que le nombre de pulses est aussi augmenté (égal à deux fois ceux qui sont observés en phase folliculaire précoce)(voir page 88).
- Une élévation des gonadotrophines en présence d'une estradiolémie normale est fréquemment retrouvée au cours de la périménopause. Elle existe également dans les cas rarissimes du Syndrome dit des Ovaires Résistants aux Gonadotrophines (SORG) (mutation inactivatrice des récepteurs aux gonadotrophines).

Variations d'origine iatrogène

Les contraceptifs estro-progestatifs et les progestatifs donnés 15 à 20 jours par mois diminuent les taux circulants des gonadotrophines à des degrés variables.

Des taux franchement bas ou effondrés de LH et de FSH peuvent aussi être retrouvés après une dizaine de jours de traitement par des agonistes de la GnRH ou dès la 24^{ème} heure avec les antagonistes de la GnRH (Tableau II.2).

Thérapeutiques à effet anti-gonadotrope. (Tableau II.2)

Principes actifs antigonadotropes	Spécialités ®	Effet anti-gonadotrope
Agonistes de la LH-RH	Suprefact	+++
	Decapeptyl	+++
	Enantone	+++
	Zoladex	+++
Antagonistes de la LH-RH	Cetrotide	+++
	Orgalutran	+++
Certains progestatifs	Primolut-Nor	+++
	Orgamétil	+++
	Depo-provera (inj)	+++ puis +/-
	Androcur	+++
	Lutenyl	++
	Lutéran	+
	Surgestone	+
	Colprone	+/-
	Gestoral	
	Implanon	
Noristerat		

Principes actifs antigonadotropes	Spécialités ®	Spécialités ®
Estrogéno-progestatifs contraceptifs	Adepal	Minesse
	Cilest	Minidril
	Cycleane	Miniphase
	Daily	Minulet
	Diane	Moneva
	Effiprev	Ortho-novum
	Harmonet	Phaeva
	Jasmine	Stediril
	Ludéal	Triella
	Meliane	Tri-minulet
Prise illicite d'androgènes anabolisants	Melodia	Trinordiol
	Mercilon	Varnoline
Corticothérapie à forte dose voire infiltration de corticoïdes		

Dosage de la sous-unité α libre

La sous-unité α est commune à la FSH, la LH, l'hCG et la TSH.

Chez le sujet normal, elle circule en petite quantité, témoignant d'un déséquilibre de production par rapport à la sous-unité β et non à une dissociation périphérique. Elle est également sécrétée selon un mode pulsatile.

Les valeurs usuelles, selon l'étalon OMS75/569, sont chez la femme en activité génitale :

< 0,8 mUI /mL et après la ménopause : <1,7 mUI /mL.

L'intérêt majeur du dosage de la sous-unité α réside dans l'exploration des adénomes hypophysaires et leur suivi thérapeutique. Un taux > 150 mUI /mL peut être un signe de malignité. Son dosage est à l'heure actuelle considéré comme un des meilleurs marqueurs des adénomes gonadotropes surtout chez la femme ménopausée chez qui ce diagnostic peut être difficile.

b. Exploration dynamique

Le test au Clomid®

Principe

Ce test permet d'explorer l'axe gonadotrope dans son ensemble.

Le citrate de Clomiphène (Clomid®) antagonise le rétrocontrôle négatif de l'estradiol au niveau hypothalamique mimant, à condition que le niveau d'estradiol soit suffisant, une déplétion en estrogènes. Il en résulte, dès le 3^e jour de traitement, une élévation de la FSH et de la LH permettant une croissance folliculaire ovarienne avec production d'E2.

Ce test nécessite donc, pour être positif, que le rétro-contrôle hypothalamique soit fonctionnel et que l'hypophyse ait la capacité de répondre à la stimulation par la Gn-RH.

Protocole

Administration de 100mg/24h per os pendant 5 jours à partir du 3^e ou du 5^e jour du cycle si la patiente est réglée.

Le produit administré est le Clomid® , comprimés à 50mg délivré sur prescription médicale.

Dosage de la FSH et de la LH plasmatiques au jour J0 et J6 ou J10 du traitement.

Mais le plus souvent : recherche de la survenue d'une ovulation par lecture de la courbe ménothermique.

Si un décalage thermique se produit : il est éventuellement possible d'apprécier l'activité sécrétoire du corps jaune par le dosage de la progestérone plasmatique.

Surveillance

Ce test simple est pratiqué en ambulatoire sans surveillance particulière.

Sa principale complication est le développement multifolliculaire et le risque de grossesse multiple. S'assurer que la patiente utilise une contraception mécanique en dehors d'un désir de grossesse. Ne pas hésiter à pratiquer une échographie pelvienne pour connaître le nombre exact de follicules pré-ovulatoires présents et l'épaisseur de l'endomètre (évaluation indirecte de la production d'estradiol) dans le cadre d'un désir de grossesse.

Le Clomid® peut également présenter rarement une toxicité oculaire imposant l'arrêt immédiat du traitement.

L'ensemble de ces précautions et surveillance sont sous la responsabilité du clinicien (se référer à la notice d'utilisation et/ou au Vidal de l'année).

Résultats

- **Réponse positive** : L'augmentation de la FSH et de la LH (respectivement 50 % et 85 % par rapport à la valeur basale) est suivie d'une ovulation puis d'un décalage thermique. L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est fonctionnel. La fin du cycle est marquée par des règles.
- **Réponse négative** : Il n'existe aucune modification du taux des gonadotrophines, pas de décalage thermique, pas d'hémorragie de privation. Il s'agit d'une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire. Poursuivre l'exploration par un test à la Gn-RH.
- **Réponse dissociée** : La FSH et la LH s'élèvent assez pour entraîner une sécrétion modeste d'E2 mais pas suffisamment pour déclencher une ovulation. Une hémorragie de privation peut se produire quand-même.

Pour résumer : Une réponse positive affirme l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, une réponse négative ou dissociée ne permet pas de connaître l'origine hypothalamique ou hypophysaire de l'aménorrhée.

Le test à la LH-RH (ou à la GnRH)

Principe

Ce test permet d'explorer la fonction gonadotrope hypophysaire. Il teste la capacité de réponse de l'hypophyse à un apport exogène et ponctuel de Gn-RH.

Protocole

Une injection I.V. de 100µg de Gn-RH (Stimu-LH®). Chez la femme cyclique, le test doit être pratiqué en phase folliculaire (entre J3 et J7).

Le produit administré est la Gonadoréline (Stimu-LH®) : une ampoule contient 50 microgrammes / 1mL. Il est délivré sur prescription médicale en pharmacie.

Dosage de la FSH et de la LH plasmatiques aux temps (-15'), 0', 30', 60' et 90' (120').

Il peut être couplé à des dosages de base ou éventuellement à d'autres tests dynamiques.

Surveillance

Ce test est pratiqué en ambulatoire (se référer à la notice d'utilisation et/ou au Vidal de l'année). Effets secondaires : manifestations allergiques. Exceptionnellement risque de nécrose d'un macroadénome.

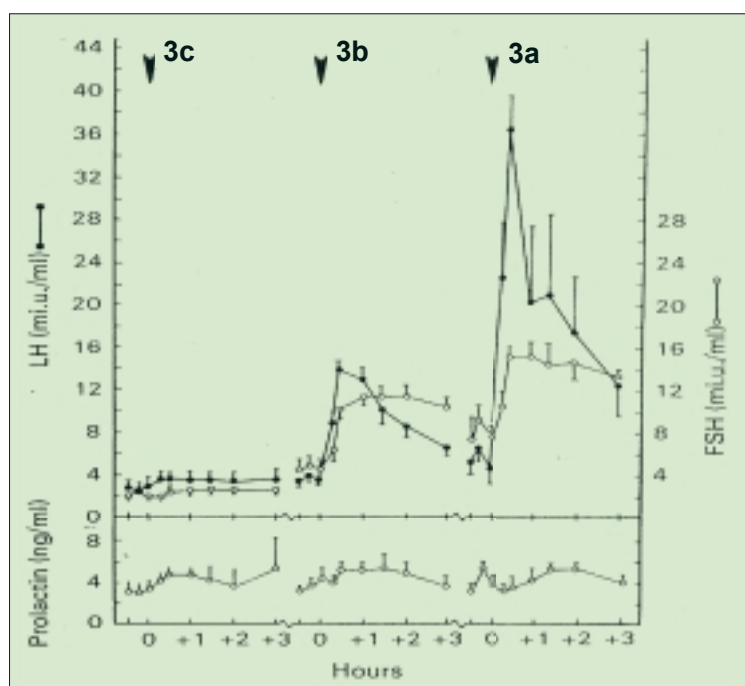
Résultats

- La LH atteint son maximum entre la 15^{ème} et la 30^{ème} minute, la FSH entre la 30^{ème} et la 120^{ème} minute.
- La réponse au test est exprimée par un coefficient de multiplication : il est égal au quotient de la concentration obtenue après test par la concentration basale. La FSH doit atteindre au moins 1,5 fois sa valeur de base et la LH 3 à 5 fois. Il est considéré comme explosif quand le quotient est supérieur à 10. [Le tableau II. 3](#) présente quelques réponses caractéristiques.

Réponses au test à la LH-RH (Tableau II.3)

Valeurs de Base	Réponse	Cas clinique
FSH normale LH normale	FSH : x 1,5 à 3 LH : x 3 à 5	Normal
FSH normale ou basse LH normale ou basse	FSH : réponse faible ou nulle LH : réponse faible ou nulle	Hypopituitarisme fonctionnel ou organique
FSH normale ou basse LH normale ou basse	FSH : réponse normale LH : réponse faible ou nulle	Réponse de type prépubertaire. Certaines anorexies mentales ou aménorrhées «psychogènes»
FSH élevée LH élevée	FSH : réponse +/- explosive LH : réponse +/- explosive	Hypogonadisme ovarien. Ménopause
FSH normale LH normale ou élevée	FSH : réponse normale LH : réponse explosive	Syndrome des ovaires polykystiques

- La réponse au test permet de classer en 3 classes distinctes les aménorrhées hypothalamiques présentant un test au progestatif négatif : type 3a : réponse type «adulte», type 3b : «réponse type prépubertaire», type 3c absence de réponse (Figure II.3).



Test à la LH-RH : Réponse en LH et FSH plasmatiques à une injection de 100µg de Gn-RH chez des femmes présentant une aménorrhée hypothalamique et un test au progestatif négatif (voir le texte). (selon Leyendecker et al. J. Reprod. Fert. 1983, 69, 397-409). (Figure II.3)

Remarques

- Le test peut se révéler négatif dans certaines aménorrhées de longue date où il existe une inertie hypophysaire fonctionnelle.
- Ce test est parfois peu discriminatif de l'origine hypothalamique ou hypophysaire de l'aménorrhée. Une réponse normale n'élimine pas un déficit gonadotrope partiel. En cas de déficit hypothalamique prolongé, l'hypophyse répond rarement à une injection isolée de GnRH ce qui nécessite des stimulations répétées et plus longues. L'hypophyse devra aussi avoir été préalablement exposée à un traitement substitutif par de l'estradiol pour optimiser sa réponse au GnRH.

- Il existe d'autres modalités de ce test : perfusion, injections répétées etc....
- Ce test permet de préciser l'existence ou non d'une activité gonadotrope en cas de retard pubertaire.
- Il doit être interprété par un praticien expérimenté.
- Le type de réponse au test permettra le choix de la dose de GnRH nécessaire par pulse lors d'une éventuelle induction d'ovulation par une pompe à GnRH.

2. Fonction lactotrope : la Prolactine

a. Exploration statique : dosage de la Prolactine

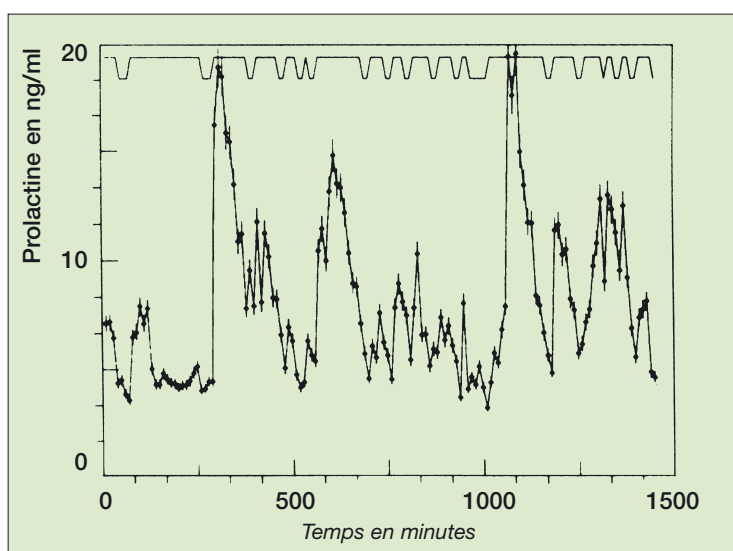
Pour éviter des bilans inutiles et des traitements intempestifs, il est nécessaire au moment où l'on entreprend l'évaluation d'une prolactinémie de tenir compte de ses variations physiologiques et iatrogènes.

Ces points seront repris en détail dans le Chapitre III au paragraphe consacré à l'exploration d'une hyperprolactinémie (page 96).

Conditions de prélèvement

Pour un premier bilan : prélever le matin à jeun avant 10h, après un repos de 20minutes (certains auteurs préconisent la pause d'un cathéter puis un repos de 20 minutes, puis le prélèvement). Pour un contrôle, il peut être demandé pour tenir compte de la pulsativité de la prolactine d'effectuer, après un repos de 20 minutes, deux prélèvements à 10 min d'intervalle et de doser la prolactine sur ces deux prélèvements (Figure II.4).

Les conditions précises de prélèvement sont détaillées au chapitre IV paragraphe Prolactine



Pulsativité de la Prolactine plasmatique. Prélèvements effectués toutes les 10 minutes depuis 8h du matin et pendant 24h chez un homme jeune (d'après Veldhuis et Johson J.C.E.M. 1988, 67, 1,116, 123) (Figure II.4)

Valeurs normales

Une prolactinémie est généralement considérée comme normale par les cliniciens lorsqu'elle est inférieure ou égale à 20ng/mL.

➔ La plupart des auteurs s'accordent à considérer comme pathologique le seuil de 25ng/mL. A partir de ce seuil, une exploration approfondie est entreprise pour déterminer l'étiologie de l'hyperprolactinémie.

→ Mais attention : cette valeur «normale» peut être plus élevée avec certains immunodosages : se reporter à la notice d'emploi.

Facteurs pouvant faire suspecter, à tort, la présence d'une hyperprolactinémie

- Un prélèvement réalisé
 - dans l'heure qui suit un examen des seins
 - dans l'après-midi qui suit un repas riche en protéines
 - après un exercice physique intense
 - après un «stress». Bien qu'aucune définition précise de ce stress ne puisse être donnée, il est cependant démontré que la prolactine dosée après un repos de 20 minutes est significativement plus basse que celle obtenue au temps 0.
 - dans les 48h qui suivent la prise d'un principe actif hyperprolactinémiant.
- Un immunodosage reconnaissant la macroprolactine (*voir chapitre IV page 118*).
- Variabilité inter-laboratoire. Suivant l'immunodosage utilisé et le laboratoire concerné les contrôles de qualité inter-laboratoires montrent que -encore en septembre 2003- la prolactinémie peut varier d'un facteur 3 entre deux laboratoires. Il est donc prudent de vérifier avant toute autre investigation complexe et coûteuse l'existence réelle de l'hyperprolactinémie sur un deuxième prélèvement effectué dans des conditions optimales.

Variations physiologiques (*se reporter au chapitre III page 96*)

Variations pathologiques : hyperprolactinémie

Origines autres que l'adénome à prolactine

- Hypothyroïdie périphérique, insuffisance rénale, syndrome des ovaires polykystiques.
- Certaines affections hypophysaires ou hypothalamiques.

Adénome à prolactine

L'exploration se poursuit alors par :

- les tests dynamiques de stimulation de la fonction prolactine.
- l'étude morphologique de l'hypophyse par IRM.

Variations iatrogènes

C'est la circonstance la plus fréquente. Elle est développée en détail dans le Chapitre III page 98.

b. Exploration dynamique

L'exploration dynamique doit être réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites pour l'exploration statique.

Les tests dynamiques sont en général pratiqués en milieu hospitalier sous surveillance médicale, et parfois couplés à d'autres tests (se référer à la notice d'utilisation et/ou au Vidal de l'année).

Test au Métopropramide ou MCP (Priméran®)

Le métopropramide inhibe le tonus dopaminergique qui freine la sécrétion de prolactine et conduit à une augmentation de la prolactinémie.

- **Protocole**: une injection I.V. de 10mg de Métopropramide (abréviation : MCP). Dosage de la prolactine aux temps 0 et 15min (certains demandent également un temps -15min). Le produit administré est le Priméran®, il est vendu en pharmacie sur prescription médicale.

- **Résultats** : Sujet normal : multiplication par au moins 2 du taux de base. Adénome : en principe, moindre modification par rapport au taux de base.

Test au TRH (Protiréline)

La TRH stimule la synthèse de la Prolactine et de la TSH.

- **Protocole** : une injection IV lente de 250µg de TRH (Stimu-TSH® ou Protiréline DCI). Dosage de la prolactine aux temps 0 et 15min (certains demandent également un temps -15min). Le produit administré est le Stimu-TSH® (Ferring) : le conditionnement est une ampoule de 2mL à 125microg/1mL vendue en pharmacie sur prescription médicale.
- **Résultats** : Sujet normal : multiplication par au moins 2 du taux de base entre la 15^{ème} et la 30^{ème} minute. Adénome : en principe aucune modification par rapport au taux de base.
- **Surveillance** : Effets secondaires : manifestations allergiques. Exceptionnellement risque de nécrose d'un macroadénome.

Test séquentiel au MCP-TRH

- **Protocole** : à 8h du matin, à jeun, 200µg de TRH sont injectés par voie I.V., suivis 60 minutes plus tard d'une injection IV de 10mg de MCP. La prolactine est dosée en base, 20min après la pause du trocart puis 15, 30 et 60 minutes après injection de TRH et de MCP. Le temps 60minutes du TRH est considéré comme la base permettant d'apprécier la réponse au MCP.
 - **Résultats** : ce sont les mêmes que lorsque les deux tests sont réalisés séparément.
- ➔ Il faut cependant noter que ces tests dynamiques ne sont pas toujours aussi discriminants que ce qui vient d'être mentionné (voir Chapitre III page 102).

II. Exploration de la fonction ovarienne

1. Exploration du follicule ovarien

a. Dosage de l'estradiol plasmatique

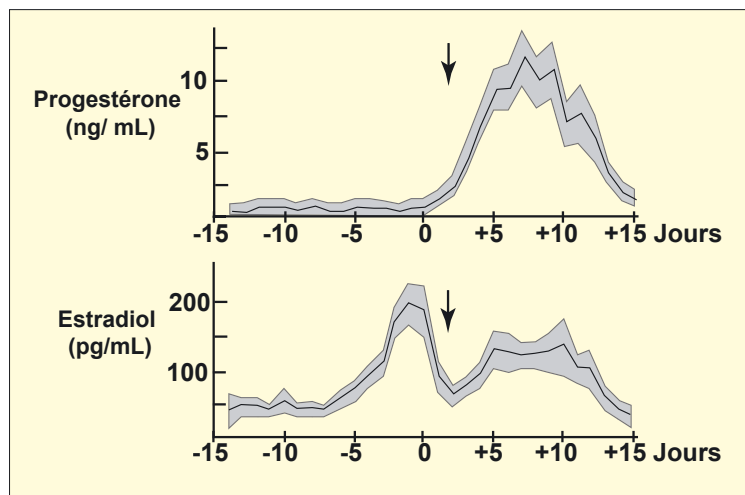
L'estradiol plasmatique est le marqueur de la maturation folliculaire. Sa concentration augmente au cours de la phase folliculaire témoignant de la croissance du follicule dominant (Figure II.5). Chez la femme réglée, pour l'évaluation de la réserve ovarienne, le prélèvement sera effectué entre J2 et J4 du cycle.

Le dosage de l'estradiol à cette période du cycle est délicat et nécessite l'utilisation d'immunodosages sensibles. Dans cette zone de concentration, les résultats peuvent varier d'un facteur 4 d'une méthode à une autre, il est donc impératif de ne les interpréter qu'en fonction des valeurs de référence de l'immunodosage utilisé (cf. chapitre IV page 142).

- **Valeurs physiologiques** : le [tableau II.4](#) résume ces valeurs pour un immunodosage donné. La [figure II.5](#) illustre l'évolution de l'E2 plasmatique au cours du cycle menstruel dosé avec un autre immunodosage.

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de l'estradiol obtenues avec la trousse Estradiol-2 RIA Dia-Sorin Novembre 2002 (Tableau II.4)

	Phase Folliculaire précoce	Pic Pré-ovulatoire	Phase Lutéale	Post Ménopause
E2 (pg/mL)	30 à 50	150 à 450	150 à 230	<25



Evolution des concentrations plasmatiques de l'estradiol et de la progestérone chez la femme au cours du cycle menstruel.

Le trait plein représente la moyenne et la zone grisée \pm s.

J0 représente le jour de la décharge préovulatoire de LH.

La flèche symbolise le moment de l'ovulation (selon Thorneycroft I.H. et al Am. J. Obstet Gynecol 1971 ; 111 : 947) (Figure II.5)

- **Valeurs pathologiques:** une estradiolémie inférieure à 10pg/ml chez une femme non ménopausée signe un arrêt (ou une absence) de toute maturation folliculaire. Elle s'accompagne toujours d'une aménorrhée. L'exploration fonctionnelle de cette aménorrhée doit alors être entreprise (Chapitre III page 73 et 78). Toutefois pour confirmer une carence en estradiol un test aux progestatifs est souvent préféré (se reporter Chapitre II page 62).

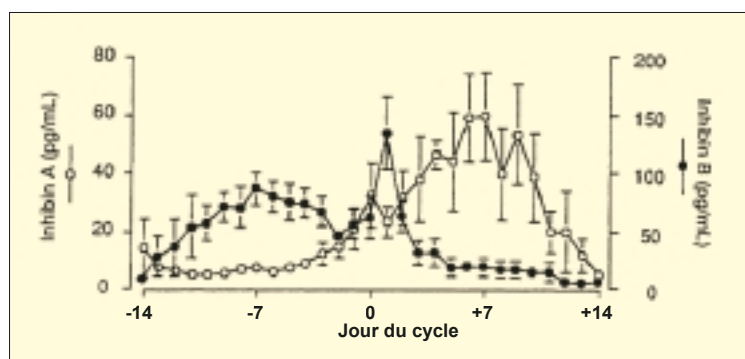
Remarques

- ◆ Le dosage de l'estradiol présente surtout un intérêt dans l'évaluation de la réserve ovarienne (voir page 56) et le suivi des traitements d'induction et de stimulation de l'ovulation.
- ◆ Au cours de la ménopause, l'estrogène circulant dominant est l'estrone (E1) : il est issu de la conversion périphérique de la testostérone. Le rapport E2 /E1 est, au cours de cette période, inférieur à 1.

b. Dosage de l'inhibine B

L'évolution de la concentration plasmatique de l'Inhibine B est décrite figure II.6.

Son dosage est essentiellement prescrit dans le cadre de l'évaluation de la réserve ovarienne. Cette exploration est décrite en détail dans le Chapitre III page 103 «Hypofertilité féminine».



Concentrations plasmatiques (\pm SEM) d'Inhibine A et d'Inhibine B au cours du cycle menstruel. J0 représente le jour de la décharge préovulatoire de LH (d'après Groome J Clin Endocrinol Metab. 1996 Apr ; 81 (4) : 1401-5). (Figure II.6)

c. Dosage de l'A.M.H.

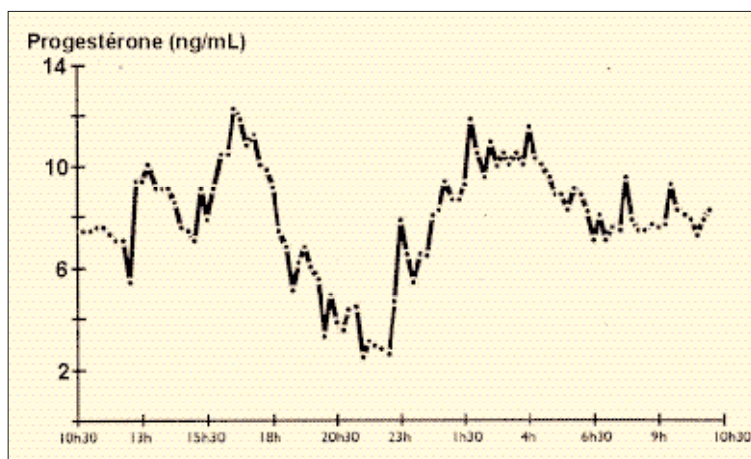
L'intérêt du dosage de l'AMH est en cours d'évaluation.

2. Exploration du corps jaune ovarien

Dosage de l'estradiol et de la progestérone plasmatiques

Le prélèvement, s'il est unique, doit être effectué entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour suivant le décalage thermique. Certains auteurs recommandent 2 ou 3 dosages réalisés à 2 ou 3 jours d'intervalle après le décalage thermique.

La concentration plasmatique de la progestérone est soumise à d'importantes variations pulsatiles et nyctémérales. Ses "pulses" suivent ceux de la LH (figure II.7).



Variations de la Progestérone plasmatique en phase lutéale au cours du nyctémère. Prélèvements effectués toutes les 15 minutes pendant 24h au cours de la phase lutéale (d'après Kottler M.L., Coussieu C. Chronobiology International, 6,3,267-277, 1989). (Figure II.7)

■ Valeurs physiologiques :

Le [tableau II.5](#) résume ces valeurs.

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de l'estradiol et de la progestérone obtenues respectivement avec les trousse Estradiol-2 RIA Dia-Sorin Novembre 2002 et Prog-CTRIA Cis-Bio international Mars 2003. (Tableau II.5)

	Phase Folliculaire précoce	Phase Folliculaire	Phase Lutéale
Progestérone (ng/mL)		0,1 à 1,2	2,5 à 29
Estradiol (pg/mL)	30 à 50		150 à 230

Il est généralement admis qu'une progestérone plasmatique supérieure à 3ng/mL témoigne d'une ovulation. On s'accorde à penser qu'en phase lutéale normale une progestérone doit être supérieure à 10ng/mL et qu'il y a donc insuffisance lutéale si la somme des progestérones des 3^{ème}, 5^{ème} et 7^{ème} jours suivant le décalage thermique est inférieure à 15ng/mL. Toutefois, les informations sur la fonctionnalité du corps jaune sont complétées par la courbe thermique et la biopsie de l'endomètre.

■ Variations pathologiques :

- ◆ Insuffisance lutéale partielle
- ◆ Insuffisance lutéale complète avec niveaux très variable d'estradiol
- ◆ Préménopause : cycle court et phase folliculaire raccourcie

3. Exploration de la réserve ovarienne

On entend par «réserve ovarienne» : le nombre et la capacité fonctionnelle des follicules et des cellules germinales présents à un moment donné dans les deux ovaires.

Cette exploration est entreprise lorsque l'on suspecte un vieillissement ovarien et qu'une assistance médicale à la procréation est envisagée. Cette exploration est décrite en détail dans le Chapitre III page 103 «Hypofertilité féminine».

a. Exploration statique

■ **Protocole** : Cette exploration consiste le plus souvent à doser l'E2, la FSH et l'Inhibine B entre J2 et J4 du cycle. Ce bilan est parfois complété d'une évaluation par échographie de la cohorte folliculaire. Il sera peut-être également complété dans l'avenir par le dosage de l'AMH.

■ **Résultats** :

- Une élévation ponctuelle de l'E2 mais surtout de la FSH témoigne d'une insuffisance ovarienne à minima.
- Une baisse de l'inhibine B confirme le plus souvent ce diagnostic. La crédibilité accordée à l'inhibine B varie selon les auteurs, elle ne peut à elle seule témoigner de la présence ou non d'une cohorte folliculaire fonctionnelle.

b. Exploration dynamique

Cette exploration sera décrite dans le Chapitre III. page 103 «Hypofertilité féminine»

4. Exploration de la fonction androgène

a. Les paramètres biologiques

L'exploration de la fonction androgène est envisagée devant un tableau clinique d'hirsutisme voire de virilisme et/ou de suspicion de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), plus rarement devant un trouble de l'ovulation ou du cycle non expliqué. Le bilan comprend le dosage des hormones stéroïdes androgènes et le plus souvent celui de la SHBG.

Les hormones stéroïdes androgènes

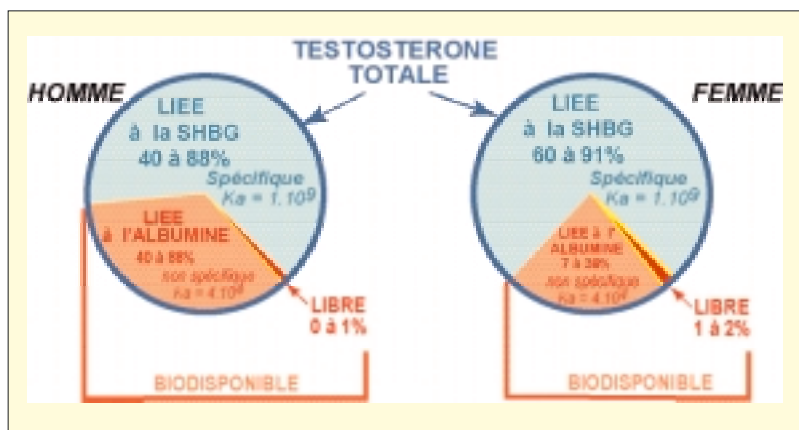
Chez la femme, les androgènes circulants ont plusieurs origines : l'ovaire, la corticosurrénale et la conversion périphérique d'hormones stéroïdes synthétisées par l'ovaire et la corticosurrénale (*chapitre I, tableau I.2. page 27*). La multiplicité de ces origines explique pourquoi, pour déterminer l'origine du dysfonctionnement, il est nécessaire d'évaluer plusieurs paramètres.

- *La Δ 4-androstènedione (D4 ou Δ 4) et la testostérone.* Le stroma ovarien est à l'origine de 50 % de la Δ 4 circulante. Le stroma synthétise également de la testostérone mais seul 15 % de la testostérone plasmatique est d'origine ovarienne, le reste provient essentiellement de la conversion périphérique de la Δ 4, produite par l'ovaire ou par la corticosurrénale.
- *La dihydrotestostérone (DHT)* est produite à partir de la testostérone soit par le follicule pileux, elle est alors métabolisée en grande partie localement en 3α -androstane-3 α -diol, soit par le foie, elle est dans ce cas sécrétée dans la circulation générale. Le 3α -androstane-3 α -diol est ensuite excrété dans les urines sous la forme de glucuronide de 3α -androstane-3 α -diol.

- La DHEA et le S-DHEA sont des androgènes faibles d'origine corticosurrénalienne.
- La 17OH-progestérone. La 17OH-progestérone n'est pas par elle-même un stéroïde androgène mais elle est, dans l'hyperplasie corticosurrénalienne, le témoin d'un «bloc enzymatique» qui provoque une surproduction d'hormones androgènes. Le diagnostic de ce «bloc enzymatique» repose sur le dosage de la 17OH-progestérone plasmatique. La 17OHP est également synthétisée par les cellules de la granulosa lutéinisées. Ainsi, en phase lutéale, la 17OH-progestérone plasmatique a une double origine, ovarienne et corticosurrénalienne. (*L'exploration de l'hyperplasie corticosurrénalienne est reprise en détail dans le Chapitre III page 92*).

La SHBG et les formes circulantes de testostérone

La SHBG lie très fortement la testostérone. De sa concentration plasmatique dépend la biodisponibilité de la testostérone, et donc sa bioactivité et sa clairance métabolique. Il est souvent nécessaire d'interpréter le résultat d'une testostéronémie en fonction de la concentration plasmatique de la SHBG pour évaluer l'effet réellement androgénique de la testostérone circulante (figure II 8).



Répartition des formes libre, biodisponible et totale de la testostérone plasmatique chez l'homme et la femme adulte . (Figure II.8)

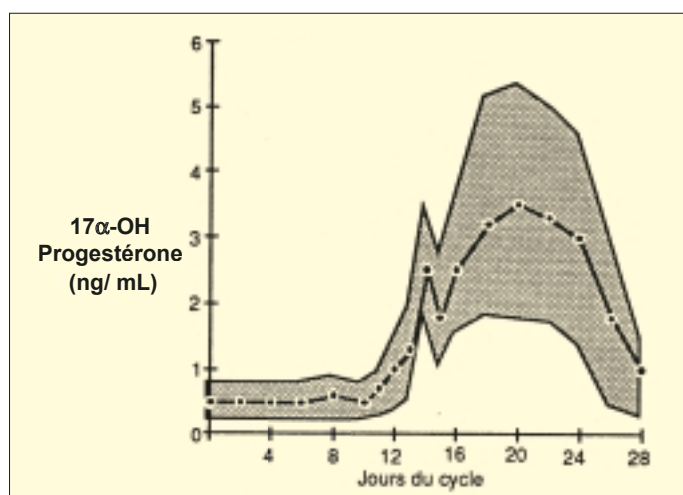
Plusieurs méthodes permettent d'évaluer la fonctionnalité androgénique de la testostérone (cf. chapitre IV).

- *Doser la testostérone «libre»*. Cette technique évalue la testostérone non liée (ni à l'albumine, ni à la SHBG). Elle représente environ 1 % de la testostérone totale.
- *Doser la testostérone «biodisponible»*. Cette technique évalue directement la testostérone non liée à la SHBG
- *Doser la testostérone totale*. La technique permet d'évaluer la testostérone libre + la testostérone liée à l'albumine + la testostérone liée à la SHBG.
- *Doser la SHBG*.
- *Calculer le FAI (Free Androgen Index)* : testostérone totale (nmol/L) / SHBG (nmol/L) x 100.

b. Exploration statique

Prélèvement

- Le prélèvement doit être réalisé en première partie de phase folliculaire. En effet la concentration plasmatique de la $\Delta 4$, de la 17OH-progesterone, et à un moindre degré de la testostérone augmente nettement en période péri-ovulatoire et en phase lutéale (le profil de l'évolution de la concentration plasmatique de la 17OH-progesterone au cours du cycle est présentée (figure II 9). Noter que dès les premières semaines de grossesse, il existe une évolution spécifique de chacune de ces hormones ce qui implique une vigilance particulière si l'on est amené à rechercher l'origine d'un hirsutisme au cours de cette période.
- Le prélèvement doit être effectué à distance de toute prise d'estroprogestatifs et de tout traitement susceptible de modifier le fonctionnement de l'axe gonadotrope (tableau II.2 page 47).
- Le dosage du glucuronide de 3α -androstane diol est réalisé sur les urines de 24h.



Evolution de la concentration plasmatique de la 17 α -OH progesterone chez la femme au cours du cycle menstruel. Le trait plein représente la moyenne et la zone grisée \pm s. (Figure II.9)

Valeurs physiologiques

Hormones androgènes

Les valeurs physiologiques des androgènes en phase folliculaire sont décrites sur le [tableau II. 6](#)

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques des androgènes chez la femme adulte. [1] Laboratoire Pasteur-Cerba Janvier 2004. [2] D'après Wilke TJ et al. Clin Chem 1987, 33(8): 1372-5. (Tableau II.6)

	Trousse	Phase folliculaire	Ménopause confirmée
D4-Androstènedione	RIA Immunotech IM0674 juillet 2003	0,2 à 3,1 ng/mL	0,5 à 2 ng/mL (*)
Testostérone totale	RIA DSL-4000 Mars 2003	0,1 à 0,8 ng/mL	0,1 à 0,6 ng/mL (*)
Testostérone Libre	RIA DSL-4900 Mars 2003	0,4 à 3,2 pg/mL	0,3 à 1,7pg/mL
Testostérone biodisponible	.[1]	<0,15ng/mL	
17 OH Progesterone	RIA BiosourceKIP1409 Octobre2003	0,1 à 1,1 ng/mL	1,0 à 5,2 ng/mL (*)
DHEA	RIA DHEA IM1138Immunotech Juillet 2003	1 à 8 ng/mL	1 à 8 ng/mL (*)
Sulfate de DHEA	RIA Immunotech IM0729 Mai 2003	300-3330 ng/mL	320 à 2040 ng/mL
5 alpha Dihydrotestostérone	RIA Immunotech IM1411 Octobre 2003	60-430 pg/mL	30 à 240 pg/mL
Glucuronide de 3α -androstane diol urinaire	.[1]	<90 microg/24h	
FAI	.[2]	4,5 \pm 4,5	

(*) Valeurs indiquées dans les versions plus anciennes des notices.

SHBG

Les valeurs usuelles de la SHBG sont reportées [tableau II.7](#)

Valeurs usuelles de la concentration plasmatique de la SHBG chez la femme. Technique radio-immunologique SHBG-RIACT Cis-Bio international. (Tableau II.7)

	Phase folliculaire (J2 à J5)	Post ménopause
SHBG (pmol/mL)	18 à 87 (*)	20 à 35

(*) Juin2003

La concentration plasmatique de la SHBG est modulée par de nombreux facteurs dont les principaux sont résumés sur le [tableau II. 8](#).

Modification de la concentration plasmatique de la SHBG. (Tableau II.8)

	SHBG ↗	SHBG ↘
Facteurs Physiologiques	Estrogènes Hormones thyroïdiennes	Androgènes Hormones progestatives Insuline
Circonstances Physiologiques et Pathologiques	Hyperthyroïdie Etat d'hyperestrogénie Grossesse Dénutrition Cirrhose	Hypothyroïdie Etat d'hyperandrogénie Hirsutisme Ovaire polykystique Etat d'hypoestrogénie Ménopause Etat d'hyperinsulinisme Diabète Type 2 Ovaire polykystique Obésité Acromégalie Hyperprolactinémie
Origines iatrogènes	Tamoxifène Contraceptifs EstrogénoThérapie	Danazol Androgènes Corticoïdes

Valeurs pathologiques

Les pathologies développant une hyperandrogénie sont décrites dans le Chapitre III paragraphes consacrés respectivement à l'exploration d'un hirsutisme, des ovaires micropolykystiques et des hyperplasies congénitales des corticosurrénales par déficit enzymatique.

Très schématiquement :

- Une testostérone normale et une $\Delta 4$ normale ou un peu élevée orientent vers un hirsutisme idiopathique dû à une hypersensibilité du follicule pilo-sébacé aux androgènes circulants par augmentation de l'activité 5 alpha-réductase.
- Une testostérone très élevée ($>1,5\text{ng/ml}$) oriente vers :
 - ◆ une suspicion de tumeur ovarienne ou corticosurrénalienne
 - ◆ l'existence d'un "bloc" enzymatique
- Un bilan avec testostérone, $\Delta 4$ et LH élevées, FSH normale oriente vers un syndrome des ovaires polykystiques.

- Un hirsutisme avec une testostérone normale et une SBP diminuée est fréquemment retrouvé dans les hypothyroïdies, l'obésité et l'acromégalie.
- Une 17OH-progesterone augmentée (si le prélèvement a été réalisé en phase folliculaire) doit faire rechercher un «bloc enzymatique».

c. Exploration dynamique

Test au Synacthène® sur la 17OH-progesterone.

Il est pratiqué dans le cadre du bilan étiologique d'un hirsutisme, en particulier lorsqu'il existe des antécédents familiaux d'hirsutisme ou de décès inexpliqué de nouveau-né afin d'effectuer le diagnostic d'un «bloc enzymatique» (*Chapitre III page 92*).

■ Protocole

- Il doit être pratiqué de préférence entre J5 et J8 du cycle spontané, ou après l'induction des règles par un progestatif.
- Posologie: Injection de Synacthène Immédiat® 0,25 mg entre 8 et 10h du matin. Le produit administré est le tétracosactide DCI ou Synacthène®, (anciennement Synacthène Immédiat®): une ampoule à 0,25milligramme / mL délivrée sur prescription médicale en pharmacie.
- Dosage de la 17OH-progesterone plasmatique avant et 1h après l'injection de Synacthène®.

■ Surveillance

Il est en général effectué en milieu hospitalier avec surveillance médicale dans l'heure qui suit l'administration du Synacthène® (se référer à la notice d'utilisation et/ou au Vidal de l'année) .

■ Résultats

(*Se reporter Chapitre III page 93*).

C. ETUDE DE LA GLAIRE CERVICALE

Physiologie

L'imprégnation estrogénique induit l'élaboration par les glandes cervicales d'une glaire limpide, filante et cristallisant en «feuille de fougère» à la chaleur. Dès les premières heures de sécrétion de progestérone, la glaire cervicale coagule puis disparaît.

Apport diagnostique

Il s'agit d'un test clinique. La présence puis la disparition de la glaire cervicale est le témoin d'une ovulation. L'absence de sécrétion estrogénique entraîne une absence ou une diminution de la glaire. Cette exploration est donc utilisée dans le diagnostic différentiel d'une aménorrhée, dans le suivi de certaines inductions d'ovulation (citrate de clomiphène et pompe à GnRH). Elle évalue l'abondance et la filance de la glaire à la pince languette. Il est possible de déterminer le score d'Insler suivant les critères définis sur le [tableau II.9](#). Le score est nul entre 0 et 3, insuffisant entre 4 et 7, bon entre 8 et 10 et excellent entre 11 et 12.

Une manière particulière d'évaluer la qualité de la glaire est le test clinique post coïtal (mobilité des spermatozoïdes dans la glaire) ou le test de pénétration croisé au laboratoire (mobilité d'un sperme témoin dans la glaire à évaluer).

Définition du score d'Insler. ([Tableau II.9](#))

Score	1	2	3
Ouverture du col	Entrouvert	Perméable	Ouvert
Abondance de la glaire	Minime +	Moyenne ++	Fontaine +++
Filance	1 à 4cm	5 à 8cm	>8cm
Cristallisation au microscope	Débutante linéaire	Partielle linéaire et latérale	Complète



D. TEST DE HÜHNER OU POST-COÏTAL

Cette évaluation de la glaire peut se faire également au cours d'un test de Hühner. Ce test se pratique en période préovulatoire immédiate après un rapport datant de 4h à 24h. Il permet d'évaluer, en plus de la qualité de la glaire, le nombre de spermatozoïdes totaux et le nombre de spermatozoïdes bien mobiles.

E. TEST AUX PROGESTATIFS

Test clinique. Dans les cas d'aménorrhée, le test à la progestérone permet une estimation indirecte du niveau d'imprégnation estrogénique de l'endomètre.

Il consiste à administrer un progestatif durant 8 à 10 jours et à surveiller la survenue (test positif) ou non (test négatif) de règles dans les jours suivant l'arrêt du traitement.

Sa positivité atteste d'une certaine sécrétion ovarienne d'œstrogène (estradiol > 50 pg/ml).

F. ECHOGRAPHIE PELVIENNE

Il s'agit le plus souvent d'une échographie par voie endovaginale, transpariétale en cas de virginité. C'est un examen simple et de première intention dans de nombreuses situations cliniques.

- L'échographie pelvienne est prescrite en cas de suspicion de kystes ovariens fonctionnels et endométriosiques, ou de tumeur ovarienne.
- Pour certains auteurs, elle fait partie des paramètres permettant le diagnostic du Syndrome des Oaires Polykystiques (*voir sa description dans le Chapitre III page 87*).
- Pour certains elle fait aussi partie de l'exploration de la réserve ovarienne, en mesurant le nombre total de petits follicules < 6 mm en tout début de phase folliculaire.
- Elle est indispensable au monitoring des inductions de l'ovulation quels qu'ils soient.
- Elle permet également une exploration de l'endomètre, aspect et épaisseur.
- Elle constitue le meilleur examen pour localiser et mesurer les fibromes utérins.
- Elle permet de confirmer une ovulation en visualisant le corps jaune sur l'un ou l'autre ovaire.

G. IRM HYPOPHYSAIRE

Elle peut être effectuée en cas d'élévation du taux circulant de prolactine, d'aménorrhée hypothalamique ou hypophysaire sans cause évidente et de retard pubertaire.

Elle recherche en général un adénome hypophysaire (dont la taille et la localisation sur l'IRM détermineront la prise en charge thérapeutique avec le bilan biologique), une tumeur supra-hypophysaire (le plus souvent un craniopharyngiome d'évolution lente et silencieuse), une infiltration hypophysaire (hypophysite, sarcoïdose...).



Exploration en fonction des situations cliniques

CHAPITRE III

Quelques définitions

Symptômes en rapport avec un "trouble du cycle"

Dysménorrhée

Définition	Règles douloureuses.
Origine	<ul style="list-style-type: none">• Elle peut être primaire : elle est due à des contractions utérines qui, lorsqu'elles dépassent un certain seuil, deviennent douloureuses. Elle est fréquente chez les jeunes filles.• Elle peut être secondaire et plus souvent organique (endométriose, sténose du col avec hémato-colpos, infection du col ...).

Oligoménorrhée

Définition	Diminution de la fréquence et de l'abondance des règles.
------------	--

Spanioménorrhée

Définition	Allongement de l'intervalle qui sépare les règles (cycles de plus de 32 jours)
Origine	<ul style="list-style-type: none">• Soit l'ovulation est tardive et la phase lutéale de durée normale, c'est la phase folliculaire qui est allongée• Soit, ce qui est le plus fréquent, il s'agit d'une dysovulation ou d'une anovulation, plusieurs étiologies sont possibles et doivent être recherchées.

Aménorrhée

Définition	Absence de règles. <ul style="list-style-type: none">• Aménorrhée primaire : la patiente n'a jamais eu de règles.• Aménorrhée secondaire : la patiente n'a plus de règles depuis au moins 3 mois• Aménorrhée primo-secondaire : la patiente n'a jamais eu de règles spontanées mais elles peuvent être déclenchées par le traitement.
Origine	La recherche de l'étiologie de ce syndrome fait l'objet de chapitres spécifiques.

Métrorragie

Définition	Tout saignement organique ou fonctionnel, d'origine utérine donc endométriale, se produisant en dehors des règles. Elles doivent toujours faire l'objet d'une consultation afin de déterminer la cause du saignement.
------------	---

Ménorragie

Définition	Hémorragie d'origine utérine coïncidant avec la période des règles ou règles plus importantes en abondance et/ou durée.
------------	---

Symptômes en rapport avec un "trouble de l'ovulation"

Dysovulation

Définition	Trouble de l'ovulation.
Origine	L'ovulation a lieu mais elle ne s'effectue pas au 14 ^e jour du cycle ou s'effectue de façon anormale. Soit la durée de la phase lutéale est raccourcie, soit l'importance et/ou le niveau de la sécrétion de progestérone est insuffisant : il s'en suit des dysplasies endométriales ou mammaires.

Anovulation

Définition :	Absence d'ovulation.
Origine :	La recherche de l'étiologie de ce syndrome fait l'objet d'un chapitre spécifique. Une anovulation est, dans la plupart des cas, accompagnée d'une aménorrhée mais parfois les cycles sont réguliers.

Autres symptômes

Dyspareunie

Définition	Rapport sexuel douloureux.
------------	----------------------------

Galactorrhée

Définition	Ecoulement de lait par le mamelon en dehors des conditions normales de lactation.
Origine	Hyperprolactinémie ou mécanismes inconnus.

Hyperandrogénie

Définition	Désigne, chez la femme, une hypersécrétion des hormones androgènes (d'origine ovarienne et/ou corticosurrénalienne).
------------	--

Hirsutisme

Définition	Développement excessif de la pilosité corporelle chez la femme, en particulier dans des zones ne comportant habituellement pas de poils.
Origine	Conséquences d'une anomalie de la fonction androgène de l'ovaire ou de la cortico-surrénale.

Virilisme

Définition	Associe à l'hirsutisme, une "masculinisation" morphologique : hypertrophie clitoridienne, hypertrophie musculaire, golfes fronto-temporaux et raucité de la voix.
Origine	Conséquences d'une grave anomalie de la fonction androgène de l'ovaire ou de la cortico-surrénale (souvent d'origine tumorale à rechercher impérativement).

Endométriose

Définition	Développement au delà de la cavité utérine (péritoine et ovaires le plus souvent) de tissus possédant les caractères morphologiques et fonctionnels (hormono-dépendance et saignement) de l'endomètre. Près de la moitié des femmes porteuses d'une endométriose ont des difficultés à concevoir.
------------	---

Hypogonadisme

Définition	Fonctionnement insuffisant des gonades.
Origine	Hypogonadisme hypogonadotrope : le fonctionnement insuffisant des gonades est dû à une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire. Dans ce cas, la concentration plasmatique des hormones hypophysaires (FSH et LH) est normale ou basse. Hypogonadisme hypergonadotrope : atteinte primitive des ovaires qui entraîne, par absence de rétro-contrôle, une augmentation de la concentration plasmatique des hormones hypophysaires, FSH et LH.

A. PUBERTÉ ET SES VARIANTES

Les explorations pour irrégularité du cycle ne doivent être débutées que 5 à 6 ans après la ménarche.

I. Exploration fonctionnelle et morphologique

- Détermination de la maturation osseuse et en particulier la recherche du sésamoïde du pouce
- Echographie pelvienne avec mensuration de l'utérus.
- Dosage de l'estradiol plasmatique : il reste d'un intérêt réduit du fait de ses fluctuations et de son imprécision. Un taux supérieur à 25 ou 30 pg/ml signerait la puberté. On attend beaucoup du dosage de l'activité estradiol par "bioassay".
- Les taux de base de LH et FSH ne sont pas assez précis pour permettre de préciser la puberté. Le test à la LHRH réalisé sur une durée d'une heure permet de "scorer" (comme on score sur le plan clinique) la puberté en 4 stades de I à IV. Le début pubertaire est marqué par un pic de LH supérieur à 5 UI/L avec un rapport LH/FSH supérieur à 1. En France, le dosage des gonadotrophines urinaires reste peu usité.
- Actuellement, certains auteurs insistent sur le dosage de nouveaux marqueurs et en particulier celui de l'inhibine B. Celle-ci s'élevant en fin de période prépubertaire surtout chez le garçon mais aussi de façon plus modérée chez la fille.

II. Les variantes de la puberté normale

1. La puberté précoce

La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille. Il convient de distinguer les pubertés précoces vraies, résultat de l'activation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique des pseudopubertés précoces, résultat de la production inadéquate d'estrogènes, et qui se manifeste par un développement pubertaire dysharmonieux. Il ne faut pas confondre ces cas pathologiques avec les cas plus fréquents de variantes du développement pubertaire telles qu'une adrénarche précoce ou une thélarche précoce que nous détaillerons plus tard.

a. La puberté précoce vraie ou isosexuelle ou centrale.

Le mécanisme qui induit l'activation prématurée de l'axe gonadotrope est dans la plupart des cas inconnu (70% de forme idiopathique chez la fille). Une IRM cérébrale est faite de manière systématique car les pathologies les plus fréquentes sont les tumeurs intracrâniennes (gliome des voies optiques et hamartome hypothalamique), les malformations congénitales, les causes post-infectieuses, etc.

En dehors des examens d'imagerie osseuse qui précisent l'avance de maturation, le test de stimulation des gonadotrophines permet habituellement de confirmer qu'il s'agit bien d'une puberté précoce de type central : rapport LH/FSH supérieur à 1. Le dosage de l'estradiol plasmatique peut être difficile en raison d'une certaine cyclicité et doit être répété.

b. La pseudopuberté précoce

Se reporter au [Tableau III.1](#).

Puberté précoce de la fille. (Tableau III.1)

Pubertés précoces centrales
Idiopathique +++ Tumorale (gliome des voies optiques, hamartome hypothalamique), Irradiations, hydrocéphalie, maladie de Von Recklinhausen
Pubertés précoces périphériques
Isosexuelles par production d'estrogènes Ovaires : syndrome de McCune-Albright, kyste, tumeur Surrénales : corticosurrénales Hétérosexuelles par production d'androgènes. Ovaires : tumeurs sécrétantes Surrénales : Hyperplasie congénitale des surrénales, corticosurrénales.

Selon que les signes pubertaires précoces correspondent ou non au sexe de l'enfant, on distingue les formes isosexuelles et hétérosexuelles.

La pseudopuberté précoce isosexuelle de la fille est la conséquence d'une production anormale d'estrogènes d'origine ovarienne ou surrénalienne. Cette production donne un tableau d'estrogénisation (développement des seins, métrorragies). Les tumeurs s'expriment rarement par des signes d'estrogénisation au premier plan, mais par un syndrome abdomino-pelvien.

La pseudopuberté précoce hétérosexuelle est due à la production anormale d'androgènes d'origine ovarienne ou surrénalienne. Cette production donne un tableau d'hyperandrogénie (développement de la pilosité sexuelle, hirsutisme, augmentation du volume du clitoris). Elle peut venir d'une tumeur ovarienne ou surrénalienne, mais le plus souvent elle est due à une hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive.

Le bilan hormonal basal confirme le tableau clinique : les taux plasmatiques basaux d'estrogènes ou d'androgènes (surrénaux ou gonadiques) sont augmentés sans élévation concomitante de la LH et de la FSH. Le dosage du cortisol et de ses précurseurs recherche une hyperplasie congénitale des surrénales ou une tumeur des surrénales.

2. Variantes de la puberté normale

Elles sont aussi appelées pubertés précoces partielles ou pubertés précoces dissociées. Elles ne correspondent pas à une entité nosologique réelle, mais elles posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les pubertés précoces pathologiques.

a. Développement prématuré isolé des seins.

Il est aussi appelé thélarche prématurée. Son mécanisme n'est pas clair. Il apparaît souvent chez une fille âgée de 3 ans environ. Il n'y a ni développement de la pilosité sexuelle, ni accélération de la vitesse de croissance staturale, ni avance significative de l'âge osseux. Enfin le taux plasmatique d'estradiol est prépubère.

b. Développement prématuré isolé de la pilosité sexuelle.

Il est aussi appelé pubarche prématurée ou adrénarche prématurée. Il correspond à une maturation surrénalienne précoce avec un taux plasmatique élevé de DHA et de son sulfate.

Il s'agit le plus souvent d'une fille âgée de 6 à 8 ans ayant des troubles neurologiques chroniques. Il n'y a ni développement des seins ni autre signe d'hyperandrogénie, ni accélération de la vitesse de croissance staturale, ni avance significative de l'âge osseux. Le taux plasmatique de 17 OH-progestérone et de testostérone sont normaux.

3. Les retards pubertaires

On définit le retard pubertaire comme l'absence de développement mammaire chez une fille de 13 ans ou plus.

a. Le retard constitutionnel de la puberté (retard pubertaire simple).

Chez la fille, l'anamnèse met souvent en évidence un retard pubertaire familial.

Il n'existe pas de dosage ou de test spécifique qui permette de poser à coup sûr le diagnostic de retard constitutionnel de la puberté. Il faut toujours rechercher des signes de malnutrition entrant dans le cadre d'une maladie digestive ou d'une restriction volontaire. Le bilan hormonal basal est peu informatif sauf si le taux d'estradiol montre que la puberté a effectivement commencé, ou lorsque les gonadotrophines sont très augmentées. Le test de stimulation des gonadotrophines ne permet pas toujours de distinguer les cas d'hypogonadisme hypogonadotrope car une réponse faible ou absente de LH peut dans certains cas ne pas avoir de signification.

b. L'hypogonadisme hypogonadotrope

Ce cas relativement peu fréquent doit faire rechercher un déficit congénital : panhypopituitarisme ou déficit hypophysaire multiple, un déficit isolé en gonadotrophines, un syndrome de Kallmann-de Morsier (avec anosmie) ou une cause acquise : tumeur hypothalamo-hypophysaire comme un craniopharyngiome, destruction hypophysaire d'autre origine, hyperprolactinémie (Tableau III.2).

c. L'hypogonadisme hypergonadotrope

L'atteinte primaire des gonades se manifeste à la puberté par une élévation importante des gonadotrophines. Parmi les causes, ce sont les formes congénitales qui prennent le plus d'importance à la puberté en particulier les dysgénésies gonadiques (syndrome de Turner) et ses variantes (Tableau III.2).

Étiologies des retards pubertaires. (Tableau III.2)

Anomalies hypothalamo-hypophysaires (hypogonadisme hypogonadotrope) <i>(Absence d'augmentation de LH et FSH sous LH-RH)</i>	
Congénitales	Insuffisance hypophysaire isolée ou globale
Acquises	Tumeurs : craniopharyngiome, adénome à prolactine Irradiations
Fonctionnelles	Affection chronique décompensée Troubles psychologiques, troubles du comportement alimentaire
Anomalies gonadiques (hypogonadisme hypergonadotrope) <i>Taux plasmatique de LH et FSH élevé</i>	
Congénitales :	Anomalie des chromosomes sexuels (syndrome de Turner, dysgénésie gonadique) Insuffisances ovariennes primitives
Acquises	Chimiothérapie, irradiations, maladies auto-immunes

B. TROUBLES DU CYCLE

La démarche diagnostique visant à définir l'origine d'un trouble du cycle peut être abordée suivant l'algorithme décisionnel présenté sur la [figure III.1](#). Il est fondé sur quelques éléments clés du tableau clinique.

I. Premiers éléments diagnostiques

1. La présence ou non de règles :

- si absence de règles: l'aménorrhée est-elle primaire ou secondaire ?
- si présence de règles : âge d'apparition des premières règles, date des dernières règles, longueur des cycles et leur régularité depuis la puberté.

2. L'examen de la courbe thermique :

Existence et durée du plateau thermique.

3. L'absence de grossesse :

Devant tout retard ou absence de règles il est nécessaire de vérifier que la patiente n'est pas enceinte en effectuant un dosage de l'hCG plasmatique qui doit être inférieur à 5 UI/L.

II. Deuxièmes éléments diagnostiques

L'exploration spécifique de l'origine du trouble du cycle est alors poursuivie en fonction de ces premières données.

1. L'aménorrhée est primaire.

(Se reporter au Chapitre III. page 73. "Aménorrhée primaire").

2. L'aménorrhée est secondaire :

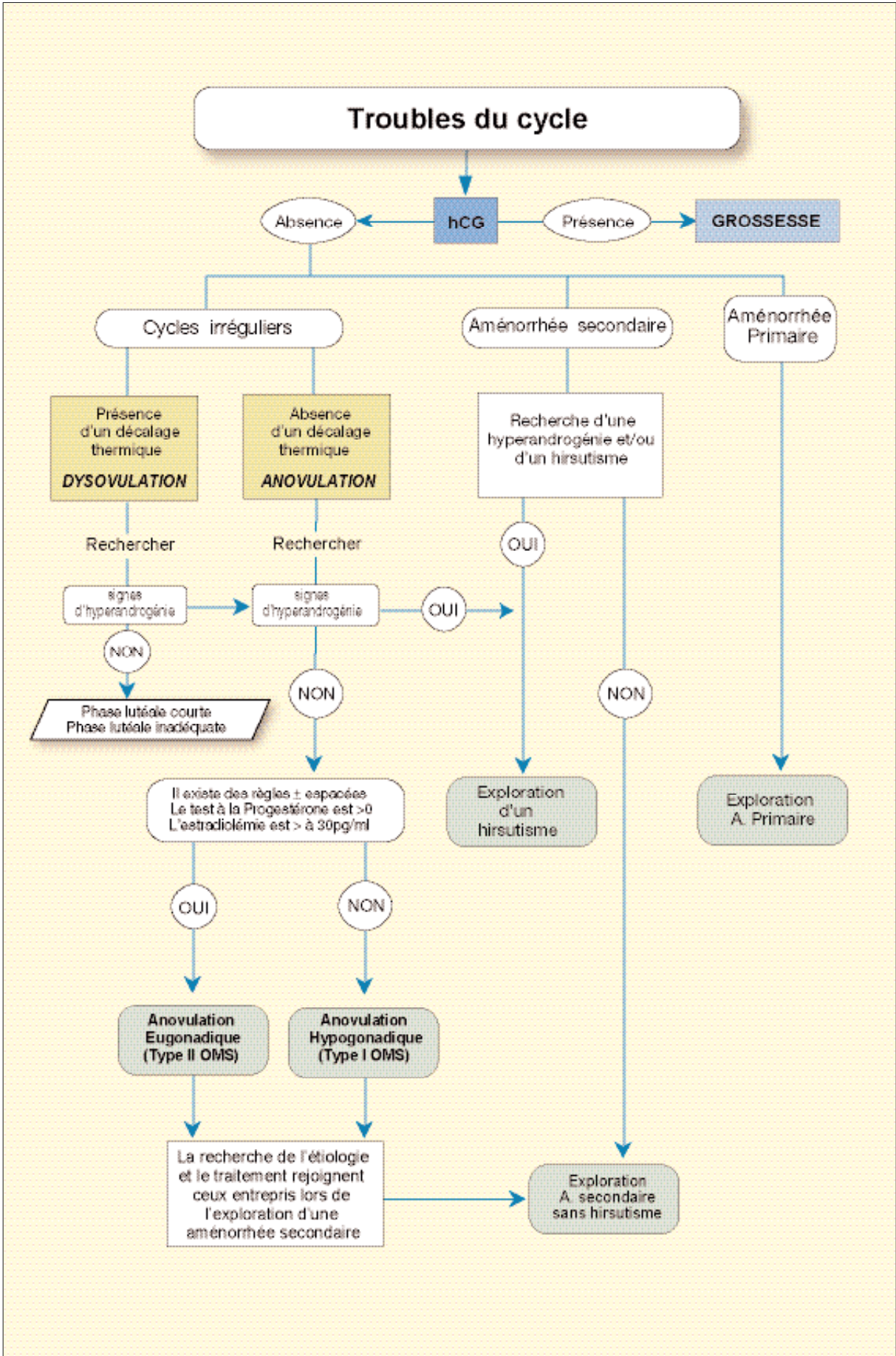
- sans hirsutisme : se reporter au Chapitre III. page 78 "Aménorrhée secondaire sans hirsutisme"
- accompagnée d'un hirsutisme, se reporter au Chapitre III. page 83 "Hirsutisme".

3. Les règles sont irrégulières

a. Il existe un décalage thermique

Le décalage thermique signe la présence de sécrétion de progestérone et donc l'existence de cellules lutéinisées dans l'ovaire.

- la plupart du temps les cellules lutéinisées proviennent du corps jaune formé après l'ovulation à partir des cellules folliculaires. Suivant la capacité fonctionnelle du corps jaune on distingue les phases lutéales courtes et les phases lutéales inadéquates .
- dans des cas plus rares, les cellules folliculaires peuvent se lutéiniser sans qu'il y ait eu ovulation: on parle alors du "LUF syndrome" pour Luteinized Unruptured Follicle.



b. Il n'existe pas de décalage thermique

L'absence de décalage thermique implique l'absence de corps jaune fonctionnel. Dans la plupart des cas il n'y a pas eu d'ovulation.

S'il n'y a jamais d'ovulation :

La patiente est alors en aménorrhée : on rejoint alors l'exploration d'une aménorrhée primaire ou secondaire.

S'il y a des ovulations irrégulières :

La patiente est en oligoménorrhée ou en spanioménorrhée.

- Il faut alors connaître le degré d'imprégnation estrogénique de la patiente. Deux modalités sont offertes :
 - Un test clinique : le test au progestatif (*cf Chapitre II page 56*) : il sera positif s'il existe une imprégnation estrogénique suffisante, et négatif si elle est absente ou trop faible.
 - Un test biologique : le dosage de l'estradiol plasmatique.
- le degré d'imprégnation estrogénique et la réponse au test au Clomid déterminent le type de prise en charge thérapeutique du trouble du cycle.

C. AMÉNORRHÉE PRIMAIRE

I. A partir de quelle âge doit-on parler d'aménorrhée primaire ?

Les premières menstruations arrivent en moyenne, en France, vers l'âge de 12 ans et demi. L'absence d'apparition de caractères sexuels secondaires à 13 ans et/ou une aménorrhée primaire à 15 ans doivent être explorés. Le bilan s'appuie sur un examen clinique précis afin d'éviter la multiplication des examens complémentaires coûteux et parfois inutiles.

II. Les éléments diagnostiques

1. Interrogatoire et examen clinique

Il porte essentiellement sur :

- la recherche dans la famille d'autres individus atteints d'hypogonadisme, de puberté tardive familiale.
- la recherche d'une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique.
- la taille, le poids, l'examen de la courbe de croissance dans le carnet de santé.
- le développement de la pilosité pubienne et axillaire.
- le développement et l'examen des seins.
- l'examen des organes génitaux externes (clitoris, vulve, petites lèvres).
- la vérification de la présence d'une cavité vaginale dont on précise la taille, d'un col et d'un utérus.

2. Bilan complémentaire

- un dosage d'hCG (une adolescente présentant une aménorrhée primaire avec un développement pubertaire normal peut être enceinte).
- l'évaluation de l'âge osseux (radiographie de la main).
- l'échographie pelvienne qui précisera la taille et la position des gonades, l'existence de dérivés mullériens (utérus, trompes), la morphologie utérine et vaginale. A noter que souvent l'échographie par voie transvaginale est impossible du fait de la virginité. Elle peut alors se faire par voie rectale ou être complétée par une IRM pelvienne.
- un premier bilan hormonal (concernant l'axe gonadotrope).
 - dans presque tous le cas : le dosage de FSH, LH et de Prolactine plasmatiques.
 - dans les cas de virilisation évidente ou d'hirsutisme : le dosage des androgènes (testostérone).

Exploration d'une aménorrhée primaire. (Tableau III.3)

Caractères sexuels secondaires	Normaux		Dissociés	Virilisés		Absents ou insuffisamment développés				
	Anomalies utéro-vaginales Courbe T ^o Normale Test Progrest Négatif	Anomalies pondérales		Anomalies utéro-vaginales	Signes de virilisation	Ambiguïté sexuelle....	Présence du sésamoïde du pouce	Absence du sésamoïde du pouce		
Croissance	Normale	Normale ou retardée	Normale			Normale	Nanisme	Retardée		
Hormones	FSH N	FSH N ou	Testo- stérone	FSH N ou, LH Testo.	FSH ↑↑	FSH N ou N	FSH N ou	FSH N ou	FSH N ou	FSH N ou
Causes	Anomalies utéro-vaginales congénitales ou acquises	Dysfonctionnt hypothalamo hypophysaire après début puberté normale Origine psychogène Adénome à Prolactine	Résistance aux androgènes (Testicule féminisant) (caryotype)	Agénésie des c. de Leydig (mutation récepteur LH)	Pseudo-hermaphrodisme masculin par dysgénésie gonadique ou anomalies stéroïdogénèse	Syndrome des Ovaires Résistants aux Gonadotrophines (SORG)	Hypogonadisme Hypogonadotrope	Insuffisance Ovarienne toxique ou auto-immune	Retard pubertaire Tumeurs sellaires ou supra-sellaires Syndrome olfacto-génital (Kallman)	Retard pubertaire Déficit gonadotrope

3. Exploration fonctionnelle et morphologique plus approfondie

Le bilan présenté au paragraphe précédent peut être éventuellement complété par :

- Le dosage de l'estradiol plasmatique, à interpréter avec les taux de FSH et de LH
- Le dosage des androgènes : testostérone, $\Delta 4$ androstènedione
- Un test au Synacthène® sur la 17OH-Progestérone
- Un test à la Gn-RH (ou LH-RH)
- Le caryotype sexuel
- L'IRM hypothalamo-hypophysaire
- L'examen ophtalmologique (champ visuel) et la recherche d'une anosmie
- Dans le cas d'existence d'une gonade masculine non dysgénétique : le dosage de l'hormone antimullérienne (AMH).

III. La stratégie diagnostique

La démarche diagnostique visant à définir l'origine d'une aménorrhée primaire peut être abordée suivant l'algorithme décisionnel présenté sur le [tableau III.3](#).

1. Caractères sexuels secondaires normaux

La FSH est normale ou basse.

Il peut s'agir :

- d'une malformation de l'appareil génital
- d'un dysfonctionnement gonadotrope hypothalamo-hypophysaire : rechercher la présence d'un problème d'ordre psychologique (sentimental, nutritionnel, entraînement sportif excessif...) qui peut à tout moment interrompre le développement du processus pubertaire déjà engagé, "gelant" la puberté à un stade donné.

2. Caractères sexuels dissociés

Il peut s'agir d'un syndrome d'insensibilité aux androgènes (anciennement : testicule féminisant). Ce syndrome se caractérise par la présence d'un génotype masculin 46XY et d'un phénotype féminin. La testostéronémie est de type masculin avec une FSH normale, une LH élevée et une estradiolémie supérieure ou égale à celle de l'homme adulte. La pilosité est absente. Le développement mammaire est de type féminin mais l'utérus est absent et le vagin borgne (cupule vaginale). Ce syndrome est dû à l'absence de récepteurs fonctionnels à la testostérone.

3. Hirsutisme ou Virilisation

Il peut s'agir :

- d'une dystrophie ovarienne avec ovaires multifolliculaires et hyperandrogénie. Elle donne plus souvent une aménorrhée secondaire.
- d'une hyperplasie congénitale de la cortico-surrénale (dûe à un bloc enzymatique en 21hydroxylase ou en 11hydroxylase) : la 17OH-Progestérone est alors $> 10\text{ng/mL}$ après test au Synacthène® (*Chapitre III, page 92*).

- d'une tumeur virilisante ovarienne : la testostéronémie est très élevée (>2ng/mL).
 - d'une tumeur virilisante de la corticosurrénale : le bilan hormonal sera complété par le dosage plasmatique de la S-DHEA et/ou de DHEA. Elle sera très élevée. Il existe une sécrétion exagérée d'hormones stéroïdes portant de manière variable sur les 3 lignées de la corticosurrénale.
- ➡ L'ensemble de ces explorations sont détaillées dans le chapitre III page 83 "Hirsutisme".

4. Caractères sexuels non ou insuffisamment développés

a. Absence du sésamoïde du pouce (âge osseux < 13ans)

Il peut s'agir :

- d'un panhypopituitarisme avec nanisme harmonieux
- d'une dysgénésie
- d'un retard pubertaire simple mais il est impossible, avant un âge osseux de 14 ans, de différencier un retard pubertaire simple, d'un authentique déficit gonadotrope (*se reporter au Chapitre III page 66 "Puberté et ses variantes"*).

b. Présence du sésamoïde du pouce

FSH et LH supérieures à la normale

Les taux d'estradiol et d'inhibine B plasmatique sont effondrés.

Il peut s'agir :

- d'un syndrome de type Turner ou mosaïque. L'aspect morphologique est caractéristique. Il est associé à un retard de croissance, un impubérisme, des ovaires rudimentaires et un caryotype 45X0.
- d'autres dysgénésies gonadiques. La taille est normale et il n'existe pas de syndrome malformatif. Le caryotype est 46XX, 46XY, 45X, 47XXX, en mosaïque. Pseudohermaphrodisme masculin : tous les degrés d'ambiguïté peuvent exister.
- d'une atteinte ovarienne d'origine auto-immune.
 - ovarite auto-immune lymphoplasmocytaire : destruction auto-immune de l'ovaire.
 - polyendocrinopathie auto-immune.
- d'une insuffisance ovarienne primitive d'origine iatrogène, conséquence de chimiothérapie ou de radiothérapie abdomino-pelvienne.
- d'une insuffisance ovarienne primitive par mutation des enzymes de la stéroïdogénèse. Ces cas sont exceptionnels.

Les taux d'estradiol ne sont pas effondrés :

Il peut s'agir :

- d'une mosaïque de Turner, certaines cellules sont 45X0, d'autres 45XX et il existe une petite sécrétion estrogénique.

- d'une insuffisance ovarienne par mutation inactivatrice des récepteurs aux gonadotrophines : il s'agit du Syndrome des Ovaires Résistants aux Gonadotrophines (SORG). Il existe quelques follicules au niveau ovarien, responsables de la sécrétion estrogénique.

FSH basse ou limite inférieure à la normale

Causes hypothalamo-hypophysaires : hypogonadisme hypogonadotrope

Il peut s'agir :

- de tumeurs sellaires ou suprasellaires (y compris les adénomes à prolactine) (diagnostic confirmé par l'imagerie : IRM).
- d'un syndrome olfacto-génital de Kallman de Morsier : anomalie hypothalamique congénitale associant hypogonadisme et anosmie. Le diagnostic est conforté par l'olfactométrie. Le bilan doit faire rechercher une anomalie de la ligne médiane (fentes palatines par exemple) ou des anomalies rénales : 3 gènes sont connus actuellement.
- d'un retard pubertaire simple (*se reporter au Chapitre III "Puberté et ses variantes" page 66*).

Causes endocriniennes

Il peut s'agir :

- d'une dysthyroïdie

IV. Prise en charge thérapeutique

Une aménorrhée primaire doit faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique

- de sa cause si elle est retrouvée et curable
- de la carence hormonale si l'âge est \geq à 18 ans : traitement hormonal estro-progestatif séquentiel induisant des règles. Ce traitement vise à assurer une bonne imprégnation hormonale des tissus cibles, en particulier osseux.

D. AMÉNORRHÉE SECONDAIRE SANS HIRSUTISME

I. A partir de quand doit-on parler d'aménorrhée secondaire ?

On parle d'aménorrhée secondaire chez une femme ayant déjà présenté des menstruations régulières et qui n'a plus de règles depuis 3 mois au moins. Dans certains cas, cette aménorrhée est précédée d'une période d'irrégularité menstruelle.

L'absence de règles au-delà d'un mois après arrêt d'une contraception justifie une enquête étiologique équivalente à celle d'une aménorrhée secondaire.

L'aménorrhée est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause.

Remarque :

Les aménorrhées secondaires sont le plus souvent le résultat d'une pathologie acquise. Mais une anomalie génétique est toujours possible, surtout si l'aménorrhée a été précédée d'une anovulation chronique depuis la puberté. Aussi les étiologies décrites pour les aménorrhées primaires peuvent rejoindre, dans certains cas, celles des aménorrhées secondaires (certaines dysgénésies gonadiques avec mosaïque, certains blocs enzymatiques, les syndromes tumoraux hypothalamo-hypophysaires...).

II. Les éléments diagnostiques

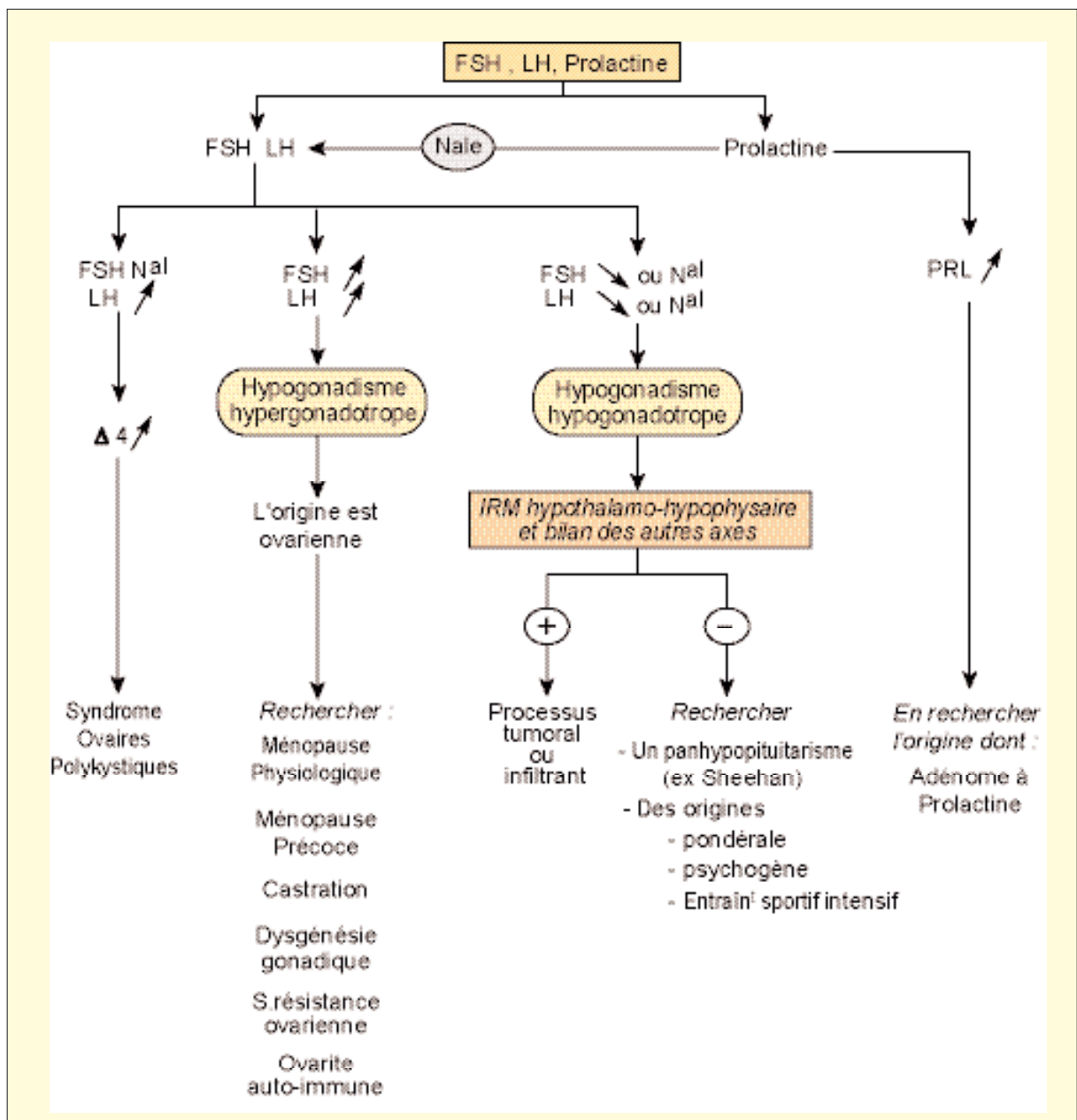
1. Interrogatoire et examen clinique et gynécologique

Ils peuvent orienter très vite le diagnostic dans les cas suivants :

- Aménorrhée d'origine iatrogène (médicaments antidopaminergiques élevant la prolactine, macroprogestatifs entraînant une atrophie de l'endomètre, corticothérapie, chimiothérapie)
- Aménorrhée du post-partum (maladie de Sheehan).
- Aménorrhée secondaire à des gestes traumatiques sur l'utérus (curetage endométrial ou IVG) : recherche de synéchies.
- Présence d'un déséquilibre de la balance nutritionnelle, dénutrition ou trouble du comportement alimentaire.
- Présence d'un hirsutisme. (*se reporter au Chapitre III page 83 "Hirsutisme"*).
- Présence de signes de carence estrogénique : sécheresse de la muqueuse vaginale, dyspareunie, frilosité, baisse de la libido.
- Présence de bouffées de chaleur : préménopause, ménopause physiologique ou précoce.
- Présence d'une galactorrhée. (*se reporter au Chapitre III page 96 "Hyperprolactinémie"*).
- Présence d'une maladie générale (maladie auto-immune, diabète etc.).
- Présence d'une endocrinopathie (hypothyroïdie, hypercorticisme). Le trouble gonadique n'est, dans ces cas-là, qu'une conséquence de la pathologie et non un trouble organique de l'axe gonadotrope.

2. Bilan hormonal complémentaire

- L'éventualité d'une grossesse doit toujours être envisagée. Sur le plan biologique, le dosage de l'hCG plasmatique, par une méthode sensible et fiable, sera prescrit.
- Si l'aménorrhée n'est pas gravidique ou liée à une anomalie utérovaginale acquise, un bilan biologique de première intention est prescrit :
 - Il a pour but de déterminer si l'anomalie est :
 - ◆ d'origine hypothalamo-hypophysaire
 - ◆ d'origine ovarienne
 - Il est fondé sur le dosage de la FSH, de la LH, de la prolactine et de l'estradiol. La valeur de l'estradiolémie permet d'évaluer, avec le test aux progestatifs, le degré d'imprégnation estrogénique. Ce dosage n'est pas prescrit systématiquement.



Aménorrhée secondaire non gravidique sans hirsutisme. (Figure III.2)

III. Stratégie diagnostique

La démarche diagnostique visant à définir l'origine d'une aménorrhée secondaire non gravidique peut être fondée sur un algorithme décisionnel à point de départ biologique. Il est présenté sur la [figure III.2](#).

1. La prolactine est augmentée

Se rapporter au Chapitre III. page 96 "Hyperprolactinémie".

2. La FSH et la LH sont augmentées :

L'aménorrhée est due à un dysfonctionnement ovarien :

Il peut s'agir :

- d'une ménopause (physiologique ou précoce). (se rapporter au Chapitre III page 110. "Ménopause").
- d'une castration (chirurgicale, irradiation, radiothérapie, chimiothérapie).
- d'une ovarite auto-immune (déjà décrite dans le cadre d'une aménorrhée primaire mais plus fréquente dans celui d'une aménorrhée secondaire).
- d'une dysgénésie gonadique (déjà décrite dans le cadre d'une aménorrhée primaire).

3. La FSH et la LH sont normales/basses ou basses :

L'aménorrhée est due à un dysfonctionnement gonadotrope d'origine haute.

Il peut s'agir :

a. D'une atteinte hypothalamique ou supra - hypothalamique

L'hypothalamus est incapable de libérer la GnRH de manière pulsatile avec une fréquence et une amplitude compatibles avec une folliculogénèse normale.

Atteinte organique :

Processus tumoral (crâniopharyngiome), ou infiltrant (sarcoïdose, histocytose), d'une hémochromatose, de séquelles de méningite.

Le diagnostic est posé sur l'IRM hypothalamo-hypophysaire.

Atteinte congénitale :

Révélation tardive d'un syndrome de Kallmann de Morsier (déjà décrit dans le cadre d'une aménorrhée primaire) ou apparenté.

Atteinte fonctionnelle

C'est le cas le plus fréquent :

- Elle est souvent d'origine psychogène (trouble affectif, stress...)
- Elle apparaîtra dans tous les cas où la balance nutritionnelle n'est plus respectée : perte de poids (le cas extrême étant celui de l'anorexie mentale) ou entraînement sportif intense.
- Elle conduit à long terme à une carence estrogénique avec ses conséquences sur la minéralisation osseuse, la trophicité vaginale et la libido. Elle doit donc faire l'objet d'un traitement substitutif hormonal en attendant le rétablissement spontané des cycles.

b. D'une atteinte hypophysaire

Il peut s'agir :

- d'un syndrome de Sheehan : panhypopituitarisme dû à une nécrose hypophysaire partielle ou complète au cours d'un accouchement hémorragique avec collapsus vasculaire.
- d'une hypophysite auto-immune
- d'un processus tumoral (le plus souvent un macroadénome hypophysaire). Se reporter au paragraphe suivant où sont décrits les différents type d'adénomes gonadotropes .

4. La FSH élevée et la LH est normale

Il peut s'agir : d'un adénome gonadotrope.

- Souvent décelé par l'IRM sur des signes d'appel comme une atteinte du champ visuel ou des céphalées. Plus rarement, des métrorragies.
- Avant la ménopause, seules 22 % des femmes présentant un adénome gonadotrope ont une FSH élevée et une LH qui ne l'est pas. Dans les autres cas, l'adénome est dit "silencieux" et n'est identifiable que par des techniques d'immunocytochimie sur la pièce opératoire. Le dosage de la sous-unité α libre circulante peut orienter le diagnostic (*se reporter au chapitre II page 48*).
- Ce processus tumoral peut être associé à une hyperprolactinémie. La déconnexion hypothalamo-hypophysaire engendrée par la tumeur est responsable d'une interruption du tonus inhibiteur dopaminergique sur la sécrétion de prolactine. L'hyperprolactinémie est en général modérée (autour de 50ng/mL) et discordante avec le volume de l'adénome (*se reporter au Chapitre III page 96*).

5. La LH est élevée, la FSH normale

Il faut suspecter :

un ovaire micropolykystique ou dystrophie ovarienne. (*se reporter au Chapitre III page 87 "Syndrome des ovaires polykystiques"*).

IV. Prise en charge thérapeutique

- ◆ de la cause quand c'est possible.
- ◆ fonction de la demande de la patiente (induction d'ovulation si désir de grossesse notamment).
- ◆ traitement hormonal substitutif en cas d'aménorrhée de plus de 6 mois.

CAS PARTICULIER DES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Troubles endocriniens dans l'anorexie mentale

Le diagnostic d'anorexie mentale repose sur la clinique, l'anamnèse et les entretiens. Si les examens complémentaires sont inutiles au diagnostic, certains sont nécessaires pour évaluer le retentissement physique de l'amaigrissement. Ces examens sont la NFS, le ionogramme sanguin complet, la VS et la CRP.

Aucun bilan endocrinien n'est nécessaire car ses résultats sont connus d'avance et n'influencent en rien la prise en charge thérapeutique.

On observerait :

- Fonction thyroïdienne : euthyroïdie clinique, avec T4 et TSH normales et abaissement de T3.
- Fonction corticotrope : pas d'anomalie clinique, cortisolémie et cortisol libre urinaire augmentés, disparition du rythme circadien du cortisol, ACTH normal.
- Fonction gonadotrope : dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, régression à un stade pré-pubertaire avec hypo-estrogénie, perte du rétrocontrôle positif, disparition des pics spontanés de LH, diminution de LH et FSH sériques, prolactinémie normale ou légèrement élevée, réceptivité ovarienne normale.
- Fonction somatotrope : taux basal d'hormone de croissance souvent augmenté, secondairement au jeûne glucidique.
- Autres : œdèmes, avec augmentation de l'aldostérone, de l'hormone antidiurétique.



E. HIRSUTISME

I. A partir de quand doit-on parler d'hirsutisme ?

L'hirsutisme se définit sur des critères cliniques quantifiés par le score de Ferriman. Il peut avoir des origines variées dont l'une, particulièrement sévère mais peu fréquente, est corticosurrénalienne. Cette pathologie corticosurrénalienne ne sera pas abordée en détail dans ce document.

II. Les éléments diagnostiques

1. Interrogatoire et examen clinique

Il sera centré sur :

- L'ampleur de l'hirsutisme, date de son apparition, rapidité de son développement, signes de virilisme.
- La recherche de signes de virilisation associés.
- La recherche d'une pathologie associée : obésité, hyperinsulinisme, acromégalie, hypothyroïdie, signes d'hypercorticisme.
- Les troubles du cycle, spanioménorrhée ou aménorrhée primaire ou secondaire.

2. Bilan hormonal

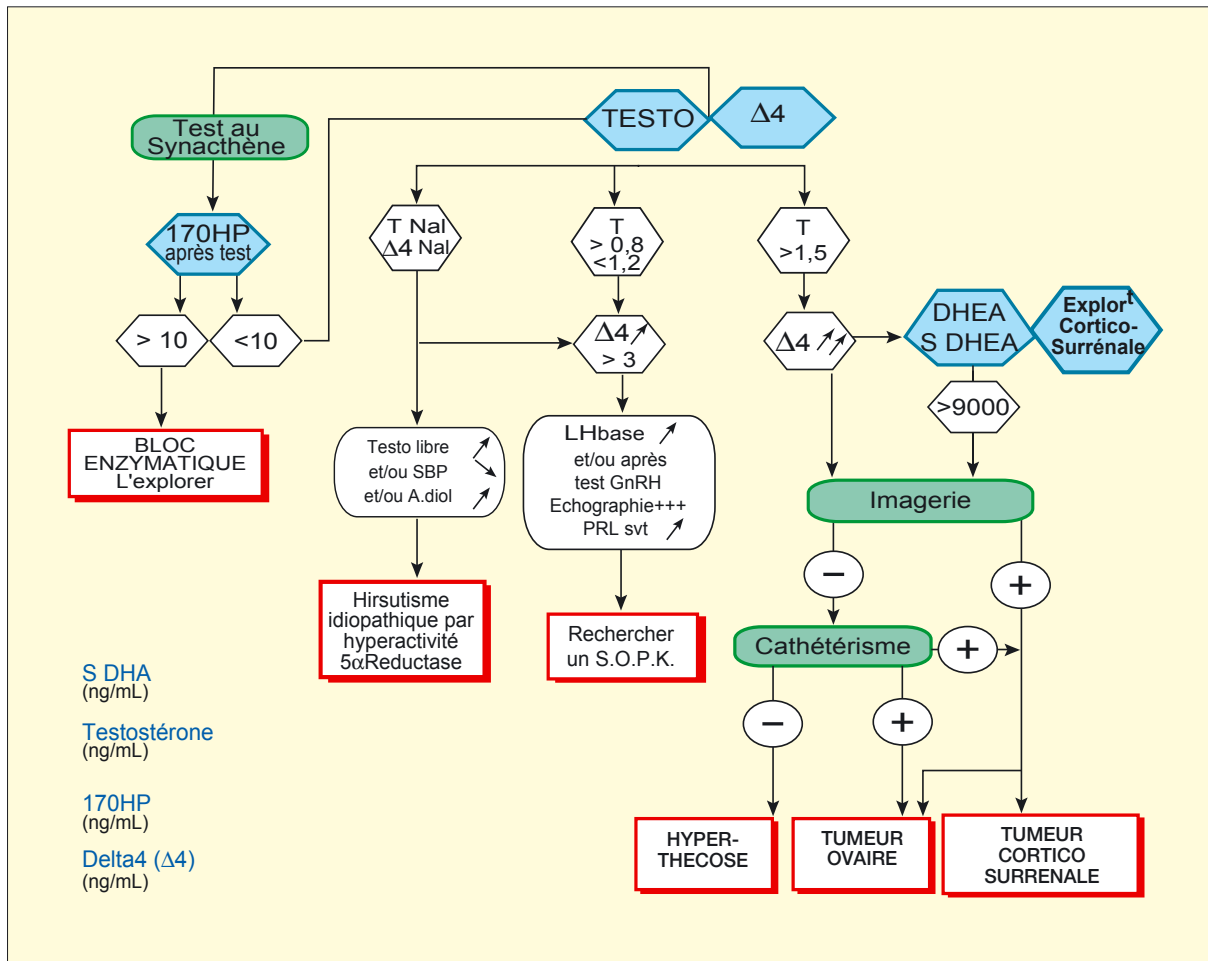
Il est souvent la clé du diagnostic différentiel et est fondé sur des dosages hormonaux délicats et souvent réservés à des laboratoires spécialisés. Le bilan de première intention comprend le plus souvent : la testostérone, la Δ^4 -androstènedione, la 17OH-progesterone avant et après Synacthène® et la S-DHEA et/ou la DHEA plasmatiques. Le dosage de la SHBG y est souvent associé.

Devant une S-DHEA et/ou une DHEA élevée, devant des signes d'hypercorticisme une recherche de Cushing sera effectuée par un dosage de la cortisolurie et la cortisolémie à 8h et à 16h ou mieux par un freinage minute ou un freinage minuit : 1 mg de Dexaméthasone, à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8h le lendemain.

➡ chez une patiente sous contraceptif, seul le cortisol urinaire permet une exploration de la fonction corticosurrénalienne : la cortisolémie étant modifiée par élévation de la concentration plasmatique de la transcortine.

III. Stratégie diagnostique

La démarche diagnostique visant à définir l'origine d'un hirsutisme peut être abordée à partir d'un algorithme décisionnel fondé sur le bilan biologique. Il est présenté sur la [Figure III.3](#).



Exploration d'un hirsutisme sans signe patent d'hypercorticisme. (Figure III.3)

1. La testostérone est normale

Il peut s'agir :

- d'une hyperandrogénie par hyperactivité de la 5α réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone, hormone ayant une plus forte affinité pour le récepteur aux androgènes.
 - L'hirsutisme sera à évolution lente et progressive.
 - Il existe une augmentation de l'élimination urinaire du 3α-androstanediol
 - Il est très fréquent : hirsutisme dit "idiopathique" ou "méditerranéen" sans hyperandrogénie circulante.
- d'un hirsutisme iatrogène : anabolisants...

2. La testostérone est augmentée (0,8 à 1,2 ng/mL)

Il peut s'agir :

- D'une dystrophie ovarienne (SOPK). (Se reporter au Chapitre III page 87 "Syndrome des ovaires polykystiques").

- Brièvement, le bilan hormonal montre le plus souvent une élévation de la $\Delta 4$ androstènedione, du rapport LH/FSH et de la prolactine. L'échographie montre deux gros ovaires (>10mL) porteurs de nombreux petits follicules (>12) situés en couronne à la périphérie (figure III 5). Une hypertrophie du stroma est souvent décrite mais n'est pas un critère diagnostique.
- Cette pathologie est fréquente : c'est une cause majeure d'anovulation.

3. La testostérone est très élevée (> à 1,5 ng/mL)

Elle est souvent accompagnée de signes de virilisation.

a. Apparition récente et brutale de signes de virilisation.

Ce sont des signes en faveur d'une origine tumorale :

Il peut s'agir :

d'une tumeur surrénalienne.

Les marqueurs spécifiques de la cortico-surrénale seront alors élevés : S-DHEA, DHEA, 17OHP. Cette hypersécrétion "panachée" concerne toutes les lignées de la stéroïdogénèse : les androgènes, les corticoïdes, les minéralocorticoïdes et leur précurseurs (présence possible d'une HTA).

Une fois évoqué, le diagnostic sera confirmé par un scanner des surrénales.

d'une tumeur ou d'une hyperthécose ovarienne.

- L'hyperthécose ovarienne est rare, elle est due à une hyperplasie bilatérale du stroma ovarien responsable d'une sécrétion d'androgènes aboutissant à des concentrations plasmatiques extrêmement élevées.
- Dans les tumeurs ovariennes comme dans l'hyperthécose ovarienne, il n'y aura pas d'augmentation franche de la S-DHEA et/ou de la DHEA, la $\Delta 4$ androstènedione sera toujours augmentée.
- Les tumeurs ovariennes sont parfois difficiles à détecter par l'imagerie.
- Le diagnostic différentiel sera apporté par la réalisation d'un cathétérisme étagé des veines ovariennes et surrénaliennes à partir d'un cathéter monté dans les veines fémorales. Ce cathétérisme doit être réalisé par un praticien expérimenté. La présence d'un gradient de concentration hormonale supérieur ou égal à 10 confirme le diagnostic de tumeur et permet le plus souvent sa localisation. L'absence de gradient oriente vers une hyperthécose ovarienne bilatérale.

b. Développement lent de l'hirsutisme

Un développement lent de l'hirsutisme et l'apparition parfois tardive de ces signes, orientent plutôt vers la recherche d'un bloc enzymatique. Ce sont des blocs à révélation tardive. Le bloc complet est diagnostiqué à la naissance devant une ambiguïté sexuelle et dans 30 % des cas devant un syndrome de perte de sel.

Il peut s'agir :

D'un bloc enzymatique en 21 hydroxylase.

(Se reporter au Chapitre III page 92 "Hyperplasie de surrénales par déficit enzymatique").

- Brièvement : il représente 3 à 5% des femmes explorées pour un hirsutisme.
- Les formes de bloc en 21hydroxylase révélées par un hirsutisme sont partielles. Il existe des formes complètes avec insuffisance surrénale néonatale. Il existe en France un dépistage néonatal systématique.
- Classiquement, il provoque une baisse modérée de la cortisolémie, une augmentation de la 17OHP, explosive > 10 ng/mL après Synacthène®, une augmentation de la Δ 4androstènedione et de la testostérone. Ce diagnostic n'est formel que par un test au Synacthène® sur la 17OHP. *(Le protocole du test au Synacthène® est développé dans le Chapitre II page 60).*

D'autres blocs enzymatiques (11 hydroxylase et 3bêtahydroxydeshydrogénase)

Ce sont des blocs à révélation tardive (H.T.A). Ils sont plus rares.

4. La cortisolurie est élevée

Il peut s'agir :

d'une pathologie corticosurrénalienne. L'exploration entreprise correspond à la recherche d'un syndrome ou d'une maladie de Cushing.

IV. Prise en charge thérapeutique

Le traitement dépend :

- de la cause de l'hirsutisme
- de la demande de la patiente
- de l'intensité de l'hirsutisme

Le traitement de la cause concerne essentiellement les causes tumorales.

Le traitement symptomatique de l'hirsutisme comporte en général de l'acétate de cyprotérone (Androcur, 50 mg/j pendant 20 jours) et du 17 β -estradiol à visée substitutive (2mg/j les mêmes jours que l'Androcur®). A noter que ce traitement est aussi contraceptif. Des effets notables sur la pilosité ne sont en général pas notés avant 6 mois de traitement.

Enfin la prise en charge d'un désir de grossesse dépend de la cause de l'hirsutisme : il s'agit en général d'une induction d'ovulation par acétate de chlomiphène ou FSH recombinante.

En cas de bloc enzymatique l'hydrocortisone est prescrite en première intention.

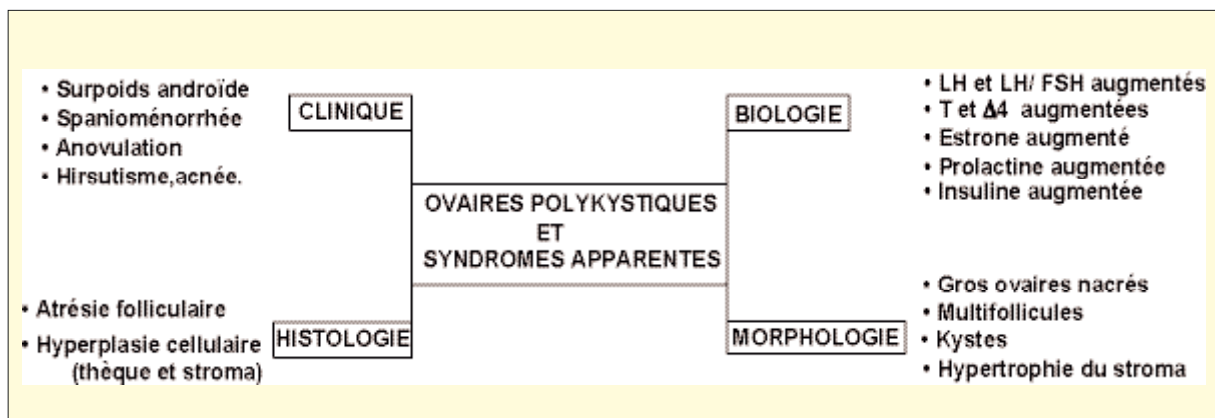
F. SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES ET DYSTROPHIES OVARIENNES

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) associe une oligo-anovulation avec irrégularités menstruelles, une hyper-androgénie et des ovaires multifolliculaires à l'échographie. Ce syndrome peut prendre de multiples aspects cliniques et biologiques. Les causes sont encore imprécises : anomalie primitive d'origine ovarienne, insulino-résistance sont le plus souvent évoquées.

Ce syndrome est considéré aujourd'hui comme la plus fréquente des endocrinopathies de la jeune femme en période d'activité génitale. Sa prévalence est de l'ordre de 5 à 20%.

I. Les éléments diagnostiques

Ils ont représentés sur la [figure III.4](#).



Anomalies rencontrées dans le syndrome des ovaires polykystiques

Adapté de : *Endocrinologie, Bringer et al. Editions Sauramps médical 1992, p156.* ([Figure III.4](#))

En 2003, le consensus ESHRE : ASRM de Rotterdam a retenu comme critères diagnostiques les critères figurant en souligné dans les paragraphes suivants :

1. Interrogatoire et examen clinique

Ils devront rechercher l'existence :

- D'une infertilité
- De troubles du cycle : cycles irréguliers, spanioménorrhée (souvent depuis la puberté, donc primaire) voire d'une aménorrhée secondaire. Mais des cycles ovulatoires avec courbe ménothermique biphasique peuvent être observés dans 10 à 15% des cas. L'allongement des cycles se fait alors exclusivement aux dépens de la phase folliculaire.
- D'un hirsutisme à début pubertaire ; peu évolutif et d'intensité variable, souvent associé à une acné avec séborrhée (mais ces dernières peuvent exister isolément). Des signes de virilisation

(hypertrophie clitoridienne ou musculaire notamment) peuvent exister exceptionnellement (0 à 28 % des cas pour des études relativement anciennes) . Hyperandrogénie clinique.

- D'une obésité ou d'un surpoids, le plus souvent à prédominance androïde (tronculaire). L'obésité est présente dans un nombre variable de cas, en fonction des études entre 20 et > 50 % des cas.

2. Echographie pelvienne

Elle permettra de mettre en évidence (figure III.5) :

- De gros ovaires augmentés en taille et en volume ($\geq 10\text{mL}$).
- Plus de 10 follicules de moins de 5mm de diamètre disposés à la périphérie de chaque ovaire (> 12 follicules de 2 à 12mm).
- Une hypertrophie et une hyperéchogénéité du stroma central.
- Sa normalité n'élimine pas le diagnostic. Entre 15 et 20% des femmes, en activité génitale et sans anomalie clinique ou endocrine, peuvent avoir des ovaires multifolliculaires à l'échographie.



Syndrome des ovaires micropolykystiques : ovaire augmenté de taille (9 cm²), un peu globuleux, présentant de nombreuses (> 10) formations liquidiennes périphériques de petite taille (< 5 mm) et un stroma hypertrophié et hyperéchogène. Source: Edicarf.

(Figure III.5)

3. Bilan hormonal

Il devra explorer

a. L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

- $\Delta 4$ androstènedione élevée (souvent supérieure à 3ng/mL).
- Testostérone augmentée (comprise entre 0,8 et 1,2ng/mL).
- FAI augmenté (Free Androgen Index : testostérone totale (nmol/L)/SHBG (nmol/L)x 100).
- LH augmentée dans 45 à 80% des cas. Il existe une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses qui peuvent être quantifiés par l'étude de la pulsatilité de la LH. Cette exploration nécessite de réaliser des prélèvements sanguins toutes les 10 minutes pendant au moins 8h.
- FSH normale.

- Rapport LH/FSH augmenté \geq à 2.
- Estradiol : sa concentration paraît normale ou un peu augmentée pour une phase folliculaire précoce, par contre elle est stable au cours du cycle. Le test aux progestatifs est toujours positif et d'une grande aide au diagnostic différentiel.
- Estrone augmenté. Il est issu de la conversion périphérique de la Δ 4androstènedione (dans le tissu adipeux essentiellement). Il n'est pas dosé en général.
- Rapport E1/E2 $>$ à 1
- Si un test à la LH-RH est pratiqué il peut montrer une réponse explosive en LH (plus de 60UI/L) et une réponse normale en FSH. Ce test n'est en principe pas utile au diagnostic d'un SOPK.

b. L'axe corticotrope

- La S-DHEA est élevée dans 20 à 50% des cas.
- Les rythmes circadiens du cortisol et de l'ACTH sont normaux.
- La 17OH-Progestérone est parfois élevée, mais n'atteindra pas après test au Synacthène, les valeurs obtenues dans un bloc enzymatique (elle restera $<$ 10 ng/ml).

c. L'axe lactotrope

- La prolactine est modérément élevée, dans 25% des cas.

d. La glycorégulation

- Une hyperinsulinémie avec insulino-résistance est fréquemment retrouvée chez les patientes en surpoids ou obèses et même chez les SOPK sans surpoids. Elle n'est cependant pas un critère diagnostique. Un acanthosis nigricans est parfois associé. Les dosages d'insulinémie et de glycémie à jeun (GAJ) sont parfois demandés. Un rapport Glycémie à jeun / Insuline \leq 4.5 signe l'insulino-résistance.
- Ces anomalies doivent faire orienter la patiente vers une prise en charge spécifique "risque vasculaire".

II. Stratégie diagnostique

Le tableau clinico-biologique est extrêmement variable.

Cette variabilité rend le diagnostic parfois difficile, le plus souvent le tableau clinique est dissocié.

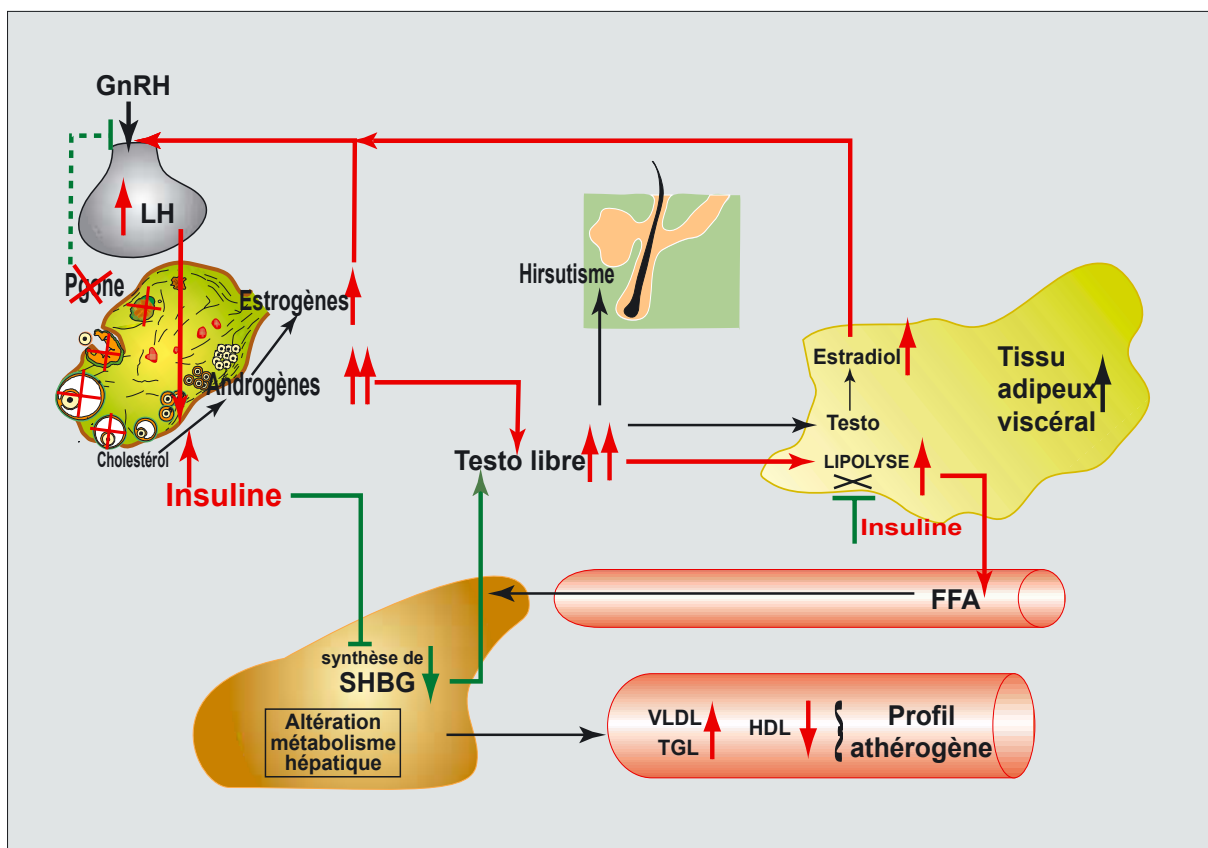
Très rares sont les cas où tous les éléments clinico-biologiques cités ci-dessus sont présents. Les formes paucisymptomatiques et dissociées de SOPK sont très fréquentes pouvant se limiter à une anovulation chronique sans hyperandrogénie clinique ou biologique évidente.

III. La pathogénèse

La pathogénèse de ce syndrome reste débattue. La complexité et la variété de l'expression clinique et biologique du Syndrome des ovaires polykystiques indique qu'il n'existe sans doute pas une origine unique au dysfonctionnement endocrinien mais une association de perturbations métaboliques interagissant entre elles.

La **figure III.6** peut servir de guide pour tenter de comprendre le lien entre les manifestations clinico-biologiques de ce syndrome.

- La manifestation clinique la plus fréquente du SOPK est l'anovulation et l'hyperandrogénie. L'hyperandrogénisme intraovarien, entretenu par les valeurs presque constamment élevées de LH expliquerait le défaut de maturation folliculaire.
- Le défaut de maturation folliculaire provoque l'anovulation, l'absence de corps jaune et donc une hyperestrogénie relative permanente, non compensée par la sécrétion progestative. Le rétro-contrôle négatif de la progestérone sur la libération pulsatile de Gn-RH est donc aboli, induisant une hyper pulsatilité de la Gn-RH responsable d'un taux insuffisant de FSH (qui concourt à l'arrêt de la maturation folliculaire) et une augmentation de la LH (qui accentue l'hyperandrogénie).
- La présence d'une obésité conduit per se à une surproduction d'estrogènes par aromatisation périphérique des androgènes. Cette hyperestrogénie permanente renforce la dysrégulation de la pulsatilité du Gn-RH déjà évoquée précédemment.
- La présence d'un hyperinsulinisme avec résistance à l'insuline au niveau des tissu adipeux et musculaire mais pas au niveau ovarien est fréquente, surtout chez les obèses. Cet hyperinsulinisme renforce le dysfonctionnement ovarien déjà décrit :
 - ◆ L'hyperinsulinisme conduit à une élévation de l'IGF-1 et une diminution de l'IGFBP-1 intra-ovarien, augmente ainsi l'hyperandrogénie intra-ovarienne et contribue à l'arrêt de la maturation folliculaire.



Représentation schématique des modifications métaboliques observées au cours du syndrome des ovaires polykystiques. (Figure III.6)

- ◆ L'hyperinsulinisme freine au niveau hépatique la synthèse de la SHBG augmentant donc l'index de testostérone libre (FAI). Il contribue ainsi à accroître l'hyperandrogénie périphérique avec ses conséquences sur l'hirsutisme.
- ◆ L'insulinorésistance entraîne une diminution du cholestérol HDL chez les patientes sans surpoids avec élévation des triglycéridesVLDL et des acides gras libres augmentant ainsi le risque cardiovasculaire.

IV. Prise en charge thérapeutique

Le traitement sera adapté en fonction de la demande principale de la patiente.

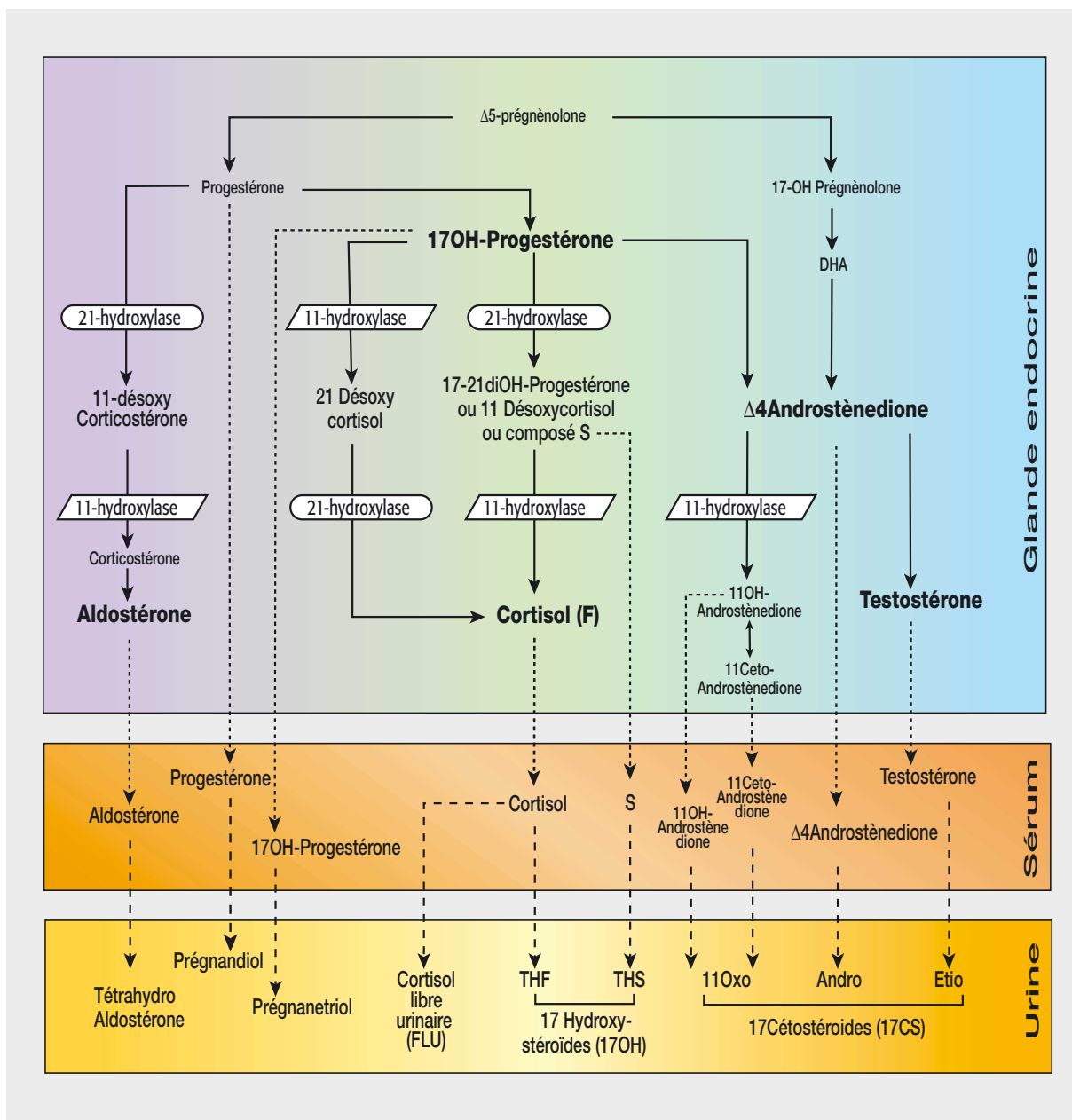
- Une obésité requiert une prise en charge nutritionnelle et diététique, une reprise de l'exercice physique, et parfois une psychothérapie de soutien. Il n'est pas rare qu'une réduction minimale du poids suffise à la régularisation des cycles menstruels.
- En présence d'un hirsutisme, un traitement pourra associer mesures cosmétiques et prise d'acétate de cyprotérone au long cours. La combinaison d'estrogènes (17 β -estradiol) et d'acétate de cyprotérone assure une contraception efficace et bien tolérée. Quel que soit l'antiandrogène utilisé, aucun effet remarquable sur la pilosité ne devrait être espéré avant 9 mois de traitement.
- Les problèmes de dysovulation et de stérilité imposent généralement le recours à des composés qui stimuleront directement ou indirectement la croissance folliculaire ovarienne, tels le citrate de clomiphène, les gonadotrophines recombinantes, et les agonistes de la GnRH. L'indication privilégiée dans le SOPK reste l'induction d'ovulation par le citrate de clomiphène.
- En cas de résistance marquée à l'insuline un traitement par insulino-sensibilisant (par ex. la metformine) peut être envisagé.

G. HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES PAR DÉFICIT ENZYMATIQUE

Les déficits enzymatiques surrénaliens les plus courants sont le déficit en 21-hydroxylase et le déficit en 11-hydroxylase.

La synthèse des hormones stéroïdes concernées par ces déficits est présentée sur la [figure III.7](#).

Lorsque ces déficits sont complets ou sévères, ils sont suspectés dès la naissance : seules seront abordées ici les formes à révélation tardive.



Métabolisme des hormones stéroïdes mis en jeu dans les déficits enzymatiques en 21-hydroxylase et en 11-hydroxylase (Figure III.7)

I. Le déficit en 21 hydroxylase

Le déficit d'expression de la 21 hydroxylase est une maladie autosomique récessive due à une atteinte du gène codant pour le cytochrome P450c21. Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 6, dans la région HLA du complexe majeur d'histocompatibilité. Ce déficit d'expression conduit à une diminution de la synthèse des stéroïdes en aval du bloc (cortisol et aldostérone) et à une accumulation des stéroïdes en amont du bloc (17OH-progesterone essentiellement). Le défaut de sécrétion de cortisol entraîne par rétro-contrôle une hypersécrétion d'ACTH responsable de l'hyperplasie des surrénales. La 17OH-progesterone, en excès, est transformée par la 17,20-desmolase en $\Delta 4$ androstènedione, elle même précurseur de la testostérone, androgènes responsables de l'hirsutisme, principal symptôme clinique de ces patientes.

1. Les éléments diagnostiques

a. Tableau clinique

- Dans les formes à révélation tardive où le déficit est incomplet :
 - Femmes plutôt petites et trapues microsclères avec une soudure précoce des cartilages de conjugaison liée à l'hyperandrogénie.
 - Puberté souvent anormale avec caractères sexuels secondaires précoces, premières règles tardives et cycles irréguliers.
 - Morphotype androïde.
 - Hirsutisme, s'aggravant progressivement, parfois hypertrophie clitoridienne.
 - Antécédents familiaux à rechercher systématiquement car ils orientent le diagnostic différentiel.
- Dans les formes plus frustes :
 - Hirsutisme modéré, acné, avec ou sans trouble des règles.
 - Infertilité qui, quelquefois, révèle le diagnostic.

b. Tableau biologique

- Cortisol abaissé mais parfois normal.
- ACTH augmentée mais parfois normale.
- $\Delta 4$ androstènedione généralement augmentée.
- Testostérone généralement augmentée (mais parfois normale).
- 17OH-progesterone.
 - de base : évaluée à 8h du matin, en phase folliculaire précoce (entre J5 et J8), le plus souvent supérieure à la normale.
 - et 1h après stimulation par l'ACTH (Synacthène Immédiat®, 0,25mg) : supérieure à 10ng/mL (*Le protocole du test au Synacthène est décrit dans le Chapitre II page 60*).

- 21- désoxycortisol.
 - de base : élevé (valeurs usuelles <0,17ng/mL).
 - et 1h après stimulation par l'ACTH (Synacthène Immédiat®, 0,25mg) : >à 0,70ng/mL (valeurs usuelles sont <0,50ng/mL). Un taux supérieur à 4,0ng/mL affirme un déficit homozygote. Lorsqu'il s'agit de dépistage de sujets hétérozygotes en vue d'un conseil génétique, la fiabilité du test au Synacthène Immédiat® avec dosage du 21-désoxycortisol est proche de 100% alors que ce même test, avec dosage de la 17OH-progestérone ne dépiste que 25% des cas.
- Le diagnostic est fait biologiquement et confirmé par le séquençage du gène cyp21. Il est recommandé de pratiquer également ce séquençage chez le conjoint car l'hétérozygotie est fréquente.

2. Prévalence

Pour les formes à révélation tardive où le déficit est incomplet elle est d'environ 1/1000 naissances.

3. Prise en charge thérapeutique

- symptomatique de l'hirsutisme (voir hirsutisme)
- substitutif : hydrocortisone en cas de stress, grossesse ou désir de grossesse
- induction d'ovulation en cas de désir de grossesse

II. Le déficit en 11-hydroxylase

Le déficit en 11-hydroxylase est aussi une maladie autosomale récessive qui associe cliniquement un syndrome de virilisation avec une hypertension artérielle. Il est beaucoup moins fréquent que le déficit en 21-hydroxylase.

Le déficit en 11-hydroxylase est responsable d'une diminution de la synthèse du cortisol qui entraîne une hypersécrétion d'ACTH responsable de l'hyperplasie des surrénales et d'une accumulation des précurseurs situés en amont du bloc : le 11-désoxycortisol (ou composé S) et la 11-désoxycortisostérone responsable de l'hypertension.

1. Les éléments diagnostiques

a. Tableau clinique

Dans les formes à révélation tardive où le déficit est incomplet :

- Hirsutisme, discrète virilisation.
- Trouble des règles.
- Hypertension.

b. Bilan biologique

- Il est essentiellement réalisé après un test au Synacthène Immédiat® (cf supra).
- Réponse insuffisante en cortisol (mais elle est également retrouvée dans le bloc en 21-hydroxylase).
- Réponse explosive en 17OH-progesterone (mais elle est également retrouvée dans le bloc en 21-hydroxylase).
- Réponse explosive en 11-désoxycortisol (ou composé S) : >à 3,1ng/mL (soit 3 fois le taux du 95^e percentile pour l'âge). Ce résultat est le seul spécifique du déficit en 11-hydroxylase.
- Réponse supérieure à la normale en 11-désoxycortisostérone.

2. Prévalence

Le déficit en 11-hydroxylase représente environ 5% des causes d'hyperplasie congénitale des surrénales (soit 1/100.000 naissances). Il est beaucoup plus fréquent dans les populations juives d'origine marocaine.

3. Traitement

Un traitement par hydrocortisone règle le problème de l'HTA, et un traitement par l'Androcur® règle celui de l'hirsutisme.

H. HYPERPROLACTINÉMIE

Dans la population générale, l'hyperprolactinémie touche environ 1 à 1,5% des adultes. C'est la plus fréquente des pathologies hypophysaires : elle représente 20% des anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire.

Ceci explique pourquoi le dosage de prolactine est un examen de dépistage systématique dans les troubles du cycle qu'ils soient primaires ou secondaires.

I. Les éléments diagnostiques

1. Tableau clinique

- Trouble du cycle et/ou infertilité. Dans la majorité des cas une hyperprolactinémie franche est accompagnée d'une aménorrhée. Mais cette aménorrhée peut être précédée d'une période plus ou moins longue d'oligoménorrhée ou de spanioménorrhée.
- Galactorrhée spontanée ou le plus souvent provoquée. Toute galactorrhée n'est cependant pas synonyme d'hyperprolactinémie, de même qu'il peut exister une hyperprolactinémie sans galactorrhée.

2. Tableau biologique

Il est simple : Prolactine supérieure à 25ng/mL

Il est donc fondamental de respecter des règles rigoureuses de prélèvement déjà décrites au Chapitre II page 51 et reprises dans le chapitre IV au paragraphe Prolactine page 116.

II. Stratégie diagnostique

Un arbre décisionnel est proposé sur la [figure III.8](#).

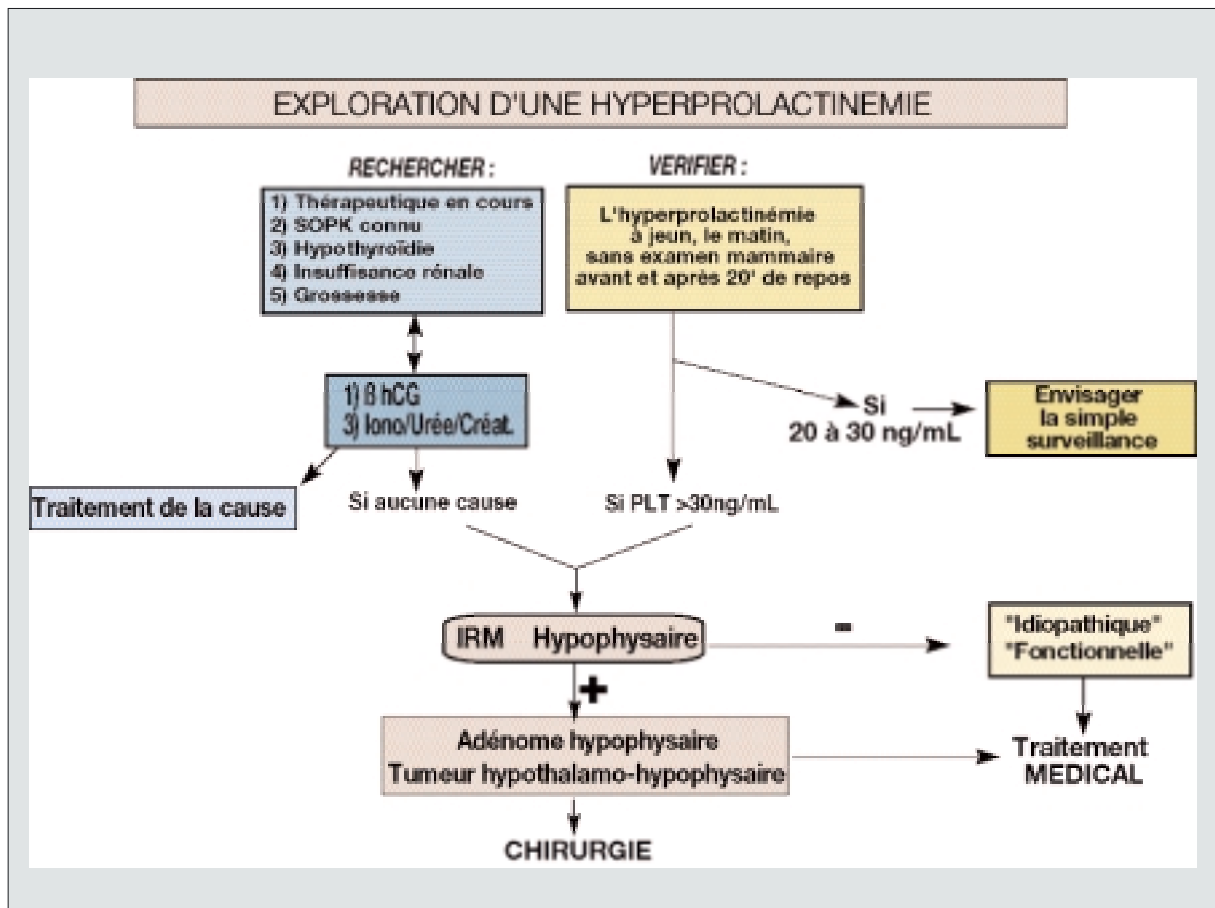
1. Eliminer la possibilité d'une "hyperprolactinémie" physiologique

a. En respectant les conditions de prélèvement

La prolactine est soumise à des variations dont il faut tenir compte.

Variations temporelles

- *Pulsatiles* : à titre d'exemple , la prolactinémie peut se situer à 10ng/mL au moment du nadir et à environ 25ng/mL au sommet du pulse, 30 minutes plus tard (cf. chapitre II figure II.5).
- *Nyctémérales* : maximum entre 4h et 10h, minimum entre 23h et 3h. Amplitude de 4 à 17ng/mL.
- *Menstruelles* : elle est un plus élevée en phase lutéale qu'en phase folliculaire. Elle augmente un peu au cours de la période péri-ovulatoire.
- *Après la ménopause*. Il est classiquement admis que la prolactine diminue après la ménopause. Cependant de nombreux travaux montrent que cette diminution est faible voire non significative. Cette diminution est plus sensible dans les cas d'hyperprolactinémie.



Exploration d'une hyperprolactinémie. (Figure III.8)

Autres variations

De nombreux facteurs hyperprolactinémisants ont été décrits. Parmi eux sont cités ceux :

- Qui font augmenter la prolactinémie d'un facteur 1,5 dès la 30^{ème} minute
 - Un repas riche en protéines,
 - Un exercice physique intense ou un état d'hypoxie,
 - Certains examens (gastroscopie, proctoscopie...),
 - Un rapport sexuel.
- Qui font augmenter la prolactinémie d'un facteur ≥ 3 :
 - la palpation des seins. Cette augmentation est maximum 5 minutes après l'examen, le retour à la normale ne s'effectue qu'en 20 minutes.
- Qui font augmenter la prolactinémie en moyenne de 10 % (très exceptionnellement jusqu'à 80 %) : le "stress" dû au prélèvement. Aussi, si celui-ci n'a pas été effectué après un repos de 20 minutes, est-il nécessaire d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Il faut savoir contrôler un résultat "anormal" sur un nouveau prélèvement effectué dans les conditions optimales, plutôt que de se lancer d'emblée dans la suite des explorations. Il est également risqué d'accorder au seul "stress" une hyperprolactinémie supérieure à 30ng/mL.



b. En connaissant les autres cas d'hyperprolactinémie physiologique :

- La grossesse : la prolactinémie augmente progressivement jusqu'au terme où elle atteint 100 à 350ng/mL
- La lactation.

2. Eliminer la possibilité d'une "hyperprolactinémie" iatrogène

C'est une cause extrêmement fréquente d'hyperprolactinémie. Les valeurs de prolactinémie pouvant atteindre dans certains cas 15 fois la valeur supérieure de la normale. La prise médicamenteuse doit donc être systématiquement recherchée.

a. Origine

La sécrétion hypophysaire de prolactine est physiologiquement sous le rétrocontrôle négatif exercé par la dopamine. Par conséquent tout facteur susceptible d'entraver l'action de la dopamine a pour effet de stimuler la sécrétion de prolactine et de créer une hyperprolactinémie d'origine iatrogène.

Mais à côté de la dopamine, de très nombreux autres facteurs (TSH, sérotonine, histamine, opioïdes, ocytocine, Angiotensine II, GH, VIP, estradiol, adrénaline, cholécystokinine...) peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie.

b. Les principes actifs en cause

La liste des spécialités contenant un principe actif (P.A.) hyperprolactinémiant figure sur le [tableau III. 4](#). Cette liste n'est pas exhaustive, mais elle est assez complète. Elle a été établie en août 2000 et actualisée en juillet 2003.

Lorsqu'un principe actif est indiqué avec la mention N.D. c'est qu'il est souvent mentionné comme modifiant la prolactinémie dans des revues générales, ouvrages de synthèse, photocopiés ou autres mais qu'il n'a pas été possible de trouver une publication confirmant cette affirmation.

Les contraceptifs et traitements hormono-substitutifs ne figurent pas dans cette liste. En effet, pratiquement tous les auteurs s'accordent à montrer qu'un traitement à base d'ethynyl-estradiol à moins de 35µg n'affecte pas la prolactinémie même à long terme. Les traitements comportant des patchs d'estradiol type Estraderm 50®, ne provoquent pas d'augmentation significative de la prolactinémie. Seuls des traitements comportant des doses élevées d'estradiol et/ou des traitements avec des estrogènes d'origine équine semblent augmenter significativement la prolactinémie.

L'importance de l'hyperprolactinémie est extrêmement variable : elle dépend

- ◆ Du mécanisme d'action du P.A.
- ◆ Du mode d'administration du P.A.
- ◆ De la quantité administrée et du temps pendant laquelle elle a été administrée.
- ◆ Du temps écoulé entre la dernière prise du P.A. et le moment du prélèvement.
- ◆ Certains P.A. ne modifient que le rythme nyctéméral de la PRL.
- ◆ Certains P.A. ne modifient que la réponse aux tests (TRH, Métoclopramide ou autres...).
- ◆ Des associations de P.A. peuvent conduire à potentialiser ou à inhiber l'effet hyperprolactinémiant de l'un d'eux.
- ◆ Du sujet traité par le principe actif.
- ◆ Des études publiées. Il n'est pas rare que les résultats soient contradictoires.

En pratique on retiendra :

- Une règle est couramment admise pour permettre d'évaluer la prolactinémie endogène du patient sous thérapeutique hyperprolactinémisante. C'est la "règle des 4 jours". Cela revient à arrêter le traitement pendant 4 jours et prélever après.
- Cette règle est un pis-aller . Elle souffre de nombreux inconvénients :
 - il n'est souvent pas possible d'arrêter aussi longtemps la prescription (neuroleptiques par exemple)
 - le retour à la "normale" dépend de la durée de vie du P.A., de la quantité etc....
 - la démonstration de l'hyperprolactinémie n'est pas toujours essentielle, en particulier si de toutes manières on ne peut la traiter (interaction médicamenteuse avec un psychotrope) ou arrêter le médicament qui la provoque.

3. Eliminer la possibilité d'une "hyperprolactinémie" d'origine exogène ou périphérique

- Lésions des seins et du thorax : chirurgie, brûlure, zona.
- Hypothyroïdie primaire
- Insuffisance rénale chronique : (l'hyperprolactinémie est corrigée par la transplantation, reste inchangée par la dialyse)
- Insuffisance surrénale glucocorticoïde (l'hyperprolactinémie est corrigée par la substitution glucocorticoïde)
- Cirrhose hépatique
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Sécrétion ectopique de prolactine (adénocarcinome rénal, cancer bronchopulmonaire)
- Lésion de la moelle cervicale

4. Eliminer la possibilité d'une "macroprolactine"

La macroprolactine ou big-big-prolactine (bbPRL) est une forme circulante de prolactine de haute masse moléculaire (>150kDa) constituée d'une prolactine monomérique (mPRL) liée à un IgG. Cette IgG peut être assimilée à un auto-anticorps dirigé contre la prolactine, elle n'est donc pas présente physiologiquement. La plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui pour penser que la bbPRL n'est que faiblement bioactive chez l'être humain. Sa présence n'est donc pas, par elle-même, pathogène. Sa clairance métabolique est très inférieure à celle de la mPRL, sa concentration plasmatique s'en trouve très augmentée.

Le problème diagnostique posé par la présence d'une bbPRL est avant tout un problème analytique. Si le dosage est réalisé avec un immunodosage qui reconnaît la bbPRL au même titre que la mPRL bioactive, le résultat est entaché d'une importante erreur par excès. Par exemple : un immunodosage sensible à la bbPRL donnera un résultat de prolactine à 160ng/mL chez une patiente qui présente 7 ng/mL de mPRL (valeur normale) et 90% de bbPRL.

Ce problème analytique est fréquent : il peut concerner avec certains immunodosages 25% des hyperprolactinémies. (Se reporter au chapitre IV paragraphe Prolactine).

🔪 Quand doit-on suspecter la présence d'une macroprolactine ?

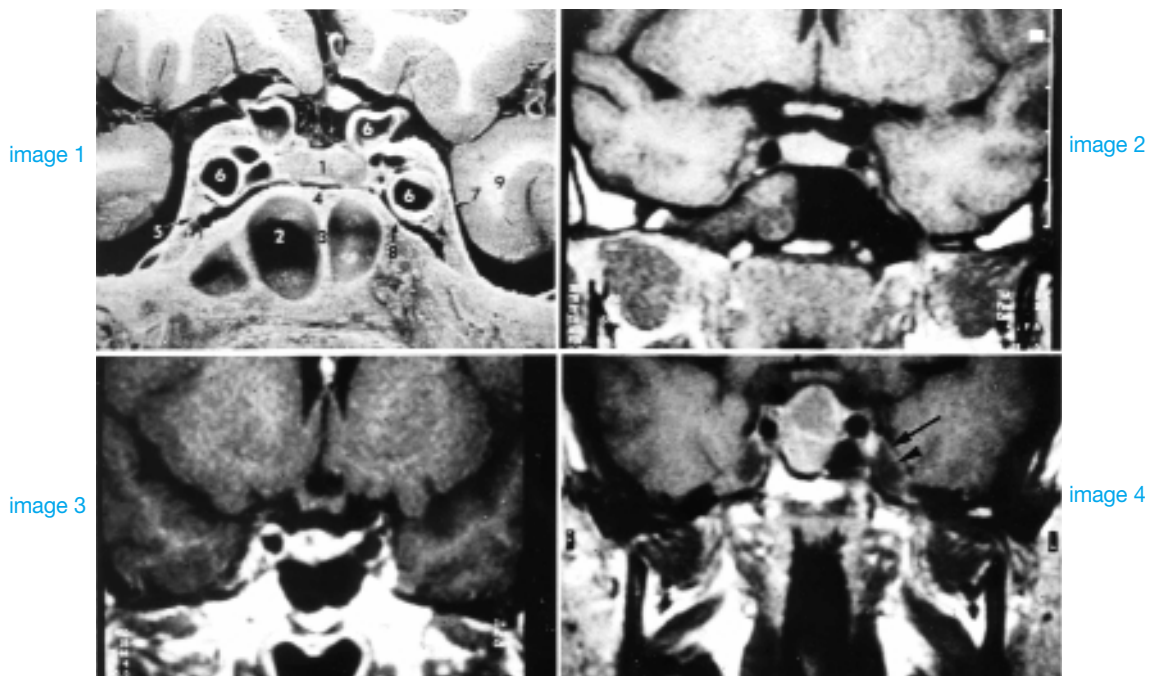
- Devant toute divergence clinico-biologique. Une valeur élevée de prolactinémie non accompagnée de signes d'hyperprolactinémie (troubles du cycle, galactorrhée) doit faire suspecter une bbPRL et prescrire spécifiquement son dosage.
- Devant toute divergence de résultats inter-laboratoires et/ou inter-techniques. Si, lors de la vérification d'un premier résultat élevé, l'hyperprolactinémie n'est pas confirmée en utilisant un immunodosage différent, il faut suspecter une bbPRL. Bien entendu le diagnostic sera confirmé si ce contrôle est réalisé sur le même prélèvement et par le dosage de la bbPRL par chromatographie .

5. Rechercher une tumeur hypophysaire

a. Par scanner ou mieux IRM.

Il peut s'agir

- D'un microadénome intrasellaire. La mPRL est le plus souvent comprise entre 30 et 100ng/mL.
- D'une tumeur plus volumineuse de la région hypophysaire (parfois accompagnée de troubles du champ et de l'acuité visuels) **Figure III.9**.
- macroadénome à prolactine : la mPRL est le plus souvent supérieure à 150 ng/mL
- tumeur non prolactinique à point de départ hypothalamique ou hypophysaire entraînant une compression au niveau de la tige pituitaire et une hyperprolactinémie de déconnexion. Le taux est alors plus faible que ne le laisserait présager la taille de la tumeur.



IRM hypophysaire : **Image 1** Coupe anatomique : 1 : hypophyse ; 2 : sinus ethmoïdal, 4 : plancher de la selle, 6 : carotide, 7 : paroi externe du sinus caverneux. **Image 2** : IRM d'une hypophyse normale. **Image 3** : IRM d'un microadénome (hyposignal placé au centre de l'hypophyse). **Image 4** : Macroadénome (indiqué par la flèche) (**Figure III.9**)

b. Par les test au TRH et/ou au Métoclopromide

Ces tests ont été décrits dans le Chapitre II page 52.

Certaines équipes les pratiquent pour confirmer le diagnostic de "tumeur". Cependant la littérature a bien démontré qu'il existait des tumeurs qui répondaient normalement aux tests et des hyperprolactinémies fonctionnelles qui ne répondaient pas aux tests.

III. Prise en charge thérapeutique

■ Elle peut être :

- Chirurgicale, par voie trans-sphénoïdale.
- Médicamenteuse. Les agonistes dopaminergiques (Parlodel®, Norprolac®, Arolac®, Dopergine®, et Dostinex®) inhibent la sécrétion de prolactine. A la suite du traitement, la prolactine circulante devient normale et des cycles ovulatoires sont obtenus dans 70 à 80% des cas. Un traitement, pour être efficace sur l'adénome doit être pris au long cours et maintenir la prolactinémie en dessous de 10 ng/mL.

■ Indications :

Les macroprolactinomes (>10mm) sont en général traités médicalement d'abord. Les microprolactinomes peuvent être traités chirurgicalement d'emblée : l'attitude thérapeutique dépend essentiellement des "écoles". Une véritable résistance ou intolérance aux agonistes dopaminergiques indique la chirurgie.

En cas de grossesse, on peut interrompre le traitement si l'adénome est inférieur à 20mm et à distance des structures neurologiques et vasculaires (exemple sinus caverneux).

I. HYPOFERTILITÉ FÉMININE

I. Stratégie diagnostique

L'hypofertilité d'origine féminine ne peut être évoquée qu'après une enquête systématique de l'hypofertilité du couple. On évoque la possibilité d'une telle hypofertilité s'il n'y a pas de grossesse après plus d'un an de vie commune avec rapports réguliers et si le bilan du partenaire (spermogramme) est normal.

Ne sera décrite que la prise en charge de la femme.

Cette stratégie se déroule en deux étapes.

1. Interrogatoire et examen clinique et gynécologique

■ Interrogatoire :

- ◆ L'âge
- ◆ La présence ou non de règles
 - si absence de règles : l'aménorrhée est-elle primaire ou secondaire?
 - si présence de règles : date de ces dernières et leur régularité.
- ◆ La prise ou la perte de poids
- ◆ La recherche de facteurs psychologiques pouvant jouer un rôle sur l'infécondité.
- ◆ La recherche d'antécédent d'infection génitale, d'intervention chirurgicale, d'avortement
- ◆ La recherche d'une pathologie associée (diabète, dysthyroïdie, dysfonctionnement rénal, etc...)
- ◆ La recherche dans l'entourage familial proche d'hypofertilité ou de stérilité.
- ◆ La recherche de prise de médicaments antidépresseur, anti-asthmatique, de tabac, d'alcool...

■ L'examen clinique général recherche :

- ◆ Le rapport poids/taille, le rapport taille/hanche.
- ◆ Un hirsutisme
- ◆ Un hypercorticisme
- ◆ Un hyperinsulinisme
- ◆ Une dysthyroïdie
- ◆ Une galactorrhée

■ L'examen gynécologique :

- ◆ Appréciation clinique de l'imprégnation estrogénique .
 - Au niveau vaginal et cervical.
 - Examen de la glaire cervicale (idéalement, en période pré-ovulatoire) : filance et abondance et au cours d'un test de Hühner.
- ◆ Appréciation de la sécrétion de progestérone par l'examen de la courbe ménothermique.
 - La présence d'un décalage thermique signe l'existence d'une ovulation.
 - L'amplitude du décalage, le niveau et la durée du plateau thermique seront analysés.

■ L'imagerie :

- ◆ Recherche d'une pathologie tubo-utérine : hystérographie systématique.
- ◆ Recherche d'une pathologie tumorale : échographie pelvienne.

➔ **Les éléments d'information recueillis orientent le diagnostic.**

- Ils permettent de suspecter :
 - Une infertilité liée à un problème "mécanique" (anomalie tubo-utérine, mauvaise perméabilité des trompes, endométriose).
 - Une infertilité liée à un problème immunitaire d'incompatibilité glaire/sperme (test de Hühner ou postcoïtal, test de pénétration croisée, recherche d'anti-corps).
 - Une infertilité liée à un dysfonctionnement hormonal (se rapporter aux chapitres concernés).
 - ◆ Troubles du cycle
 - ◆ Aménorrhée primaire
 - ◆ Aménorrhée secondaire sans hirsutisme
 - ◆ Hirsutisme
 - ◆ Ovaires micropolykystiques ou dystrophies ovariennes
 - ◆ Déficits enzymatiques conduisant à une hyperplasie des surrénales
 - ◆ Hyperprolactinémie et galactorrhée
 - ◆ Ménopause, ménopause précoce
- Si aucune des pathologies citées ci-dessus n'est clairement identifiée, une hypofertilité par diminution de la réserve ovarienne sera suspectée et son exploration entreprise.

2. Exploration de la réserve ovarienne.

a. Bilan hormonal de base

Ce bilan doit être réalisé au mieux le 3^{ème} jour du cycle ou, éventuellement au 2^{ème} ou 4^{ème} jour (J1 représente le jour -quelque soit l'heure- où les règles ont commencé).

Il doit obligatoirement comprendre le dosage de l'estradiol et de la FSH plasmatique. Le dosage de l'Inhibine-B lui est souvent associé. Les résultats ne peuvent être interprétés qu'en fonction des valeurs de référence de la technique utilisée.

L'ensemble des auteurs s'accordent à reconnaître que si le résultat d'estradiol et/ou de FSH est anormal, il faut très fortement suspecter une diminution de la réserve ovarienne. En d'autres termes le potentiel folliculaire de la patiente est diminué, le processus de vieillissement ovarien est amorcé. Il faut souligner que ce processus peut mettre des mois pour atteindre l'épuisement complet du stock folliculaire et ne pas assimiler un résultat d'E2 ou de FSH anormal à une stérilité définitive. L'Inhibine B ne fait, dans la grande majorité des cas, que confirmer les résultats de FSH et d'estradiol sans apporter d'information supplémentaire.

L'AMH est en cours d'évaluation comme marqueur de la réserve folliculaire.

Ce bilan sera souvent prescrit une deuxième fois pendant la prise en charge thérapeutique pour suivre l'évolution de la réserve ovarienne.

Quelques exemples de bilans à J3 et le diagnostic suspecté sont reportés sur le [tableau III.5](#). Les mécanismes physiopathologiques permettant de comprendre ces différents bilans sont décrits dans le Chapitre III page 110. "Ménopause".

Exploration de la réserve ovarienne : exemples de bilan au 3ème jour du cycle. (Tableau III.5)

FSH (référence : <10 UI /L)	E2 (référence : >15<35 pg/mL)	InhB (référence : >45 pg/mL)	On doit suspecter :
25	<10	<10	Une ménopause (si bilan confirmé à plusieurs mois d'intervalle)
15	50	de 20 à 140	Une réserve ovarienne diminuée
8	60	de 20 à 140	Une réserve ovarienne diminuée
12	35	de 20 à 140	Une réserve ovarienne diminuée
8	50	de 20 à 140	Une réserve ovarienne diminuée

b. Tests dynamiques

Le test de stimulation par un analogue de la GnRH

Il s'agit du GnRH Agonist Stimulation Test ou GAST. Il utilise l'effet "flare up" agoniste de ces analogues.

- Dosage de l'estradiol à J2 puis injection de GnRH (exemple : Enanthone) ; dosage de l'E2 à J3 et J4 .
- Le pronostic de grossesse ultérieure est :
 - ◆ >10% si l'E2 reste faible,
 - ◆ Voisin de 40% si l'E2 augmente à J3,
 - ◆ Supérieur à 50% si l'E2 augmente de plus de 50% entre J2 et J4.
- Le test peut être réalisé sur le même cycle que celui d'une stimulation ovarienne effectuée en vue d'une procréation médicalement assistée.
- La réalisation de ce test n'est pas encore parfaitement standardisée. Réponse différente selon le protocole de stimulation choisie et suivant la nature de l'analogue de la GnRH choisi.

Le test de stimulation par la FSH exogène

Il s'agit du Exogenous FSH Ovarian Test ou EFORT.

- Dosage de l'estradiol et de la FSH à J3 puis injection de 300UI de FSH ; dosage de l'E2 à J4.
- Les normo-répondeuses ont toutes à J3 une FSH <à 10 UI/L, une augmentation d'E2 de plus de 30pg/mL.
- Les hypo-répondeuses ont toutes à J3 une FSH >à 10 UI/L, une augmentation d'E2 de moins de 30pg/mL.

c. Echographie pelvienne

Elle a pour but l'évaluation morphologique de la cohorte folliculaire (nombre et taille des follicules à antrum) en phase folliculaire précoce. Elle serait un bon reflet de la réserve ovarienne quand elle dénombre les petits follicules ≤6mm.

II. Prise en charge thérapeutique

1. L'induction d'ovulation

Elle est entreprise pour pallier le plus souvent à un dysfonctionnement hormonal féminin (dysovulation, anovulation...).

Elle consiste à :

1. Induire une maturation monofolliculaire par des antiestrogènes ou la GnRH pulsatile ou les gonadotrophines.
2. Puis provoquer éventuellement l'ovulation par l'injection d'hCG (effet LH-like). Ce déclenchement n'est effectué, dans la majorité des cas, qu'après le traitement par les gonadotrophines.
3. Programmer une fécondation par les voies naturelles ou par insémination artificielle.

a. Induction de l'ovulation par les anti-estrogènes

Mécanisme d'action

Le citrate de clomiphène (Clomid®, Pergotime®) ou le tamoxifène (Tamofène®, Kessar®) sont des antiestrogènes de structure non stéroïdienne qui bloquent les récepteurs estrogéniques de l'hypothalamus. Le feed-back négatif exercé par l'estradiol endogène au niveau hypothalamique est inhibé ce qui entraîne une augmentation des pulses sécrétoires du GnRH. Cette sécrétion provoque, au niveau hypophysaire, une libération de FSH et de LH qui stimule la maturation folliculaire et permet d'ovulation. La phase folliculaire est souvent de durée supérieure à la normale.

Indications

- Les infertilités par anomalie de l'ovulation lorsque les activités gonadotrope et estrogénique sont conservées en l'absence d'étiologie spécifique (anovulations eugonadotropes et ovaires polykystiques).
- Quelque fois dans les dysovulations avec insuffisance lutéale.
- Dans les dysovulations entraînant une phase lutéale courte.
- Ne peut être employé dans l'aménorrhée hypothalamique avec hypoestrogénie.

Posologie

- ◆ Habituellement 50mg/jour (mais aussi 100mg/jour) du 3^{ème} au 7^{ème} jour ou du 5^{ème} au 9^{ème} jour du cycle.
- ◆ En cas d'absence de réponse on peut augmenter jusqu'à 250mg/jour, certains praticiens préfèrent s'arrêter à 150mg/j).

Surveillance

- Essentiellement clinique : aspect de la glaire cervicale et détection de l'ovulation par lecture de la courbe ménothermique.

- Parfois biologique et échographique en l'absence de grossesse :
 - ◆ Estradiolémie pour surveiller la croissance folliculaire et/ou progestéronémie au cours de la phase lutéale pour vérifier la normalisation de la fonction du corps jaune.
 - ◆ Suivi du développement folliculaire à l'échographie, afin de mieux définir les causes de l'échec.

Intérêt

C'est le traitement utilisé en première intention excepté dans l'aménorrhée hypothalamique avec hypoestrogénie.

Les risques d'hyperstimulation sont relativement faibles.

N.B. : Il est inutile de poursuivre au delà de 4 à 6 mois un traitement au Clomiphène bien conduit qui n'aurait pas abouti à une grossesse.

b. Induction de l'ovulation par la Gn-RH pulsatile

Mécanisme d'action

La Gn-RH injectée de manière pulsatile mime l'effet de la GnRH endogène et donc respecte les mécanismes de régulation hypophysaire.

Traitement très "physiologique" qui n'entraîne pas d'hyperstimulation.

Indications

Aménorrhées hypothalamiques ou suprahypophysaires ne répondant pas au Clomid®.

Le principe actif

C'est la Gn-RH commercialisé sous les noms de Lutrelef®, Pulstim®.

Posologie

Injection pulsatile, grâce à une pompe portable automatique par voie SC ou IV de 5 à 25 microgrammes de GnRH par décharge. Une décharge toutes les 90 minutes.

Surveillance

- Essentiellement clinique: aspect de la glaire cervicale et détection de l'ovulation par lecture de la courbe ménothermique et échographie.
- Plus rarement biologique : recherche de la décharge ovulante de LH ou contrôle de l'estradiolémie.

c. Induction de l'ovulation par les gonadotrophines

Principe

Apport exogène de gonadotrophines pour provoquer, par stimulation directe de la fonction ovarienne, une maturation monofolliculaire et une ovulation.

Cette thérapeutique est potentiellement dangereuse, car elle court-circuite les mécanismes de rétro-contrôle hypothalamo-hypophyso-ovariens. Bien conduite elle devra aboutir en une quinzaine de jours à la maturation d'un seul follicule et l'expulsion d'un seul ovocyte. Mal conduite,

elle peut provoquer au mieux une maturation plurifolliculaire et -en cas de fécondation- à une grossesse multiple, au pire à une hyperstimulation ovarienne (cf infra).

Indications

Insuffisances hypophysaires. Echecs des traitements par pompe LH-RH. Anovulations /dysovulations après échec des anti-estrogènes. SOPK mais prudence : très fort risque d'hyperstimulation. Stimulation associée à une insémination intra-utérine si stérilité inexplicquée.

Quelles sont les gonadotrophines actuellement utilisées?

Pour induire la maturation folliculaire seront utilisés, suivant les cas, la FSH recombinante (Puregon®, Gonal-F®), parfois la FSH purifiée (Fostimon®), la FSH et la LH (Menopur®), et la LH Recombinante (Luveris®).

Pour provoquer l'ovulation, l'hCG (Gonadotrophine chorionique "Endo"®) ou de l'hCG recombinante, (Ovitrelle®).

Conduite du traitement

Les schémas thérapeutiques varient considérablement en fonction du contexte clinique, du type de gonadotrophine utilisé, des modalités de stimulation choisie etc. Le plus souvent :

Le traitement débute généralement entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles spontanées ou induites.

La dose initiale varie de 1/2 à 3 ampoules de gonadotrophines (FSH et/ou LH) par jour. Les doses les plus faibles sont utilisées en première intention. Puis les injections sont modulées en fonction des résultats de l'échographie et de l'estradiolémie.

Le déclenchement de l'ovulation se fait, suivant les protocoles par 3000, 5000 ou 10000 UI d'hCG quand l'estradiolémie atteint environ 250pg/ml et que le follicule dominant mesure de 18 à 20 mm de diamètre. Ces critères peuvent un peu varier d'une équipe à l'autre. Par contre le déclenchement n'est jamais pratiqué si il existe plus de 2 follicules dominants et/ou une estradiolémie supérieure à 1200pg/mL afin de ne pas déclencher une "hyperstimulation ovarienne" (cf. infra).

La posologie est adaptée quotidiennement en fonction des résultats fournis par l'échographie et les dosages hormonaux. La fréquence des examens de surveillance varie de un par semaine à un par jour en fonction du contexte de l'évolution et du stade de croissance folliculaire.

Surveillance du traitement

Elle est à la fois hormonale et échographique.

- Dosage de l'estradiol (et de la LH plasmatique pour certaines équipes) tous les 3 ou 7 jours en début de traitement, éventuellement plus fréquemment lorsque l'on approche de la période péri-ovulatoire.
 - ◆ Le dosage de l'E2 plasmatique est fondamental dans cette surveillance. Le résultat doit être rendu dans la demi-journée. Il doit être parfaitement reproductible y compris dans les valeurs faibles d'estradiolémie. La valeur de l'estradiolémie permet de mesurer la capacité fonctionnelle du follicule en cours de maturation (se reporter chapitre IV page 141).

- ◆ La LH permettra de surveiller l'approche éventuelle du pic pré-ovulatoire et donc la période propice à un rapport sexuel.
- L'échographie indiquera la taille du follicule.
- La surveillance de la courbe ménothermique permettra de surveiller la présence d'une ovulation, puis celle d'un corps jaune . Son maintien au dessus de 37°1 après la date présumée des règles est en faveur d'une grossesse. Le dosage de l'hCG plasmatique permettra alors de le confirmer.

👉 Attention au risque d'hyperstimulation ovarienne

Ce risque est lié à l'injection d'hCG en présence d'un ovaire multifolliculaire et est souvent pérénisé par l'hCG placentaire quand il y a grossesse. Il est associé à une hyperestrogénie massive.

Il est classé en 3 degrés : 1, 2 et 3. Le degré 3 est caractérisé par des troubles ioniques, une oligourie, un collapsus, hyperviscosité, fuite extravasculaire (ascite, hydrothorax), hypercoagulabilité constante et parfois accidents thromboemboliques veineux et artériels graves.

Le traitement : repos, restriction hydrosodée, parfois antialdostérone, perfusion d'albumine, corticoïdes, dialyse, héparine de bas poids moléculaire

Ce syndrome peut être prévenu si l'injection d'hCG n'est pas faite.

2. La stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation "in vitro"

Cette prise en charge est complexe. Elle est réalisée dans des centres spécialisés et agréés. Elle ne peut être abordée en détail dans le cadre de cet ouvrage. Brièvement :

La stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation "in vitro" est entreprise pour pallier à une infertilité du couple :

- Chez la femme : une infertilité due à un obstacle "mécanique" à la fécondation ou à un dysfonctionnement hormonal qui n'a pas pu conduire à une grossesse après induction d'ovulation.
- Chez l'homme : une hypofertilité ou une infertilité (la technique "ICSI" permettant l'obtention d'une grossesse avec un seul "spermatozoïde").

Elle consiste à :

1. Inhiber le déclenchement d'une ovulation spontanée par des agonistes de la GnRH (Decapeptyl® ou Suprefact®) qui ont un effet à moyen ou long terme ou par des antagonistes de la GnRH (Cetrodide® ou Orgalutran®) qui ont un effet à très court terme.
2. Induire une maturation plurifolliculaire par les gonadotrophines (FSH, LH ou FSH+LH cf infra)
3. Provoquer l'ovulation par l'injection d'hCG (effet LH-like).

Elle est suivie d'une ponction des follicules 36h après l'injection d'hCG pour récupérer les ovocytes, d'une fécondation "in vitro" et d'une implantation in utero du ou des embryons (*voir aussi chapitre IV page 141*).



J. LA MÉNopause

La ménopause correspond à l'interruption physiologique des cycles menstruels. Elle est généralement précédée par une phase de "périménopause" qui peut durer plusieurs mois à plusieurs années et qui est caractérisée par des irrégularités menstruelles.

I. Rappel physiologique

1. Chronologie des mécanismes biologiques conduisant à la ménopause

Cette chronologie est résumée sur le [Tableau III.6](#) La ménopause est définitivement installée quand le stock de follicules primaires est complètement épuisé.

- Au cours des années qui précèdent cet épuisement, le nombre de follicules capables de poursuivre normalement leur évolution diminue. A cette diminution correspond parallèlement une baisse de la production folliculaire d'inhibine. Il en résulte une levée du rétrocontrôle négatif exercée par l'inhibine sur la sécrétion de FSH. Peu à peu la concentration plasmatique de la FSH augmente et ceci malgré des valeurs normales voire élevées d'estradiolémie. Cette valeur élevée de FSH plasmatique est responsable d'une maturation folliculaire accélérée (augmentation de la taille de la cohorte sélectionnée à chaque cycle) et donc de cycles plus courts (phase folliculaire raccourcie). Ce sont les premiers signes de la périménopause.
- Progressivement la raréfaction des follicules et leur mauvaise qualité associées à l'inefficacité croissante de la FSH pour stimuler une maturation folliculaire cyclique normale conduit à des cycles certes parfois ponctués d'une ovulation mais avec une phase lutéale très souvent inadéquate. Pendant cette période, un taux d'estradiol élevé en début de phase folliculaire est fréquemment retrouvé, secondaire à l'hyperstimulation de la FSH.
- La dernière période correspond à l'épuisement du stock folliculaire. Les ovulations disparaissent. La FSH demeure en permanence élevée (elle est multipliée par 5 par rapport à sa valeur en phase folliculaire) ainsi que la LH. L'estradiol s'effondre définitivement : sa concentration plasmatique est extrêmement faible (plus faible que la concentration minimale trouvée en phase folliculaire). Des périodes parfois prolongées d'aménorrhée totale peuvent donner une fausse impression de ménopause confirmée alors qu'il existe une hyperestrogénie relative (absence d'ovulation et donc de progestérone).
- Le clinicien estime que la ménopause est définitivement installée au bout d'un an d'aménorrhée totale ou bien après trois tests aux progestatifs successifs négatifs.

2. Sur le plan hormonal

Pendant la période de périménopause, il existe une baisse progressive de la folliculogénèse et donc de la maturation folliculaire. Il s'en suit une diminution progressive des concentrations plasmatiques d'estrogènes (estradiol et estrone). Les cycles devenant anovulatoires, les phases lutéales normales deviennent de plus en plus rares et la concentration de progestérone plasmatique tend à rejoindre celle d'une phase folliculaire.

Chronologie des mécanismes biologiques conduisant à la ménopause. (Tableau III.6)

	ACTIVITE GENITALE (environ 30 années)		PREMENOPAUSE Période de quelques mois ou années d'irrégularités menstruelles		de 0 à quelques mois	MENOPAUSE CONFIRMEE Arrêt complet du fonctionnement ovarien
	P.F. précoce	P.L.	Début	Fin	PERIMENOPAUSE Période de fonctionnement intermittent de l'ovaire de durée très variable	
FSH (UI/L)	1 à 10		↑	↑↑	↑↑↑	>25
LH (UI/L)	1 à 10			↑	↑↑	>25
Estrone (E1) (pg/mL)	20 à 80			↓	↓	
Estradiol (E2) (pg/mL)	30 à 50		↑	↓	↓↓	
E1/E2	<1			↑	↑	
Progestérone (ng/mL)	<0,3	3 à 29	↓	↓↓	<0,3	<0,3
Symptômes cliniques			Bouffées de chaleur Irrégularités menstruelles			Arrêt des règles

Quand la ménopause est installée, l'insuffisance estrogénique est la règle. L'estrogène majeur devient l'estrone dont l'origine est essentiellement périphérique, par aromatisation des androgènes provenant soit de la cortico-surrénale soit du stroma ovarien. En effet, malgré l'extinction du capital folliculaire, les ovaires ne sont pas complètement au repos et le stroma ovarien conserve la faculté de synthétiser des androgènes sous l'effet de la LH.

De ce fait, il s'installe une hyperandrogénie relative plus ou moins importante selon les femmes. Cette hyperandrogénie se trouve accentuée par une baisse de production hépatique de SHBG due à la diminution de la production d'estradiol.

La capacité d'aromatisation des androgènes en estrogènes du tissu adipeux explique que les femmes obèses, après la ménopause, sont plus protégées des conséquences (en particulier osseuses) de l'hypoestrogénie.

3. Sur le plan clinique

L'âge moyen de la ménopause en France est de 51ans (elle peut s'installer entre 42 et 60 ans sans que l'on puisse considérer qu'il y ait "pathologie").

Les symptômes ressentis par la femme à la ménopause sont classiquement des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale et cutanée, une frilosité, une asthénie, des troubles génito-urinaires, des insomnies et souvent, des troubles psychologiques.

Les deux points qui méritent une attention toute particulière sont les conséquences de l'hypoestrogénie sur les métabolismes phosphocalcique et lipidique, c'est-à-dire l'ostéoporose et l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Les données actuelles ont montré que le traitement hormonal substitutif protège contre l'ostéoporose et diminue les fractures. Les données concernant la protection cardiovasculaire restent discutées.

II. Les éléments diagnostiques

Le plus souvent, le diagnostic de la ménopause est établi sur des critères cliniques :

- Absence de règles depuis plus de 12 mois.
- Trois réponses négatives aux tests aux progestatifs 3 mois de suite.

Aucun dosage hormonal n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic de ménopause sauf quelquefois s'il y a eu hystérectomie avec conservation des ovaires.

III. Prise en charge thérapeutique

Cette prise en charge consiste en un traitement hormonal substitutif (THS).

1. Le principe du traitement

a. Traitement des signes de la périménopause

Les signes d'une périménopause sont : anovulation et hyperoestrogénie relative :

- Macro-progestatifs par voie orale, 10 jours par mois.
- Progestogel®, en cas de mastodynies.

b. Traitement de la ménopause confirmée

Les signes cliniques d'une ménopause sont : aménorrhée de plus de 3 mois sous progestatifs, de plus de 12 mois sans traitement.

Les modes d'administration (séquence, voie orale ou percutanée, doses) du THS varient beaucoup en fonction de la demande de la patiente, du moment où elle se trouve par rapport à la ménopause, des symptômes spécifiques (climactériques, ostéoporose, risque cardiovasculaire) et des habitudes du prescripteur.

Schématiquement, le THS peut être séquentiel (donne des règles) ou continu (sans règles, avec ou sans interruption brève du THS en fin de mois).

2. Le suivi biologique du traitement

Le plus souvent, la clinique suffit et aucun dosage hormonal n'est nécessaire pour le suivi du traitement.

Si un bilan hormonal est prescrit :

- Il faut tenir compte des principes actifs utilisés :
 - ◆ Pour les estrogènes : l'estradiol et ses esters sont très largement utilisés en France. Le dosage de l'estradiol plasmatique dans ces conditions est soumis aux fluctuations de la thérapeutique substitutive. Il n'est plus le reflet de l'estradiol d'origine endogène, mais le reflet de l'efficacité de la prise de la thérapeutique (problème de pénétration transcutanée du principe actif lors de l'utilisation des gels et des patches).

Thérapeutiques hormonales pouvant être à l'origine d'interférences (réactions croisées) dans les immuno-dosages.. (Tableau III.7)

Action pharmacologique	Spécialités commercialisées en France (Octobre 2003)	Forme galénique	Possibilité d'interférences avec les immunodosages
ESTROGENES	AEORODIOL	Pulveris.nasales	Oui
	CLIMARA	Patch	Oui
	DELIDOSE	Gel	Oui
	DERMESTRIL	Patch	Oui
	ESTRADIOL G GAM	Patch	Oui
	ESTRADERM	Patch	Oui
	ESTRAPATCH	Patch	Oui
	ESTREVA	Gel et oral	Oui
	ESTROFEM	Oral	Oui
	ETHINYL-OESTRADIOL	Oral	Non
	EVAFILM	Patch	Oui
	FEMSEPT	Patch	Oui
	MENOREST	Patch	Oui
	OESCLIM	Patch	Oui
	OESTRODOSE	Gel	Oui
	OESTROGEL	Gel	Oui
	OROMONE	Oral	Oui
	PHYSIOGINE	Oral	Oui
	PREMARIN	Oral	Oui
	PROGYNOVA	Oral	Oui
PROVAMES	Oral	Oui	
SYSTEM	Patch	Oui	
THAIS	Patch	Oui	
THAISSEPT	Patch	Oui	
ESTROGENO-PROGESTATIFS NON CONTRACEPTIFS	ACTIVELLE	Oral	Oui
	AVADENE 1	Oral	Oui
	CLIMASTON	Oral	Oui
	CLIMENE	Oral	Oui
	CLIMODIENE	Oral	Oui
	DIVINA	Oral	Oui
	DIVISEQ	Oral	Oui
	DUOVA	Oral	Oui
	FEMSEPTCOMBI	Patch	Oui
	KLIOGEST	Oral	Oui
	NAEMIS	Oral	Oui
	NOVOFEMME	Oral	Oui
	SUCCESSIA	Oral	Oui
	SYNERGON	Inject	Oui
	TRISEQUENS	Oral	Oui
PROGESTATIFS	COLPRONE	Oral	Non
	DUPHASTON	Oral	Oui
	ESTIMA	Oral	Oui
	ESTIMA	Vaginale	±
	GESTORAL	Oral	Non
	LIVIAL	Oral	Non
	LUTENYL	Oral	Non
	LUTERAN	Oral	Non
	ORGAMETRIL	Oral	Non
	PRIMOLUT-NOR	Oral	Non
	PROGESTERONE RETARD	Inject	Oui
	PROGESTOGEL	Gel	Très faible
	SURGESTONE	Oral	Non
	UTROGESTAN	Oral	Oui
UTROGESTAN	Vaginale	Oui	
SERM	EVISTA	Oral	Non
	OPTRUMA	Oral	Non

Attention : le gel présent sur la peau de la patiente ou de l'infirmière qui prélève ou de la technicienne qui réalise le dosage peut contaminer le prélèvement (cf chapitre IV paragraphe estradiol).

- ◆ Pour les progestatifs : seules les spécialités à base de progestérone perturbent le dosage de la progestérone plasmatique.
- Il faut tenir compte également, dans l'interprétation des résultats, de l'immunodosage utilisé : suivant le taux de réactions croisées de l'anti-corps avec le principe actif ou ses métabolites, les résultats peuvent être complètement modifiés. Se reporter au chapitre IV de cet ouvrage.
- Pour information une liste des spécialités couramment utilisées dans un traitement hormonal substitutif figure sur le [tableau III.7](#). La mention «oui, il existe une possibilité d'interférences» doit mettre en garde le biologiste et le clinicien sur l'éventualité d'une sur-estimation du résultat.
- En pratique on retiendra :
 - Pour connaître la production endogène d'estradiol d'une patiente, les conditions de prélèvement suivantes doivent être respectées lors du suivi thérapeutique :
 - Estrogènothérapie per os : Prélever avant toute nouvelle prise ou $\geq 60h$ après la dernière prise*
 - Estrogènothérapie par gel : Prélever $\geq 48h$ après la dernière application*
 - Estrogènothérapie par patch : Prélever $\geq 8h$ après l'ablation*
 - Pour évaluer l'estradiol circulant lié à une thérapie substitutive à base d'estradiol se conformer à la pharmacocinétique de chaque spécialité. Très globalement, l'estradiol circulant atteint son maximum pour :
 - l'estrogènothérapie per os : dans les 5 à 12 h post prise*
 - l'estrogènothérapie par gel : dans les 2 à 4h post application*
 - l'estrogènothérapie par patch : dans les 12h à 24h post pose*

LA MÉNOPAUSE PRÉCOCE OU INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉCOCE

Une ménopause précoce est évoquée chez une femme jeune (moins de 40ans) présentant une aménorrhée d'installation progressive accompagnée de bouffées de chaleur. Un contexte familial est parfois retrouvé.

Le bilan hormonal est celui d'une ménopause confirmée.

Les causes peuvent être iatrogènes, génétiques, auto-immunes ou indéterminées.

La prise en charge est hormonale substitutive afin d'éviter le développement d'une ostéoporose en particulier. En cas de désir de grossesse, le don d'ovocyte est la seule solution.



Méthodologies

CHAPITRE IV

PROLACTINE

I. Conditions de prélèvement

Les conditions qui doivent être respectées pour un dosage de la Prolactine ont été décrites Chapitre II page 51 et Chapitre III page 96.

Brièvement : le prélèvement doit être réalisé entre 8h et 10h le matin à jeûn (notamment pas de repas riche en protéines depuis la veille au soir) 20 minutes après repos et pose d'un cathéter. De préférence en phase folliculaire (éviter la période péri-ovulatoire).

Pour un contrôle, il peut être demandé pour tenir compte de la pulsativité de la prolactine d'effectuer, après un repos de 20 minutes, deux prélèvements à 10 min d'intervalle et de doser la prolactine sur ces deux prélèvements

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Un prélèvement sur tube sec, sans aucun additif est le plus sûr. Certaines techniques d'immuno-analyse ne peuvent pas être réalisées sur un prélèvement fait sur EDTA : se conformer aux instructions spécifiques de l'immunodosage utilisé.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Décanter le sérum dans la demi-journée qui suit le prélèvement.

Conditions de conservation

Conserver le sérum à +4°C si l'analyse est réalisée dans la semaine.

Conserver le sérum à -20°C au-delà.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement doivent figurer intégralement sur l'étiquette du tube de prélèvement, ainsi que sur les divers tubes de décantation. Prescripteur.

Les autres

Date des dernières règles. Thérapeutiques en cours, même à titre transitoire (*cf chapitre III page 98*).
En cas de contrôle : résultats précédents.

III. Demi-vie

La demi-vie de la mPLT est de l'ordre de 30minutes, celle de la bbPLT est plus longue.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Dosage type sandwich

Types d'A.C.

Le choix par le fournisseur du couple d'anticorps monoclonaux utilisés va déterminer la forme de prolactine reconnue préférentiellement. Or la prolactine circule sous de multiples formes moléculaires. Il en résulte une grande difficulté pour comparer les résultats d'une technique à l'autre.

Nature du signal

Très variable : radio-isotopique, enzymatique, colorimétrique, chimiluminescent, fluorescent.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Pas de traitement.

Standardisation

Les dosages sont toujours réalisés en se rapportant à une courbe d'étalonnage construite à partir de prolactines plus ou moins purifiées, calibrées contre un étalon international contenant des concentrations définies. Il s'agit donc d'étalons de travail dits «étalons secondaires». Il existe à l'heure actuelle trois étalons internationaux dont le plus récent est IS 84/500. Son utilisation tend à se généraliser. Malgré l'uniformisation de l'étalon international, la multiplicité des étalons secondaires demeure [1].

Le facteur de conversion entre les mUI/L et les ng/mL (ou mg/L) varie suivant la technique utilisée. En conséquence :

- il est souhaitable de toujours rendre les résultats de prolactinémie en mUI/L pour permettre au clinicien de comparer sans ambiguïté les résultats provenant de différents laboratoires.
- il est indispensable d'inclure systématiquement au rendu du résultat le facteur de conversion spécifique à la technique utilisée.

Sensibilité

La limite de détection biologique est en général voisine de 1ng/mL (soit environ 21 à 36 mUI/L)

Spécificité

Le problème majeur est celui posé par la macroprolactine. (*Se reporter en infra page 118*).

Interférences

Le sérum de certaines patientes traitées par des préparations à base d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA) interférant dans le dosage; de même, des anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines du réactif, interférant avec les dosages. Tout résultat de dosage contrastant avec le bilan clinique doit amener à réfléchir à l'éventuelle présence de substances interférentes le plus souvent, un test de dilution cohérent permet de s'assurer de la spécificité du dosage.

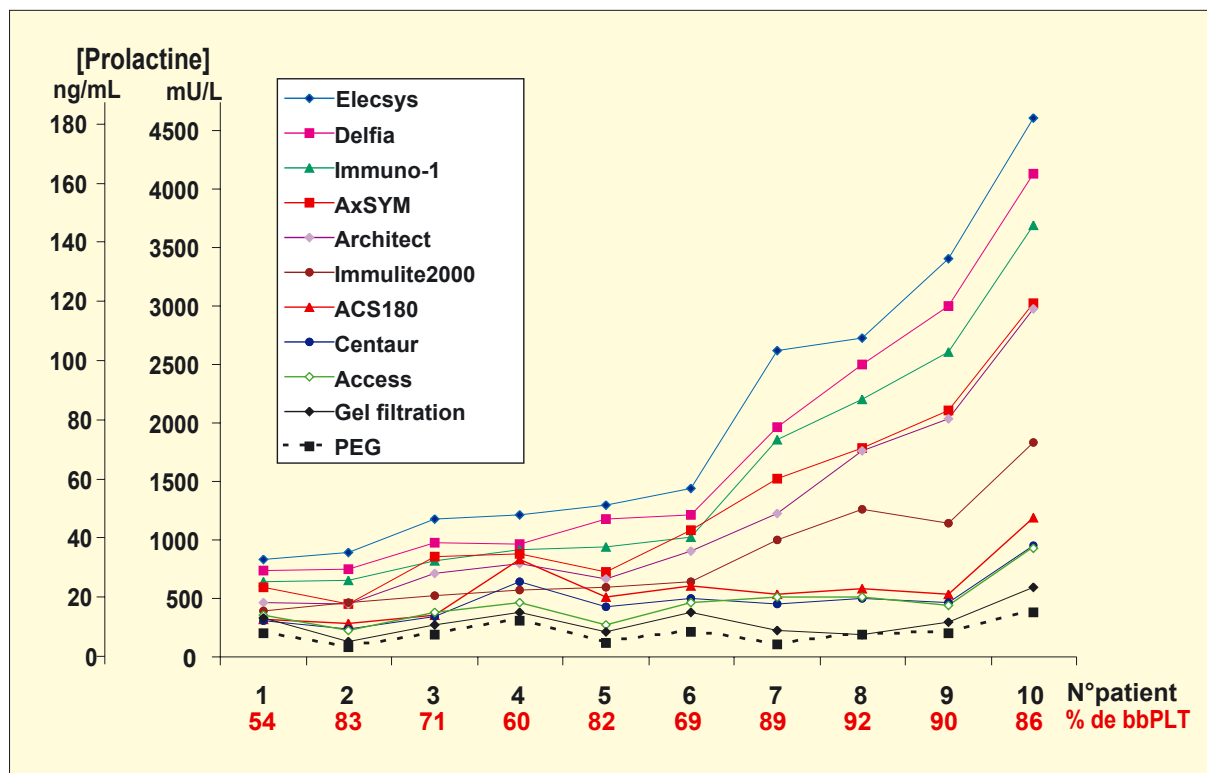
Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode pour ce qui concerne la présence de globules rouges, d'hémolyse, de bilirubine, d'opalescence etc.

Problèmes spécifiques à la prolactine

L'interférence avec la macroprolactine ou big-big prolactine.

Le problème diagnostique posé par la présence d'une big-big prolactine (bbPLT) a été décrit Chapitre III page 100.

La [figure IV.1](#) illustre la divergence de résultats obtenue avec différents immunodosages reconnaissant plus ou moins la macroprolactine.



Prolactinémie de 10 sérums contenant de 54 à 92% de macroprolactine. Résultats obtenus par neuf immunodosages différents, après traitement au PEG, et après séparation par chromatographie de filtration sur gel. D'après les travaux de Smith et al [5] (Figure IV. 1)

Quand-doit-on suspecter la présence d'une macroprolactine ?

- Devant toute divergence clinico-biologique. Une valeur élevée de prolactinémie non accompagnée de signes d'hyperprolactinémie (troubles du cycle, galactorrhée) doit faire suspecter une bbPLT et prescrire spécifiquement son dosage.
- Devant toute divergence de résultats inter-laboratoires et/ou inter-techniques. Si, lors de la vérification (sur le même prélèvement) d'un premier résultat élevé, l'hyperprolactinémie n'est pas confirmée en utilisant un immunodosage différent, il faut suspecter une bbPLT. Il conviendra alors d'en effectuer le dosage par chromatographie.

Recherche et dosage de la bbPLT

- Test de dépistage

Le test au polyéthylène glycol (PEG) est simple et accessible à tout laboratoire [2]. En présence de PEG, la bbPLT précipite et le surnageant contient la prolactine de plus faible masse moléculaire. La comparaison des concentrations de prolactine trouvées dans le sérum avant traitement et dans le surnageant après le traitement au PEG permet de calculer un pourcentage de récupération : en dessous d'un certain seuil de récupération, la présence de bbPLT est suspectée : le test est alors rendu comme étant «positif».

Les études qui ont conduit à la validation de ce test indique que, dans la majorité des cas, il est positif lorsque le pourcentage de bbPLT est $\geq 50\%$

Il n'est ni spécifique ni quantitatif. Il ne peut pas être réalisé avec certains immuno-dosages.

- Chromatographie de filtration sur gel.

C'est la technique de référence. C'est la seule technique qui permette de quantifier le pourcentage de bbPLT contenu dans un sérum. Elle n'est réalisée que dans des laboratoires très spécialisés. Le résultat est exprimé en % de bbPLT présent dans le sérum.

Suivant les auteurs, le pourcentage de bbPLT considéré comme «normal» est $\leq 30\%$ ou $\leq 50\%$. Cependant en l'absence complète de macroprolactine, le pourcentage retrouvé est $\leq 10\%$ (cette valeur pouvant être considérée comme la limite détection fonctionnelle de la technique).

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. Prolactine Immunoanal Biol Spec. 2003 ; 18, 2, 113-119.

V. Indications du dosage

Elles ont été développées chapitre III page 96 et suivantes. Brièvement :

Le dosage de la prolactine entre dans le bilan hormonal systématique entrepris devant un trouble du cycle chez la femme et devant toute galactorrhée. Une hyperprolactinémie peut être la cause, à elle seule, d'une hypofertilité chez la femme. Devant une hyperprolactinémie confirmée, sans étiologie définie, la recherche d'un processus tumoral sera systématiquement entreprise.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Chez la femme adulte il est habituellement admis comme limite supérieure de la «normalité» : 20ng/mL. Une valeur comprise entre 20 et 25ng/mL doit être contrôlée. Supérieure à 25ng/mL, il existe une hyperprolactinémie dont il convient de rechercher l'étiologie.

Point important : ces valeurs seuil doivent être adaptées à la technique utilisée : en effet, les contrôles de qualité démontrent qu'une prolactinémie peut varier d'un facteur 3, sur un même échantillon suivant la technique employée et le laboratoire utilisateur (cf.infra).

Chez la femme enceinte la prolactinémie croît régulièrement au cours de la grossesse pour atteindre environ 300ng/mL (200-350) à 40 semaines.

Variations d'origine iatrogène

Elles ont été décrites chapitre III page 98.

Variations au cours de tests dynamiques

Se reporter au chapitre II page 53.

Variations pathologiques

Se reporter au chapitre II page 52 et chapitre III page 96 et suivantes.

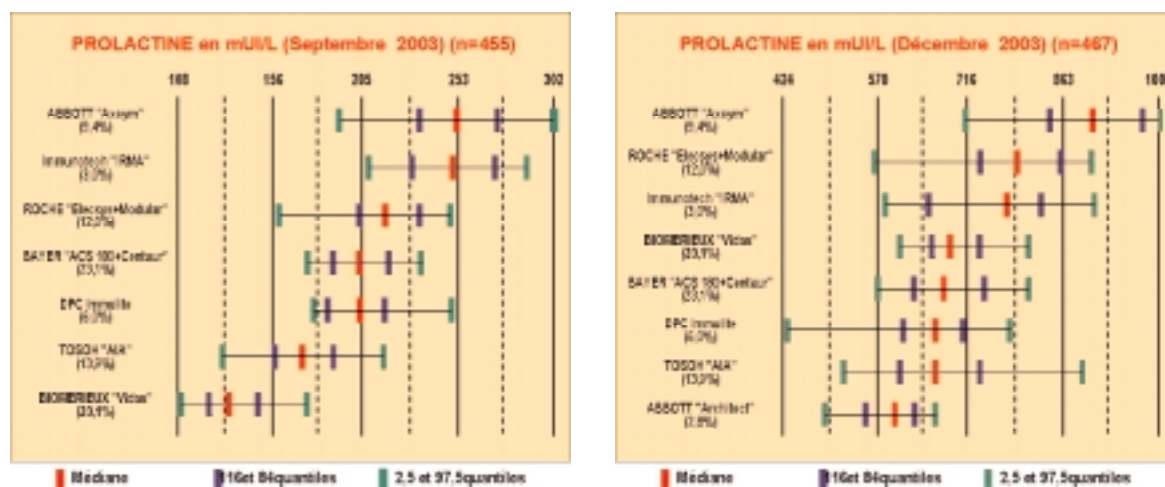
Variations liées à d'autres pathologies

Se reporter au chapitre III page 100.

VII. Contrôles de qualité

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur les [figures IV. 2a et 2b](#)

(Figure IV. 2) Contrôle de qualité Probioqual pour la Prolactine



(Figure IV. 2a) PLT septembre 2003

(Figure IV. 2b) PLT décembre 2003

VIII. Références bibliographiques

- [1] COUSSIEU C. Le dosage de la prolactine aujourd'hui. *Immunoanal Biol Spec* 2000 ; 15 : 186-190.
- [2] FAHIE-WILSON MN, SOULE SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem.* 1997 May;34 (Pt 3):252-8.
- [3] LANCELIN F., POIRIER-BEGUE E., MESTRE B., CARRE C., BALDACH A. et PIKETTY P.L. Prolactinémie et médicaments psychotropes actuels. *Immunoanal Biol Spec* 2001 ; 16 : 260-265.
- [4] MULLER EE, LOCATELLI V, CELLA S, PENALVA A, NOVELLI A, COCCHI D. Prolactin-lowering and -releasing drugs. Mechanisms of action and therapeutic applications. *Drugs.* 1983 Apr;25(4):399-432. Review.
- [5] SMITH TP, SULIMAN AM, FAHIE-WILSON MN, MCKENNA TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5410-5.

La FSH est une glycoprotéine, synthétisée par l'antéhypophyse sous la dépendance de la LH-RH et du rétrocontrôle exercé par les taux circulants d'estradiol, de progestérone et d'Inhibine. La FSH humaine est constituée de deux sous unités polypeptidiques, alpha et bêta. La sous unité bêta est responsable de l'activité biologique spécifique de la FSH. La sous unité alpha est commune aux hormones TSH, LH et hCG. La FSH contribue au développement du follicule ovarien chez la femme. Le taux de FSH varie au cours du cycle menstruel en fonction des taux sériques d'estradiol et de progestérone et d'Inhibine. En période péri ménopausique, les taux de FSH vont progressivement s'élever en relation avec une sécrétion ralentie de progestérone, puis d'estradiol et d'Inhibine ; à la ménopause, les taux de FSH deviennent très élevés.

Chez la femme, les dosages de FSH sont réalisés dans l'exploration de la fonction de reproduction et font partie du bilan de première intention.

I. Conditions de prélèvement

Elles sont précisées par le fournisseur dans sa notice. En général, il est recommandé d'effectuer le prélèvement par ponction veineuse franche au pli du coude, sur un tube «sec».

Le jour du prélèvement dépend de l'objectif de la prescription : se reporter en infra.

➔ Chez la patiente réglée : entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle. S'il s'agit d'une exploration de la réserve ovarienne, ce sera obligatoirement le 3^{ème} (à la rigueur le 2^{ème} ou le 4^{ème}) jour du cycle.

➔ Chez la patiente en aménorrhée, pas de jour particulier.

Il est habituellement effectué en début de matinée. Il n'est pas nécessaire d'être strictement à jeûn.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode. En effet, certaines méthodes d'analyse peuvent accepter certains types d'anticoagulants et en refuser d'autres en relation avec des interférences de l'anticoagulant avec le système de révélation de la technique.

Le prélèvement sur tube «sec» est autorisé pour toutes les techniques de dosages de la FSH. Attention, certains fournisseurs déconseillent les tubes «secs» avec gel séparateur.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode.

Après rétraction complète du caillot dans le tube «sec» contenant le sang total, une centrifugation est nécessaire pour séparer le sérum du culot. Ensuite :

➔ soit le tube est analysé dans les heures qui suivent : après étiquetage adéquat, le tube est le plus souvent installé directement sur l'automate servant au dosage, les appareils sachant pipeter directement dans la couche supérieure du sérum ;

→ soit le tube est analysé plus tard, et le sérum doit être décanté dans un tube bouchant hermétiquement.

A minima, pour les prélèvements sur tubes «secs», il faut attendre la rétraction complète du caillot dans le tube, soit environ 30 minutes à température ambiante, pour éviter d'avoir des filaments de fibrine dans le sérum qui pourraient entraîner des erreurs de pipetage et/ou des artefacts dans le système de révélation du dosage.

Conditions de conservation

Le fournisseur de réactifs indique les conditions de conservation : le plus souvent, quelques jours à +4°C, à défaut congeler. Après décongélation, il sera impératif de vortexer l'échantillon pour l'homogénéiser, puis de le centrifuger avant le dosage.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement, doivent figurer intégralement sur l'étiquette du tube de prélèvement, ainsi que sur les divers tubes de décantation. Prescripteur.

Les autres

- Pour les femmes en âge d'activité génitale :
 - ◆ Présence ou non de règles.
 - ◆ Date des dernières règles : l'interprétation du taux de FSH variant selon que la patiente est en phase folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale.
 - ◆ La durée et la régularité des cycles.
 - ◆ Poser en particulier les questions permettant de ne pas ignorer que la patiente vient pour un bilan d'infertilité. Lors du suivi de l'évolution de sa réserve ovarienne il est impératif que la patiente soit informée d'aller pour tous les prélèvements dans le même laboratoire, les résultats des dosages pouvant être extrêmement dispersés d'une technique à l'autre
- S'il s'agit d'une période de périménopause :
 - ◆ La durée des cycles précédents.
 - ◆ La présence ou non de bouffées de chaleur.
- Pour toutes : les traitements éventuels en cours : essentiellement traitement hormonal substitutif ou contraceptifs.

III. Demi-vie

La demi-vie de la FSH dépend de sa structure : celle de l'isoforme de pHi 5,49 est <à 2h et celle de l'isoforme de pHi 4,27 est >à 30h.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Dosage immunométrique à deux sites ("sandwich").

Types d'A.C.

La grande majorité des trousse disponibles sur le marché français utilise des anticorps monoclonaux développés le plus souvent chez la souris et dirigés contre la sous unité bêta de la FSH et/ou contre la sous unité alpha de la FSH. Certains dosages sont construits avec deux anticorps anti sous unité bêta de la FSH et d'autres utilisent un anticorps anti-unité bêta de la FSH sur la phase solide et un anticorps anti unité alpha de la FSH comme anticorps marqué.

L'utilisation des anticorps polyclonaux a été progressivement abandonnée en raison des réactions croisées obtenues avec la présence des hormones TSH, LH ou hCG éventuellement présentes dans l'échantillon, ces 4 hormones partageant la même sous unité alpha.

Nature du signal

Très variable : radio- isotopique, enzymatique, colorimétrique, chimiluminescent, fluorescent.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Pas de traitement.

Standardisation

Standardisation : plusieurs types de standardisation ont été utilisés; la calibration la plus utilisée est la hFSH WHO 2nd IRP78/549.

La standardisation à partir de préparations hypophysaires purifiées est à l'origine d'une certaine dispersion dans les résultats inter-techniques.

Sensibilité

Elle varie suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Spécificité

- ➔ La présence d'anticorps monoclonaux dirigés contre la sous unité bêta de la FSH permet d'obtenir une bonne spécificité du dosage de la FSH, sans interférence avec les dosages de la TSH, de la LH ou de l'hCG même présente à des quantités importantes.
- ➔ Les deux sous-unités de la FSH sont porteuses d'une partie glucidique indispensable à leur stabilité dans le plasma et à leur action hormonale. Il existe une grande hétérogénéité de leur

copule glucidique. Ainsi, suivant les couples d'anticorps monoclonaux utilisés, certaines formes de FSH circulantes seront reconnues préférentiellement à d'autres. Cette hétérogénéité explique en grande partie la disparité des résultats obtenus entre immunodosages.

Interférences

→ Le sérum de certaines patientes traitées par des préparations à base d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA) interférant dans le dosage ; de même, des anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines du réactif, interférant avec les dosages. Tout résultat de dosage contrastant avec le bilan clinique doit amener à réfléchir à l'éventuelle présence de substances interférentes : le plus souvent, un test de dilution cohérent permet de s'assurer de la spécificité du dosage.

→ Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode pour ce qui concerne la présence de globules rouges, d'hémolyse, de bilirubine, d'opalescence etc.

Problèmes spécifiques au dosage de la FSH

Le problème majeur est l'hétérogénéité structurale de la FSH circulante et la disparité des résultats obtenus entre immunodosages qu'elle implique.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés [1].

V. Indications du dosage

Elles ont été développées dans le chapitre III. Brièvement :

- Le dosage de la FSH est une prescription de première intention dans l'exploration d'une hypofertilité.
 - ◆ chez une patiente en aménorrhée pour définir si l'hypogonadisme est d'origine ovarienne (hypogonadisme hypergonadotrope) ou haute (hypogonadisme hypogonadotrope).
 - ◆ chez la patiente réglée, pour évaluer sa «réserve ovarienne». Le prélèvement est effectué au 3^{ème} jour du cycle, en association avec le dosage de l'estradiol. Le dosage de l'Inhibine B leur est souvent associé.
 - ◆ chez la patiente en période de péri-ménopause : particulièrement chez les patientes hystérectomisées pour lesquelles le test au progestatif ne peut pas être prescrit.
- Le dosage de la FSH associé à celui de la LH est une prescription de première intention dans l'exploration des troubles pubertaires.



VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques en base

Chez la femme adulte

Les valeurs de référence du dosage de la FSH sont variables en fonction du sexe, de l'âge, de la phase du cycle. Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (RIA-gnost hFSH de Cis bio international Schéring SA) sont reportées sur le tableau IV. 1.

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de FSH (mUI/mL) chez la femme adulte.
RIA-gnost hFSH de Cis bio international Schéring SA (Tableau IV. 1)

	Femmes normalement réglées			Femmes ménopausées
	P.Folliculaire	Pic pré-ovulatoire	Phase lutéale	
FSH (mUI/mL)	3 à 8	4 à 18	2 à 8	20 à 130

☞ La détermination de la FSH à J3 (J4) du cycle étant un élément clé de l'évaluation de la réserve ovarienne, il est important de disposer de valeurs de référence précises. Elles sont reportées sur le [tableau IV. 2](#). La relative homogénéité des résultats obtenus dans cette étude réalisée au sein de laboratoires référents en hormonologie de la reproduction contraste avec la dispersion des résultats obtenus avec les contrôles de qualité présentés sur la [figure IV. 3](#). Le biologiste doit être conscient que, de la valeur absolue de la FSH rendue, dépend la prise en charge de la patiente dans les protocoles de procréation médicalement assistée.

Détermination, pour six techniques de dosage de la FSH, de la moyenne et des intervalles de confiance à 95% (IC) pour des prélèvements effectués à J3 et J4 du cycle menstruel [1] (Tableau IV. 2)

	n	Moyenne (mUI/mL) (IC 95%)
Elecsys 2010 (Roche Diagnostics)	77	8,8 (8,3 - 9,5)
FSH Coatria 125I (BioMérieux)	82	6,5 (6,0 - 7,0)
Advia-Centaur (Bayer-Diagnostics)	99	6,8 (6,2 - 7,3)
Architect i2000 (Abbot Laboratories)	129	8,2 (7,6 - 9,3)
Vitros Eci (Orthoclinical Diagnostics)	133	6,7 (6,3 - 7,4)
ACS-180 (BayerDiagnostics)	215	7,6 (7,2 - 8,0)

Au cours de la grossesse

La FSH est inférieure à 1 mUI/mL .

Chez l'enfant

Se reporter au travail de D.Porquet [2]

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2ème édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

(Se reporter Chapitre II page 47).

Variations au cours de tests dynamiques

Test au LH-RH (ou à la GnRH)

(Ce test est décrit en détail Chapitre II page 49).

Test dynamique de la réserve ovarienne

(Se reporter au chapitre III page 105).

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 46).

(Se reporter au chapitre III Tableau III.3, Tableau III.5, Tableau III.6, Figure III.2).

Variations liées à d'autres pathologies

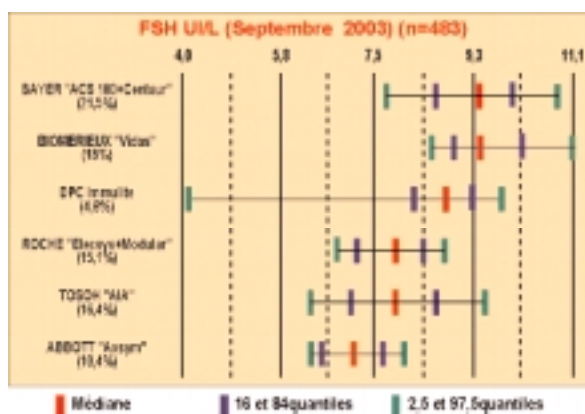
Elles sont développées dans les mêmes rubriques que celles décrites chapitre IV paragraphe ci-dessus "Variations pathologiques".

VII. Contrôles de qualité

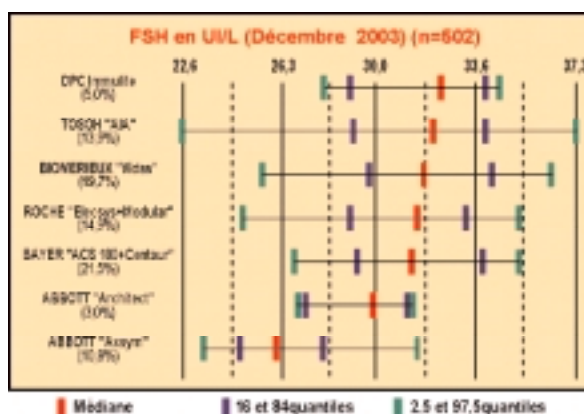
Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la figure IV. 3 a et b

La dispersion particulièrement importante des résultats surtout dans les valeurs basses doit rendre le biologiste vigilant lorsqu'il doit valider des résultats d'exploration de réserve ovarienne.

(Figure IV. 3) Contrôle de qualité Probioqual pour la FSH



(Figure IV. 3a) FSH septembre 2003



(Figure IV. 3b) FSH décembre 2003

VIII. Références bibliographiques

- [1] J. TAIEB, AS BIRR, CC BENATTAR, F. OLIVENNES, C. RIGHINI, A. LINDENBAUM. Dosage de la FSH au début du cycle menstruel par six différentes techniques. *Immunoanalys Biol Spéc* 2001;16:205-206.
- [2] PORQUET D. Endocrine biochemistry of puberty. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1997 Sep-Oct; 55(5): 425-33.
- [3] M P. ROSE . Follicle stimulating hormone International standards and reference preparations for the calibration of immunoassays and bioassays. *Clinica chimica acta* 1998, 273:103-117.
- [4] OLIVARES, M. CARDENAS, C. TIMOSSO, T. ZARINAN, V. DIAZ-SANCHEZ, A. ULLOA-AGUIRRE Reactivity of different LH and FSH standards and preparations in the World health Organization matched reagents for enzyme-linked immunoassays of gonadotrophins.
- [5] A. BEAUDONNET, A.C. RENARD Contrôle des immunodosages avec marqueur non radioactif. *Graphiques récapitulatifs par analyte* 2003.

La LH est une glycoprotéine, synthétisée selon un mode pulsatile par l'antéhypophyse sous la dépendance de la LH-RH et du rétrocontrôle exercé par les taux circulants d'estradiol et de progestérone. La LH humaine est constituée de deux sous unités polypeptidiques, alpha et bêta. La sous unité bêta est responsable de l'activité biologique spécifique de la LH. La sous unité alpha est commune aux hormones TSH, FSH et hCG. L'augmentation progressive de la sécrétion estrogénique par le follicule en voie de maturation provoque à partir d'un seuil critique, le pic sécrétoire de la LH responsable du déclenchement de l'ovulation. Le taux de LH varie au cours du cycle menstruel en fonction des taux sériques d'estradiol et de progestérone. En période péri ménopausique, les taux de FSH et de LH vont progressivement s'élever en relation avec une sécrétion abaissée de progestérone, puis d'estradiol. A la ménopause, les taux de FSH et de LH deviennent très élevés.

I. Conditions de prélèvement

Elles sont précisées par le fournisseur dans sa notice. En général, il est recommandé d'effectuer le prélèvement par ponction veineuse franche au pli du coude, sur un tube «sec».

Le jour du prélèvement dépend de l'objectif de la prescription (*se reporter au paragraphe "Indications du dosage"*) :

- chez la patiente réglée : entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle pour une exploration de l'axe gonadotrope.
- en période préovulatoire dans le cadre des procréations médicalement assistées.
- chez une patiente en aménorrhée, pas de jour particulier.

Il est habituellement effectué en début de matinée. Il n'est pas nécessaire d'être strictement à jeûn.

Il faut savoir que la concentration plasmatique de LH est sujette à d'importantes variations dues à la nature pulsatile de sa sécrétion. La fréquence et l'amplitude des pulses varient au cours du cycle menstruel. Il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats (*se reporter chapitre I page 25*).

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode. En effet, certaines méthodes d'analyse peuvent accepter certains types d'anticoagulants et en refuser d'autres en relation avec des interférences de l'anticoagulant avec le système de révélation de la technique.

Le prélèvement sur tube «sec» est autorisé pour toutes les techniques de dosages de LH.

Attention, certains fournisseurs déconseillent les tubes «secs» avec gel séparateur.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode.

Après rétraction complète du caillot dans le tube «sec» contenant le sang total, une centrifugation est nécessaire pour séparer le sérum du culot. Ensuite :

- soit le tube est analysé dans les heures qui suivent : après étiquetage adéquat, le tube est le plus souvent installé directement sur l'automate servant au dosage, les appareils sachant pipeter directement dans la couche supérieure du sérum ;
- soit le tube est analysé plus tard, et le sérum doit être décanté dans un tube bouchant hermétiquement. Le fournisseur de réactifs indique les conditions de conservation : le plus souvent, quelques jours à +4°C, à défaut congeler. Après décongélation, il sera impératif de vortexer l'échantillon pour l'homogénéiser, puis de le centrifuger avant le dosage.

A minima, pour les prélèvements sur tubes «secs», il faut attendre la rétraction complète du caillot dans le tube, soit environ 30 minutes à température ambiante, pour éviter d'avoir des filaments de fibrine dans le sérum qui pourraient entraîner des erreurs de pipetage et/ou des artefacts dans le système de révélation du dosage.

Conditions de conservation

Le fournisseur de réactifs indique les conditions de conservation : le plus souvent, quelques jours à +4°C, à défaut congeler. Après décongélation, il sera impératif de vortexer l'échantillon pour l'homogénéiser, puis de le centrifuger avant le dosage.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement, doivent figurer intégralement sur l'étiquette du tube de prélèvement, ainsi que sur les divers tubes de décantation. Prescripteur.

Les autres

- Pour les femmes en âge d'activité génitale.
 - ◆ Présence ou non de règles.
 - ◆ Date des dernières règles : l'interprétation du taux de LH variant selon que la patiente est en phase folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale.
 - ◆ La durée et la régularité des cycles.
 - ◆ La présence ou non d'hirsutisme, acnée...
- S'il s'agit d'une période de périménopause.
 - ◆ La durée des cycles précédents.
 - ◆ La présence ou non de bouffées de chaleur.
- Pour toutes : les traitements éventuels en cours.

- ◆ Poser en particulier les questions permettant de **ne pas ignorer** que la patiente est en cours d'induction (ou de stimulation) d'ovulation et que le résultat doit être rendu dans les heures qui suivent. Lors du suivi de ces traitements, il est impératif que la patiente soit informée d'aller pour tous les prélèvements dans le même laboratoire, les résultats des dosages pouvant être extrêmement dispersés d'une technique à l'autre.
- ◆ Traitement hormonal substitutif, contraceptif.

III. Demi-vie

Environ 20 à 30 minutes.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Dosage immunométrique à deux sites ("sandwich")

Types d'A.C.

La grande majorité des trousse disponibles sur le marché français utilise des anticorps monoclonaux développés le plus souvent chez la souris et dirigés contre la sous unité bêta de la LH et/ou contre la sous unité alpha de la LH. Certains dosages sont construits avec deux anticorps anti sous unité bêta de la LH et d'autres utilisent un anticorps anti unité bêta de la LH sur la phase solide et un anticorps anti unité alpha de la LH comme anticorps marqué.

L'utilisation des anticorps polyclonaux a été progressivement abandonnée en raison des réactions croisées obtenues avec la présence des hormones TSH, FSH ou hCG éventuellement présentes dans l'échantillon, ces 4 hormones partageant la même sous unité alpha.

Nature du signal

Très variable : radio-isotopique, enzymatique, colorimétrique, chimiluminescent, fluorescent.

Traitement de l' échantillon avant immunodosage

Pas de traitement.

Standardisation

Standardisation : plusieurs types de standardisation ont été utilisés ; la calibration la plus utilisée est la hLH 2nd IS 80/552.

La standardisation à partir de préparations hypophysaires purifiées est à l'origine d'une certaine dispersion dans les résultats inter-techniques.

Sensibilité

Elle varie suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Spécificité

- La présence d'anticorps monoclonaux dirigés contre la sous unité bêta de la LH permet d'obtenir une bonne spécificité du dosage de la LH, sans interférence avec les dosages de la TSH, de la FSH ou de l'hCG même présente à des quantités importantes.
- Les deux sous-unités de la LH sont porteuses d'une partie glucidique indispensable à leur stabilité dans le plasma et à leur action hormonale. Il existe une grande hétérogénéité de leur copule glucidique. Ainsi, suivant les couples d'anticorps monoclonaux utilisés, certaines formes de LH circulantes seront reconnues préférentiellement à d'autres. Cette hétérogénéité explique en grande partie la disparité des résultats obtenus entre immunodosages. Il faut savoir que cette hétérogénéité de glycosylation de la LH est fonction de certaines pathologies.
- Le dosage de la LH est, comme tout immunodosage, sujet à «pièges». Si l'épitope reconnu par l'un des anticorps a perdu sa structure native suite à une mutation : il ne sera plus reconnu par l'immunodosage mais pourra avoir conservé son activité biologique. Il a été ainsi décrit des formes de «LH invisible» : dans ce cas le résultat de LH évalué par immunodosage est alors rendu « inférieur à la limite de détection fonctionnelle » alors que la LH «bioactive» est tout à fait normale.

Interférences

- Le sérum de certaines patientes traitées par des préparations à base d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA) interférant dans le dosage; de même, des anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines du réactif, interférant avec les dosages. Tout résultat de dosage contrastant avec le bilan clinique doit amener à réfléchir à l'éventuelle présence de substances interférentes: le plus souvent, un test de dilution cohérent permet de s'assurer de la spécificité du dosage.
- Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode pour ce qui concerne la présence de globules rouges, d'hémolyse, de bilirubine, d'opalescence etc.

Problèmes spécifiques au dosage de la LH

Le problème majeur est l'hétérogénéité structurale de la LH circulante : donc la disparité des résultats obtenus entre immunodosages qu'elle entraîne.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

V. Indications du dosage

Elles ont été développées dans le chapitre III. Brièvement :

Dans le cadre de l'exploration de l'axe gonadotrope

- Le dosage de la LH associé à celui de la FSH est une prescription de première intention dans l'exploration d'une hypofertilité.
 - ◆ Chez une patiente en aménorrhée pour définir si l'hypogonadisme est d'origine ovarienne (hypogonadisme hypergonadotrope) ou haute (hypogonadisme hypogonadotrope).
 - ◆ Chez la patiente présentant des signes cliniques d'hyperandrogénie pour participer au diagnostic différentiel de SOPK.
 - ◆ Chez la patiente en période de péri-ménopause, associée à la FSH : particulièrement chez les patientes hystérectomisées pour lesquelles le test au progestatif ne peut pas être prescrit.
- Le dosage de la LH associé à celui de la FSH est une prescription de première intention dans l'exploration des troubles pubertaires.

Dans le cadre d'un suivi thérapeutique

Le dosage de la LH est prescrit dans le cadre de l'Aide Médicale à la Procréation pour monitorer l'induction de l'ovulation. La surveillance biologique comporte le dosage de l'estradiol (et de la LH plasmatiques pour certaines équipes) tous les 3 ou 7 jours en début de traitement, éventuellement plus fréquemment lorsque l'on approche de la période péri-ovulatoire. La LH permettra de surveiller l'approche éventuelle du pic pré-ovulatoire et donc la période propice à un rapport sexuel.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques en base

Chez la femme adulte

Les valeurs de référence du dosage de la LH sont variables en fonction du sexe, de l'âge, de la phase du cycle. Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (IRMA Immunotech Beckman Coulter) sont reportées sur le [tableau IV.3](#).

*Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de la LH (mUI/mL) chez la femme adulte.
IRMA d'Immunotech Beckman Coulter (Tableau IV. 3)*

	Femmes normalement réglées			Femmes ménopausées
	P.Folliculaire	Pic pré-ovulatoire	Phase lutéale	
LH (mUI/mL)	0,5 à 5	5 à 30	0,5 à 5	> 20

Au cours de la grossesse

La LH est inférieure à 1 mUI/mL .

Chez l'enfant

Se reporter au travail de D.Porquet [1]

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

(Se reporter Chapitre II page 47).

Variations au cours de tests dynamiques

Test au LH-RH (ou à la GnRH). Ce test est décrit en détail Chapitre II page 49.

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 46).

(Se reporter au chapitre III Tableau III.3, Tableau III.5, Tableau III.6, Figure III.2).

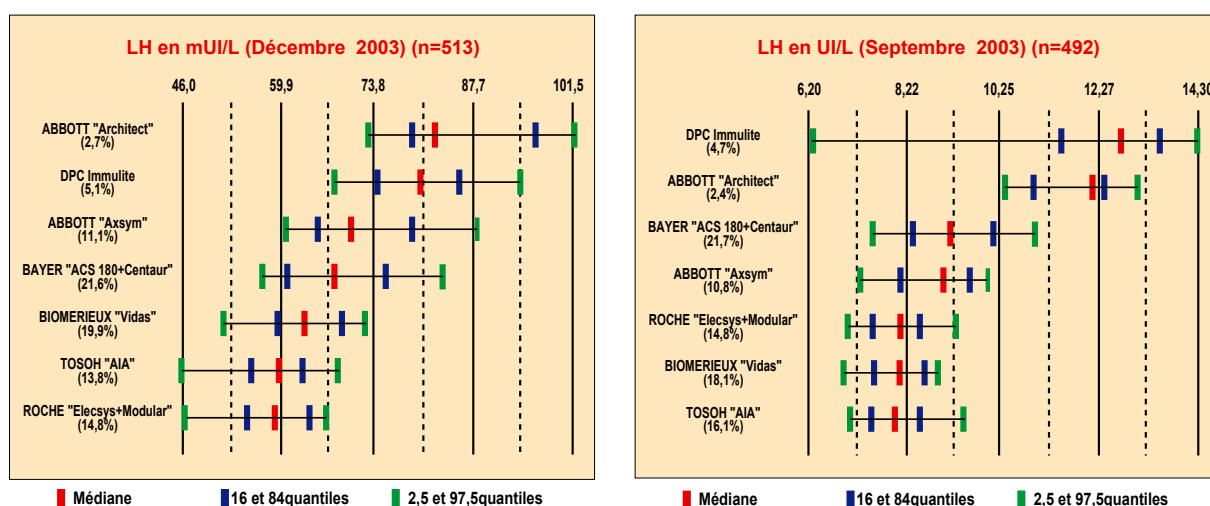
Variations liées à d'autres pathologies

Elles sont développées dans les mêmes rubriques que celles décrites chapitre IV paragraphe ci-dessus "Variations pathologiques".

VII. Contrôles de qualité

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la figure IV. 4 a et b.

(Figure IV. 4) Contrôle de qualité Probioqual pour la LH



(Figure IV. 4a) LH décembre 2003

(Figure IV. 4b) LH septembre 2003

VIII. Références bibliographiques

- [1] PORQUET D. Endocrine biochemistry of puberty. Ann Biol Clin (Paris). 1997 Sep-Oct; 55(5): 425-33.
- [2] AO OLUKOGA, R. MITCHELL, L.WALTON, WR. ROBERTSON, I. LAING. Differences in serum luteinizing hormone measurements by immunoradiometric assay induced by kinetic manipulation of assay conditions are dependent on the endocrine milieu of serum. Ann. Clin. Biochem 1996, 33 : 107-111.
- [3] A. OLIVARES, M. CARDENAS, C. TIMOSSO, T. ZARINAN, V. DIAZ-SANCHEZ, A. ULLOA-AGUIRRE. Reactivity of different LH and FSH standards and preparations in the World health Organization matched reagents for enzyme-linked immunoassays of gonadotrophins.
- [4] A. BEAUDONNET, A.C. RENARD. Contrôle des immunodosages avec marqueur non radioactif. Graphiques récapitulatifs par analyte 2003. Pro. Bio. Qual <probioqual@easynet.fr>

ESTRADIOL

I. Conditions de prélèvement

Elles sont précisées par le fournisseur dans sa notice. En général, il est recommandé d'effectuer le prélèvement par ponction veineuse franche au pli du coude, sur un tube «sec».

Le jour du prélèvement dépend de l'objectif de la prescription : se reporter au paragraphe "Indications du dosage". Il est habituellement effectué en début de matinée. Il n'est pas nécessaire d'être strictement à jeûn.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode. En effet, certaines méthodes d'analyse peuvent accepter certains types d'anticoagulants et en refuser d'autres en relation avec des interférences de l'anticoagulant avec le système de révélation de la technique.

Le prélèvement sur tube «sec» est autorisé pour toutes les techniques de dosages de l'estradiol. Attention, certains fournisseurs déconseillent les tubes «secs» avec gel séparateur.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode.

Après rétraction complète du caillot dans le tube «sec» contenant le sang total, une centrifugation est nécessaire pour séparer le sérum du culot. Ensuite :

- soit le tube est analysé dans les heures qui suivent : après étiquetage adéquat, le tube est le plus souvent installé directement sur l'automate servant au dosage, les appareils sachant pipeter directement dans la couche supérieure du sérum ;
- soit le tube est analysé plus tard, et le sérum doit être décanté dans un tube bouchant hermétiquement. Le fournisseur de réactifs indique les conditions de conservation : le plus souvent, quelques jours à +4°C, à défaut congeler. Après décongelation, il sera impératif de vortexer l'échantillon pour l'homogénéiser, puis de le centrifuger avant le dosage.

A minima, pour les prélèvements sur tubes «secs», il faut attendre la rétraction complète du caillot dans le tube, soit environ 30 minutes à température ambiante, pour éviter d'avoir des filaments de fibrine dans le sérum qui pourraient entraîner des erreurs de pipetage et/ou des artefacts dans le système de révélation du dosage.

Conditions de conservation

Le fournisseur de réactifs indique les conditions de conservation : le plus souvent, quelques jours à +4°C, à défaut congeler. Après décongelation, il sera impératif de vortexer l'échantillon pour l'homogénéiser, puis de le centrifuger avant le dosage.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement, doivent figurer intégralement sur l'étiquette du tube de prélèvement, ainsi que sur les divers tubes de décantation. Prescripteur.

Les autres

- Pour les femmes en âge d'activité génitale.
 - ◆ Présence ou non de règles.
 - ◆ Date des dernières règles : l'interprétation du taux d'estradiol variant selon que la patiente est en phase folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale.
 - ◆ La durée et la régularité des cycles.
- S'il s'agit d'une période de périménopause.
 - ◆ la durée des cycles précédents.
 - ◆ la présence ou non de bouffées de chaleur.
- Pour toutes : les traitements éventuels en cours.
 - ◆ Poser en particulier les questions permettant **de ne pas ignorer** que la patiente est en cours d'induction (ou de stimulation) d'ovulation et que le résultat doit être rendu dans les heures qui suivent. Lors du suivi de ces traitements, il est impératif que la patiente soit informée d'aller pour tous les prélèvements dans le même laboratoire, les résultats des dosages pouvant être extrêmement dispersés d'une technique à l'autre.
 - ◆ Traitement hormonal substitutif.

III. Demi-vie

Courte : de quelques heures.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Il s'agit d'un dosage par compétition.

Types d'A.C.

Les dosages utilisent dans leur très grande majorité des anticorps polyclonaux, préparés chez le lapin le plus souvent.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Avec la très grande majorité des radio-immunodosages disponibles aujourd'hui, une étape d'extraction est recommandée pour évaluer l'estradiolémie chez l'enfant.

Nature du signal

Très variable : radio-isotopique (Iode 125, tritium), enzymatique (phosphatase alcaline,...), chimiluminescent, fluorescent.

Standardisation

L'estradiol est un stéroïde particulièrement bien connu qui est accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir d'estradiol très pur.

Sensibilité

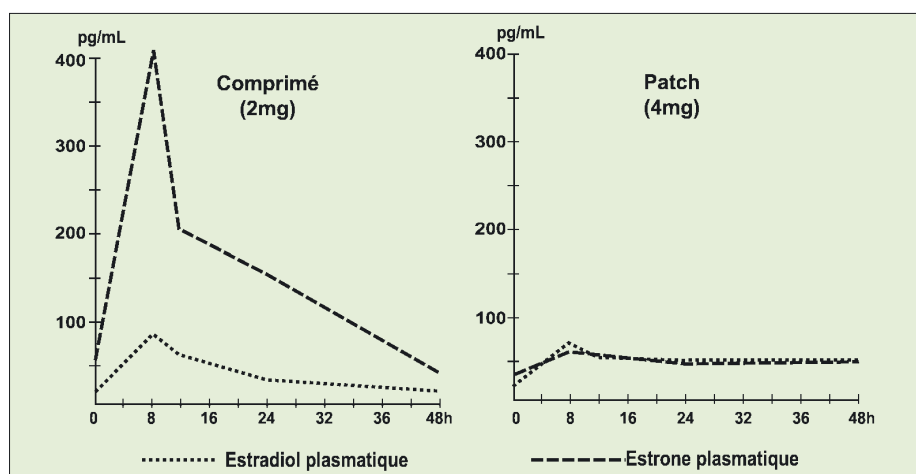
Dans le cadre de l'exploration fonctionnelle, de l'exploration de la réserve ovarienne et donc du diagnostic : la limite de détection fonctionnelle doit être : ≤ 10 pg/mL chez la femme adulte ou la jeune fille et ≤ 5 pg/mL s'il s'agit de l'enfant.

Dans le cadre du suivi des procréations médicalement assistées : elle peut être plus élevée.

Spécificité

Réactions croisées : le fournisseur du dosage présente en général une liste de substances proches ayant été testées comme interférant ou n'interférant pas avec le dosage propre de l'estradiol. Ces interférences sont le plus souvent évaluées par rapport à des concentrations habituelles de ces autres substances dans le sérum humain ; aussi, lorsque ces substances interférentes sont présentes en quantité anormalement élevées du fait d'une pathologie ou d'un traitement substitutif (THS), elles peuvent interférer de manière significative (une liste des THS susceptibles de conduire à de telles interférences est présenté [chapitre III, tableau III.7](#)).

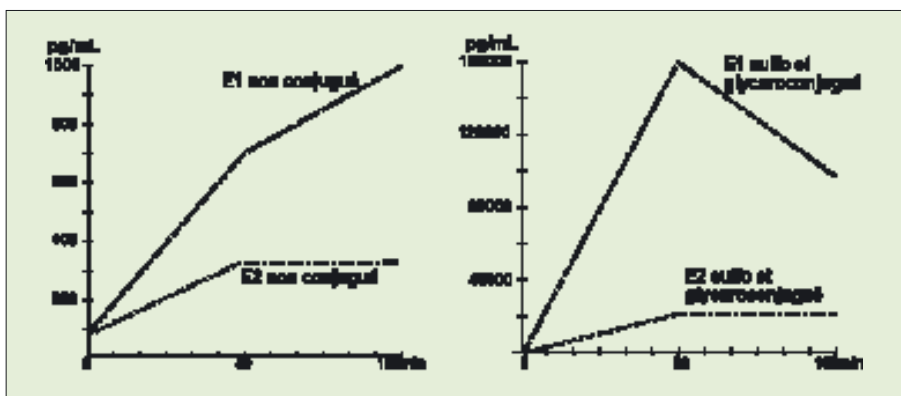
Les [figures IV. 5 et IV. 6](#) illustrent l'évolution des concentrations plasmatiques des estrogènes sous estrogénothérapie (dosés avec des méthodes de référence).



(Figure IV. 5) Evolution de la concentration plasmatique de l'estrone et de l'estradiol plasmatiques au cours d'une estrogénothérapie administrée au temps 0 :

1- par voie orale : un comprimé de 2mg de valérianate d'E2 (Progynova®)

2- par patch : pose d'un patch contenant 4mg d'estradiol (Estraderm®) (unpublished data, 1995, C.Coussieu)



(Figure IV. 6) Cinétiques des concentrations des estrogènes circulants après administration orale de 9mg de 17β-estradiol micronisé (d'après les travaux de Thomas et al : Clin Chem 1993, 39/11 2341-2342)

Le **tableau IV. 4** présente les valeurs d'estradiolémie obtenues par 4 immunodosages différents présentant des pourcentages de réactions croisées variables avec les estrogènes conjugués.

Temps (heure)	E2 (pg/ml) méthode 1	E2 (pg/ml) méthode 2	E2 (pg/ml) méthode 3	E2 (pg/ml) méthode 4
0 (avant la prise)	27	40	33	57
0,5	34	40	38	55
1	218	70	41	1401
2	378	94	57	2700
3	225	78	54	1070
7	270	90	52	775

Estradiolémie après absorption d'un comprimé de 2mg de Proginova® (Valérianate d'Estradiol) chez une patiente volontaire, au jour 5 de son cycle. Valeurs d'estradiolémie obtenues par 4 immunodosages différents présentant des pourcentages de réactions croisées variables avec les estrogènes conjugués (la méthode 3 est une méthode de référence) (unpublished data, 1995, C.Coussieu). (Tableau IV. 4)

Interférences

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode. En effet, la présence de globules rouges, d'hémolyse, de bilirubine, d'opalescence, de bulles d'air... dans le sérum peut provoquer des interférences dans le pipetage, ainsi que des artefacts dans le système de révélation du dosage.

A minima, il convient de s'assurer que les sérums soient clairs et en quantité suffisante dans les tubes avant de les poser sur l'automate qui effectue les dosages.

→ Il convient d'être très vigilants sur les contaminations possibles dues aux traitements estrogéniques par gels. Des traces de ce gel peuvent contaminer les prélèvements et être à l'origine de résultats faussement élevés d'estradiol. Cette contamination peut provenir du gel appliqué chez la patiente, l'infirmière préleveuse, la technicienne du laboratoire etc.

Problèmes spécifiques à l'estradiol

Le dosage de l'estradiol est prescrit dans deux circonstances distinctes :

→ Dans un cadre «diagnostique» : la méthodologie choisie doit être performante dans des zones de très faibles concentrations : la limite de détection fonctionnelle doit être ≤ 10 pg/mL s'il s'agit d'exploration chez la femme adulte ou la jeune fille, et ≤ 5 pg/mL s'il s'agit de l'enfant. Ces explorations doivent donc être réservées aux laboratoires disposant de ces techniques en routine.

→ Dans le cadre du suivi des procréations médicalement assistées : la méthodologie doit répondre impérativement à des critères de rapidité (résultat rendu dans la demi-journée qui suit le prélèvement), de disponibilité quotidienne (ouverture tous les jours de l'année) et de reproductibilité. De plus elle devra couvrir une vaste étendue de concentrations et prévoir des tests de dilution systématiques. L'immense majorité des techniques adaptées à ces objectifs n'ont pas la limite de détection fonctionnelle permettant de répondre aux critères «diagnostiques» cités en supra. Les résultats des contrôles de qualité présentés ci-dessous en témoignent.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : «Informations réactifs. 17beta Estradiol. Immunoanal Biol Spec 1999 ; 14, 5 , 359-368».

V. Indications du dosage

Elles ont été développées dans le chapitre III. Brièvement :

- Le dosage de l'estradiol est prescrit dans l'exploration de la fonction de reproduction chez la femme : bilan d'orientation à la recherche de l'étiologie des aménorrhées primaires ou secondaires et des hypofertilités, de tumeurs ovariennes. Il est également prescrit pour le suivi des protocoles d'induction et de stimulation de l'ovulation.
- Ce dosage est le plus souvent pratiqué :
 - ◆ en phase folliculaire précoce (3-5^{ème} jour du cycle) associé au dosage de la FSH pour évaluer la réserve ovarienne (associé ou non aux dosages de l'Inhibine B et de l'AMH),
 - ◆ en phase périovulatoire, lors des monitorings de l'ovulation spontanée ou induite, en association avec les données échographiques,
 - ◆ en période de désensibilisation par les agonistes ou les antagonistes de la GnRH,
 - ◆ au cours des stimulations de l'ovulation.
- Ce dosage est parfois prescrit lors de l'instauration d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, lorsque les signes cliniques persistent. Néanmoins, la dispersion des valeurs obtenues ne permet pas le plus souvent d'adapter la posologie en fonction des résultats obtenus.
- Ce dosage n'est habituellement plus pratiqué pour le suivi des femmes enceintes.
- De même, les dosages urinaires des estrogènes sont devenus obsolètes.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Les fournisseurs de réactifs proposent le plus souvent des valeurs de référence pour certains types de populations. Il convient de s'y référer ou d'établir dans son laboratoire ces valeurs.

Les valeurs usuelles de l'estradiol varient en fonction du sexe, de l'âge, du stade pubertaire, de la phase du cycle pour la femme.

Chez la femme adulte

Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (AXSYM d'Abott) sont reportées sur le [tableau IV. 5](#).

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de l'estradiol obtenues "chez la femme cyclique saine" avec la technique AXSYM d'Abott ([Tableau IV. 5](#))

	Phase Folliculaire	Pic du milieu de cycle	Phase lutéale	Post Ménopause
E2 (pg/mL)	39 à 189	94 à 508	48 à 309	< 20 à 41

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2ème édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

(Se reporter au paragraphe "Spécificité" page 138).

Variations au cours de tests dynamiques

Il s'agit le plus souvent du suivi de protocoles de procréations médicalement assistées :

- ➔ Au cours des traitements par induction d'ovulation (*chapitre III page 106*) : les valeurs de l'estradiolémie évolueront dans une première période dans les zones de concentration d'une phase folliculaire puis évolueront vers celles d'une phase pré-ovulatoire. Si les valeurs d'estradiolémie évolue de façon explosive et font craindre un risque d'hyperstimulation ovarienne le prescripteur doit en être immédiatement averti. S'il n'est pas joignable il faut prendre contact avec la patiente et, sans l'inquiéter outre mesure, lui demander de prendre contact dans les meilleurs délais avec le centre chargé de la prise en charge de son traitement (*cf chapitre III page 109*).
- ➔ Au cours des traitements par stimulation d'ovulation les valeurs de l'estradiolémie évolueront dans une première période dans les zones de concentration d'une femme ménopausée et approcheront en quelques jours celles d'une femme enceinte de quelques semaines (1500 à 4000pg/mL) (*chapitre III page 109*).

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 53 et suivantes).

(Se reporter au chapitre III : Tableau III.3, Tableau III.5, Tableau III.6).

Variations liées à d'autres pathologies

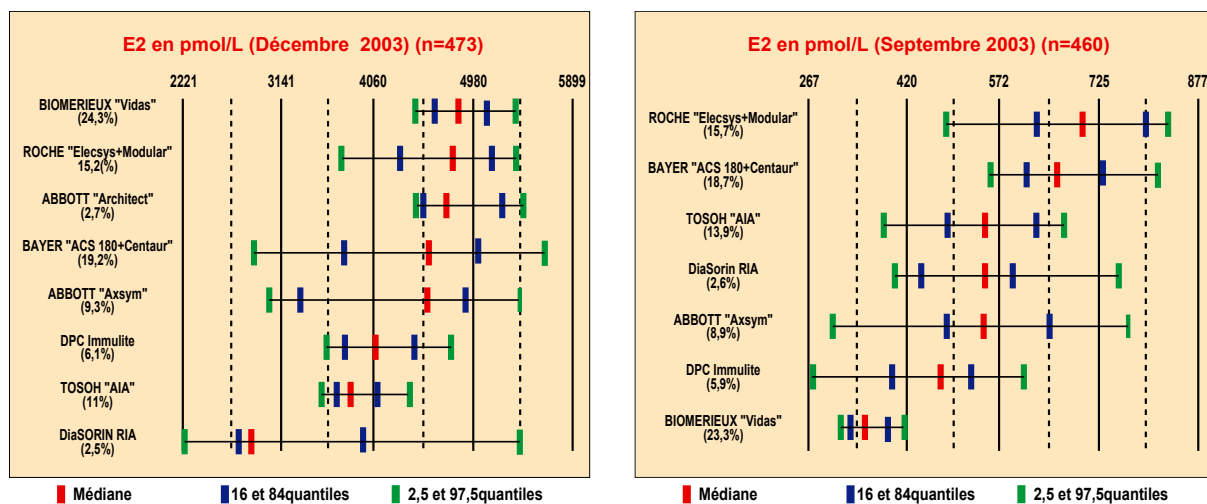
La présence de SHBG à fortes concentrations (en particulier dans certaines affections hépatiques) peuvent entrainer des interférences dans la détermination de l'estradiol.

VII. Contrôles de qualité

Une vingtaine de réactifs sont commercialisés au minimum en France pour le dosage de l'estradiol dans le sérum : ces réactifs sont en général optimisés pour les taux d'estradiol obtenus lors des stimulations ovariennes. Les échantillons adressés ponctuellement et régulièrement dans le cadre du Contrôle National de Qualité par l'AFSSAPS font état d'une dispersion particulièrement importante des résultats surtout dans les valeurs basses, contrastant avec des critères analytiques de répétabilité et de reproductibilité en général acceptables. Cet état de fait est retrouvé par différents auteurs et également dans les autres enquêtes en intra ou inter-techniques organisées par PRO-BIO-QUAL, BIORAD, ou autres fournisseurs de contrôle de qualité interne et/ou externe.

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur les figures IV. 7 a et b.

(Figure IV. 7) Contrôle de qualité Probioqual pour l'estradiol



(Figure IV. 7a) E2 septembre 2003

(Figure IV. 7b) E2 décembre 2003

VIII. Références bibliographiques

MC. PATRICOT, Y. BADONNEL, M-J BUGUGNANI, I. COLLIGNON, L. DELVIGNE, I. LACROIX, B. MATHIAN

Validité des dosages immunochimiques de l'estradiol Etude réalisée en 1994
Ann. Biol. Clin. (1995) 53, 399-406

NIGEL J. COOK, GRAHAM F. READ

Oestradiol measurement in women on oral hormones replacement therapy : the validity of commercial test kits
British Journal of Biomedical Science 1995, 52: 97-101

V. FOUGERE, J.-P. LAPLAUD

Etude comparative du dosage d'estradiol avec trois techniques : la trousse Ria I125-estradiol Coatria, le Vidas et l'Elecsys
Immunoanal. Biol. Spéc 2000 ;15 :118-122

J. TAIEB, C. BENATTAR, A.-S. BIRR, A. LINDENBAUM, R. FRYDMAN, F. OLIVENNES

Stabilité des dosages d'estradiol, progesterone, LH et FSH dans le sang total conservé trois jours à température ambiante
Ann. Biol. Clin 2001, 59 : 643-6

BEAUDONNET A., RENARD A.C.

Contrôle de qualité des immunodosages avec marqueur non radioactif-
Stéroïdes : résultats cumulatifs obtenues en 2003 : cortisol-estradiol-progesterone-testosterone

PROGESTÉRONE

La progestérone est sécrétée en quantité faible par les ovaires au cours de la phase folliculaire du cycle. Son taux de sécrétion augmente légèrement au cours du pic péri-ovulatoire de LH, puis de façon importante après l'ovulation. Les taux de progestérone sont maximaux 5 à 7 jours après l'ovulation. S'il n'y a pas de fécondation, le taux diminue ensuite ; s'il y a fécondation et implantation d'un ovule fécondé, le corps jaune continue à sécréter de la progestérone jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse. La progestérone circule dans le sang sous forme soit libre, soit liée aux protéines de transport (albumine, Cortisol Binding Globulin).

I. Conditions de prélèvement

Le jour du prélèvement dépend de l'objectif de la prescription (*se reporter au paragraphe "Indications du dosage page 147*). Il est donc important d'avoir la date des dernières règles lorsque la femme est en période d'activité génitale, l'interprétation du taux de progestérone variant selon que la patiente est en phase folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale

La progestérone étant sujette à d'importantes variations nyctémérales (*chapitre II figure II.7.*) le prélèvement doit toujours être effectué le matin entre 8h et 10h.

II. Conditions pré-analytiques

Après rétraction complète du caillot dans le tube «sec» contenant le sang total, une centrifugation est nécessaire pour séparer le sérum du culot

Nature de l'anticoagulant

Elles sont précisées par le fournisseur dans sa notice. En général, il est recommandé d'effectuer le prélèvement par ponction veineuse franche au pli du coude, sur un tube «sec».

En effet, certaines méthodes d'analyse peuvent accepter certains types d'anticoagulants et en refuser d'autres en relation avec des interférences de l'anticoagulant avec le système de révélation de la technique.

Le prélèvement sur tube «sec» est autorisé pour toutes les techniques de dosages de la progestérone.

Attention, certains fournisseurs déconseillent les tubes «sec» avec gel séparateur.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Après rétraction complète du caillot dans le tube «sec» contenant le sang total, une centrifugation est nécessaire pour séparer le sérum du culot. Ensuite :

- soit le tube est analysé dans les heures qui suivent : après étiquetage adéquat, le tube est le plus souvent installé directement sur l'automate servant au dosage, les appareils sachant pipeter directement dans la couche supérieure du sérum ;
- soit le tube est analysé plus tard, et le sérum doit être décanté dans un tube bouchant hermétiquement.

Conditions de conservation

Le fournisseur de réactifs indique les conditions de conservation : le plus souvent, quelques jours à +4°C, à défaut congeler. Après décongélation, il sera impératif de vortexer l'échantillon pour l'homogénéiser, puis de le centrifuger avant le dosage.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement, doivent figurer intégralement sur l'étiquette du tube de prélèvement, ainsi que sur les divers tubes de décantation. Prescripteur.

Les autres

- La date des dernières règles lorsque les femmes sont en période d'activité génitale. Pour un taux de progestérone identique, l'interprétation sera très différente pour une phase folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale.
- Les traitements éventuels en cours.
 - ◆ Poser en particulier les questions permettant de **ne pas ignorer** que la patiente est en cours d'induction (ou de stimulation) d'ovulation et que le résultat doit être rendu dans les heures qui suivent. Lors du suivi de ces traitements, il est impératif que la patiente soit informée d'aller pour tous les prélèvements dans le même laboratoire, les résultats des dosages pouvant être extrêmement dispersés d'une technique à l'autre (*se reporter au paragraphe ci-dessous "Contrôles de qualité"*).
 - ◆ Connaître les traitements hormono-substitutifs éventuels en cours (*se reporter au paragraphe ci-dessous "Spécificité"*).

III. Demi-vie

Courte, de quelques heures.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Dosage par compétition

Types d'A.C.

Les dosages utilisent dans leur très grande majorité des anticorps polyclonaux, préparés chez le lapin le plus souvent.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Pas de traitement.

Nature du signal

Très variable : radioisotopique (marqueur radioactif à l'iode 125 le plus souvent), immuno-enzymatiques, colorimétriques, chimiluminescent...

Standardisation

La progestérone est un stéroïde particulièrement bien connu, et accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir de progestérone très pure.

Spécificité

- Réactions croisées : le fournisseur du dosage présente en général une liste de substances proches ayant été testées comme interférant ou n'interférant pas avec le dosage propre de la progestérone.

Ces interférences sont le plus souvent évaluées par rapport à des concentrations habituelles de ces autres substances dans le sérum humain ; aussi, lorsque ces substances interférentes sont présentes en quantité anormalement élevées du fait d'une pathologie ou d'un traitement substitutif, elles peuvent néanmoins interférer de manière significative.

- Si des dosages de progestérone sont pratiqués chez des patientes prenant un traitement substitutif à base de progestérone dans le cadre d'un remplacement embryonnaire post-AMP, il convient de l'informer de faire ses prélèvements sanguins avant toute prise médicamenteuse par voie orale et toujours dans le même laboratoire s'il s'agit de prélèvements successifs de manière à éviter les variations analytiques inter-techniques et les majorations artéfactuelles dues aux métabolites du progestatif utilisé (se reporter au tableau III.7 du chapitre III).

Exemple : le traitement par l'Utrogestan® post-AMP. La progestérone exogène administrée par voie orale à des doses de l'ordre de 100mg fait augmenter de façon considérable les concentrations plasmatiques de dérivés de la progestérone comme les 20 α , 5 α et 5 β dihydroprogestérone. Or presque tous les anti-corps utilisés actuellement dans les trousse de dosage de la Progestérone croisent avec ces 3 dérivés. Les résultats trouvés dans ces conditions sont donc considérablement surévalués. A titre de référence les concentrations de progestérone plasmatique réelles trouvées après traitement par l'Utrogestan figurent sur le [tableau IV. 6](#).

Pic de progestérone		
	Heure	Concentration plasmatique (ng/mL)
Moyenne	3	4,7
SEM	0,44	1,15

Evaluation de la Progestérone par une méthode de référence après prise de 200mg de progestérone micronisée
[1] ([Tableau IV. 6](#))

Sensibilité

Si le dosage de progestérone est utilisé en période pré-ovulatoire pour détecter une lutéinisation prématurée lors du monitoring de l'ovulation stimulée, l'immunodosage doit être très sensible. Il doit être très reproductible dans les zones de concentrations <1ng/mL (*Se reporter au paragraphe ci-dessous "Contrôles de qualité"*).

Interférences

Se référer à la notice du fournisseur du réactif à la période d'utilisation de la méthode.

En effet, la présence de globules rouges, d'hémolyse, de bilirubine, d'opalescence, de bulles d'air... dans le sérum peut provoquer des interférences dans le pipetage, ainsi que des artefacts dans le système de révélation du dosage de la progestérone.

A minima, il convient de s'assurer que les sérums soient clairs et en quantité suffisante dans les tubes avant de les poser sur l'automate qui effectue les dosages.

Problèmes spécifiques à la progestérone

Si le dosage de progestérone est utilisé dans le cadre des suivis d'AMP, la méthodologie doit répondre impérativement à des critères :

- de rapidité (résultat rendu dans la demi-journée qui suit le prélèvement),
- de disponibilité quotidienne (ouverture tous les jours de l'année),
- de très bonne reproductibilité dans les très faibles valeurs de concentrations (c'est-à-dire < 1ng/mL).

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. Progestérone. Immunoanal Biol Spec 2000 ; 15, 6, 453-459.

http://www.corata.org//banque_reactifs/fiches/progesterone

V. Indications du dosage

Le dosage de la progestérone est prescrit :

- Pour évaluer la qualité de la phase lutéale, en complément de la courbe de température : le prélèvement est alors pratiqué dans les jours qui suivent l'ovulation, soit du 18^{ème} au 22^{ème} jour du cycle. Certains praticiens font réaliser trois prélèvements à 48 heures d'intervalle, en raison de la demi-vie courte de la progestérone dans le sang.
- En période pré-ovulatoire, lors des monitorings de l'ovulation stimulée, en association avec les données échographiques et les dosages de LH et d'estradiol, pour le déclenchement de l'ovulation par injection d'hCG. En effet, une élévation prématurée de la progestérone en fin de phase folliculaire signe une lutéinisation prématurée et est associée à une diminution du taux de grossesse.

- Après remplacement embryonnaire pour suivre les taux croissants de progestérone si l'implantation est positive. Dans ce cas, il convient d'informer la patiente de ne pas prendre ses comprimés à base de progestérone le matin du prélèvement, les métabolites d'origine thérapeutique interférant de manière importante dans le dosage : les résultats ne sont plus alors utilisables (cf supra).
- Eventuellement utile dans le suivi du début de grossesse chez les patientes ayant présenté des fausses couches à répétition.
- Certains auteurs préconisent le dosage de la progestérone pour le suivi de grossesses extra-utérines, la demi-vie de la progestérone étant plus courte que celle de l'hCG.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Les fournisseurs de réactifs proposent le plus souvent des valeurs de référence pour certains types de populations. Il convient de s'y référer ou d'établir dans son laboratoire ces valeurs.

Les valeurs usuelles de la progestérone varient en fonction du sexe, de l'âge, du stade pubertaire, de la phase du cycle pour la femme.

Chez la femme adulte

Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (Axsym d'Abott) sont reportées sur le tableau IV. 7.

	Phase Folliculaire	Phase lutéale	Femmes Ménopausées
Progestérone (ng/mL)	0,38 à 0,94	7,77 à 27,00	< 0, à 0,49

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de progestérone obtenues avec l'automate Axsym d'Abott. (Tableau IV. 7)

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations iatrogènes

Elles sont dues à des dérivés thérapeutiques lors des traitements substitutifs par des progestatifs. Ils peuvent majorer artificiellement les résultats, et ce, de manière variable selon les différents systèmes de dosages (*se reporter au paragraphe "Spécificité" page 146*).

Variations au cours de tests dynamiques

Les test dynamiques sur la progestérone n'ont plus cours aujourd'hui.

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 55).

Une progestérone basse en phase lutéale est associée à une insuffisance lutéale. (Se reporter au chapitre III page 70).

Variations liées à d'autres pathologies

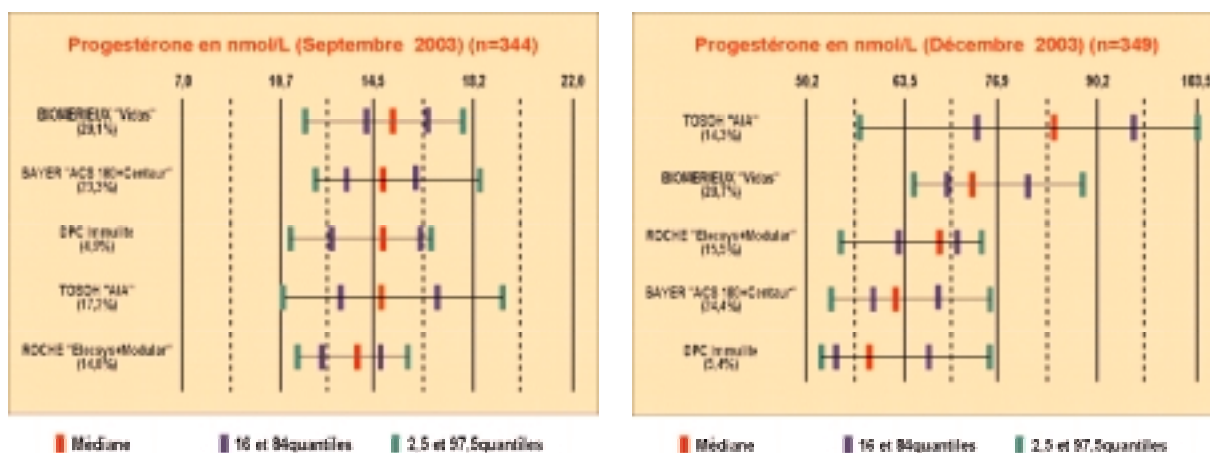
- La présence de la CBG à fortes concentrations (en particulier dans certaines affections hépatiques)
- La présence de stéroïdes, très proches structurellement de la progestérone, comme la 17-hydroxyprogestérone (présence d'hyperplasie congénitale des surrénales), la pregnénolone, ...

VII. Contrôles de qualité

Une quinzaine de réactifs sont commercialisés au minimum en France pour le dosage de la progestérone dans le sérum. Ces réactifs donnent en général des résultats rapides qui permettent l'exploitation de ces dosages en Assistance Médicale à la Procréation. Les échantillons adressés ponctuellement et régulièrement dans le cadre du Contrôle National de Qualité par l'AFSSAPS font état d'une dispersion particulièrement importante des résultats surtout dans les valeurs basses. Cet état de fait est retrouvé par différents auteurs et également dans les autres enquêtes en intra- ou inter-techniques organisées par PRO-BIO-QUAL, BIORAD, ou autres fournisseurs de contrôle de qualité interne et/ou externe.

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur les [figures IV. 8 a et b](#).

(Figure IV. 8) Contrôle de qualité Probioqual pour la Progestérone



(Figure IV. 8 a) Progestérone septembre 2003

(Figure IV. 8 b) Progestérone décembre 2003

VIII. Références bibliographiques

- [1] NAHOUL K, DEHENNIN L, SCHOLLER R J Steroid Biochem. 1987 Feb; 26(2): 241-9. Radioimmunoassay of plasma progesterone after oral administration of micronized progesterone.
- [2] MC. PATRICOT, Y. BADONNEL, P. BOUDOU, I. LACROIX, B. MATHIAN, E. MATHIEU, F. MILLOT, N. QUEYREL, C. SOMMA-DELPERO, J. TAIEB. Validité des dosages immunochimiques de la progestérone dans le sang : étude réalisée en 1998. Ann. Biol. Clin. (1999) 57, 201-210
- [3] R. SAPIN, D. NEAMTU, F. GASSER, J. OHL, F. GRUNENBERGER, D. GRUCKER. De la prudence lors de l'utilisation des dosages directs de progestérone. Immunoanal. Biol. Spéc 2000 ; 15 :203-204
- [4] J. TAIEB, C. BENATTAR, A.-S. BIRR, A. LINDENBAUM, R. FRYDMAN, F. OLIVENNES. Stabilité des dosages d'estradiol, progestérone, LH et FSH dans le sang total conservé trois jours à température ambiante. Ann. Biol. Clin 2001, 59 : 643-6
- [5] P. BOUDOU, J. TAIEB, B. MATHIAN, Y. BADONNEL, I. LACROIX, E. MATHIEU, F. MILLOT, N. QUEYREL, C. SOMMA-DELPERO, M.-C. PATRICOT. Comparison of progesterone concentration determination by 12 non-isotopic immunoassays and gas chromatography/mass spectrometry in 99 human serum samples. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2001, 78, 97-104
- [6] BEAUDONNET A., RENARD A.C. Contrôle de qualité des immunodosages avec marqueur non radioactif. Graphiques récapitulatifs par analyte 2003

INHIBINE B

Jusqu'à fin décembre 2003 il n'existe qu'une seule trousse commercialisée pour doser l'Inhibine B la trousse MCA 1312KZZ d'Oxford-BioInnovation distribué par Argène-Biosoft, Les indications ci-dessous sont donc spécifiques à cette trousse. A partir de janvier 2004 la société DSL reprendra la fabrication et la distribution de cette trousse.

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement doit être effectué en début de matinée le 3^{ème} jour du cycle ou, à la rigueur, le 2^{ème} ou le 4^{ème} jour (le 1^{er} jour du cycle étant celui de l'apparition des règles).

N'importe quel autre jour en cas d'aménorrhée.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le prélèvement est réalisé sur tube sec. Le dosage s'effectue de préférence sur du sérum (à la rigueur sur du plasma).

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Moins de 3h à $\leq 22^{\circ}\text{C}$.

Conditions de conservation

La conservation du sérum ou du plasma se fait à -80°C . Il est déconseillé d'effectuer des cycles de décongélation et recongélation. Aussi est-il prudent de congeler l'échantillon de sérum par fractions de 500 μL . Il est souvent impossible d'effectuer le dosage de l'InhB sur des échantillons qui n'ont pas été conservés dès leur prélèvement dans ces conditions optima (Tableau IV. 8).

Prélèvement	Stabilité			
	22°C	4°C	-20°C	-80°C
Tube sec sans gel	$\leq 3\text{h}$	$\leq 5\text{h}$	Quelques jours	Plusieurs mois

Inhibine B : conditions de conservation du sérum. (Tableau IV. 8)

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement, doivent figurer intégralement sur l'étiquette du tube de prélèvement, ainsi que sur les divers tubes de décantation. Prescripteur.

Les autres

La date des dernières règles et leur régularité, les résultats des bilans hormonaux précédents (notamment dosage de la FSH), le motif de la consultation (désir d'enfant, procréation médicalement assistée envisagée).

III. Demi-vie

Pas de données.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Sandwich ELISA.

Types d'A.C.

Le principe de cet ELISA a été publié par Groome et al en 1996 [2]. Il utilise un couple d'anticorps (AC) monoclonaux. L'AC de capture (C5) est préparé à partir d'un peptide synthétique IPTKLSTMSMLYFDDEYNIVKDRVPMIVEECG issu de la de la sous-unité β B. Le deuxième monoclonal AC (R1) fragment Fab marqué reconnaît la partie N-terminale (1-32) de la sous-unité - α C.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Cet ELISA est précédé d'un traitement de l'échantillon par le SDS chauffé à 100°C suivi d'une incubation en présence de H_2O_2 permettant une oxydation des résidus méthionine qui «augmente la sensibilité de l'immunodosage». Cette étape fondamentale a pour but de modifier la structure de l'InhB. Elle entraîne une oxydation des résidus méthionine de l'épitope reconnu par l'AC de capture et conditionne donc la spécificité de cet ELISA. Si cette étape n'est pas réalisée dans des conditions de parfaite reproductibilité, les résultats ne peuvent être validés. Ce dosage est donc délicat : il nécessite un suivi scrupuleux de la méthodologie et un personnel formé aux immuno-dosages difficiles. Le protocole de la trousse qui sera distribuée par DSL sera modifié et le traitement préanalytique de l'échantillon supprimé. Il conviendra d'être particulièrement vigilant sur les conséquences apportées par ces modifications.

Nature du signal

Le deuxième AC monoclonal (R1) fragment Fab est conjugué à la phosphatase alcaline.

Standardisation

Le standard de calibration de l'Inhibine B est en évolution permanente. Aussi l'utilisateur doit veiller, lors de la livraison de nouveaux lots de réactifs, qu'aucune modification de calibration n'a été apportée. La trousse Oxford BioInnovation 1312KZZ précise en mars 2002 «ce test a été calibré en utilisant une Inhibine B recombinante de 32kD. Le National Institute for Biological

Standardisation (NIBSC) a produit un standard international à partir d’Inhibine immuno-purifiée de liquide folliculaire (NIBSC réf. : 96/784)».

La gamme d’étalonnage s’étend de 15,6 à 500pg/mL.

Sensibilité

La limite de détection fonctionnelle est < 15pg/mL.

Spécificité

Toutes les formes d’Inhibine B sont mesurables par cet ELISA [1].

Spécificité : moins de 0,1 % de réaction croisée avec l’Activine A et B, la follistatine et le Pro- α C humain et 0,5 % avec l’Inhibine A recombinante.

Interférences

Hémolyse

«L’hémoglobine (lysate de globule rouge) n’a pas d’influence significative sur le signal mesuré»

Lipémie

Pas étudié.

Bilirubine

Il existe un effet inhibiteur à partir de 22mmol/L, en conséquence ne pas utiliser d’échantillon icterique.

Trousses disponibles

La trousse MCA 1312KZZ d’Oxford-BiolInnovation

V. Indications du dosage

Evaluation de la “réserve ovarienne” (*se reporter au Chapitre II page 56*).

L’InhB est synthétisée au cours de la phase folliculaire précoce par les cellules de la granulosa des petits follicules à antrum de moins de 8mm et par les follicules pré-antraux. Ces follicules appartiennent à la cohorte au sein de laquelle sera recruté le follicule dominant. Toute diminution de la quantité et/ou de la qualité de ces follicules (et donc de la concentration sérique de l’Inhibine B) nuit au potentiel de fécondité de la femme. Si cette diminution est physiologique à la ménopause, elle est pathologique chez la femme plus jeune et devient une cause d’hypofertilité .

Le dosage de l’InhB est donc actuellement demandé dans le cadre de l’évaluation de la “réserve ovarienne” pour essayer d’évaluer le nombre et/ou la qualité de ces follicules. La concentration sérique d’InhB de base mesurée à J3 du cycle - si elle est ≥ 45 pg/mL - **aurait** une bonne valeur prédictive de la réponse à la stimulation ovarienne, et du taux de grossesses résultant d’un cycle de fécondation in vitro dans les 3 mois qui suivent le dosage.

Ce seuil de 45 pg/mL a été établi en 1997 par Seifer et al [3]. Or depuis, la littérature a apporté des résultats souvent contradictoires qui remettent en question l'intérêt de ce dosage[1]. Ces travaux tendent à démontrer que le dosage de l'InhB à J3 n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport aux autres marqueurs de la réserve ovarienne : âge, E2, FSH, réponse à la stimulation. D'autre part, le seuil de 45pg/mL n'est pas universellement reconnu comme limite inférieure de la "normale".

Le débat reste ouvert.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Chez la femme adulte

Des valeurs de référence publiées par Welt et al en 1997 sont données à titre d'exemple dans le [tableau IV. 9](#).

	Inhibine B sérique	
	Moins de 35 ans	35 ans ou plus
Début PF (*)	112 ±10 pg/mL	88 ±7 pg/mL
Milieu PF (*)	146 ±10 pg/mL	117 ±9 pg/mL
Fin PF (*)	117 ±11 pg/mL	85 ±8 pg/mL
Début PL (*)	94 ±12 pg/mL	64 ±6 pg/mL
Fin PL (*)	36 ±6 pg/mL	22 ±2 pg/mL
Post-Ménopause	<10pg/mL	

(*) D'après Welt CK et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug ; 82(8):2645-52. ([Tableau IV. 9](#))

Chez la femme enceinte

L'InhB reste pratiquement indétectable tout au long de la grossesse.

Chez l'enfant

L'évaluation de la InhB, intégrée au bilan classique de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique peut permettre un suivi de l'évolution de la puberté et aider à la démonstration de la présence d'un tissu testiculaire fonctionnel devant une ambiguïté sexuelle, quelle qu'en soit la présentation clinique. Se référer à la revue [1].

Variations d'origine iatrogène

Pas décrites.

Variations au cours de tests dynamiques

N'est prescrite que dans le cadre de protocoles de recherche cliniques.

Variations pathologiques

(Se reporter au paragraphe ci-dessus "Indication du dosage").

(Se reporter au chapitre II page 56).

(Se reporter au chapitre III et Tableau III. 5).

Variations liées à d'autres pathologies

Pas décrites.

VII. Contrôles de qualité

Aucun contrôle n'est fourni dans la trousse et il n'existe pas de contrôle de qualité commercial.

Par manque de contrôles standardisés, le biologiste ne dispose d'aucun matériel de référence pour assurer la reproductibilité à long terme de ces résultats. Il est nécessaire de tenir compte de ces observations lorsqu'on utilise les données de la littérature publiées depuis 1997.

VIII. Références bibliographiques

- [1] COUSSIEU C. Les Inhibines : Profil immuno-analytiques. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2003 18, 199-206
- [2] GROOME NP, ILLINGWORTH PJ, O'BRIEN M, PAI R, RODGER FE, MATHER JP, MCNEILLY AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Apr;81(4):1401-5
- [3] IFER DB, LAMBERT-MESSERLIAN G, HOGAN JW, GARDINER AC, BLAZAR AS, BERK CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril. 1997 Jan;67(1):110-

TESTOSTÉRONE

La testostérone est un stéroïde à 19 carbones, d'activité androgénique, sécrétée chez l'homme par le testicule. Chez la femme, la testostérone plasmatique est sécrétée par l'ovaire et par la corticosurrénale, ceci représentant 35% de sa concentration plasmatique. Les 65% restants sont dus à une conversion périphérique soit de l'androstènedione, d'origine mixte ovarienne et surrénalienne (50%) soit de la déhydroépiandrostènedione, DHEA, d'origine surrénalienne (15%).

Le dosage de testostérone est le plus souvent le dosage de la testostérone totale circulante comprenant la forme libre et les formes liées (*chapitre II page 56*).

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement sanguin de 4 à 5mL sera effectué de préférence en phase folliculaire le matin ou préciser l'horaire du prélèvement.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le prélèvement sanguin, 4 à 5mL, se fait sur tube sec ou sous anticoagulant, héparine ou EDTA.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Le sang doit être centrifugé rapidement .

Conditions de conservation

Le plasma ou le sérum sera conservé à -20° jusqu'à la réalisation du dosage. Toutefois si le dosage est réalisé dans les jours qui suivent le prélèvement, la conservation à +4°C est tolérée.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe, prescripteur.

Les autres

La date des dernières règles chez la femme en période d'activité génitale. La notion de ménopause confirmée s'il y a lieu. La présence éventuelle de signes cliniques d'hyperandrogénie. Si possible, le motif de la consultation qui a donné lieu à la prescription.

III. Demi-vie

La demie vie de la testostérone est de 4 minutes.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

L'utilisation des dosages directs par immuno-enzymo-dosage, avec ou sans utilisation d'automates est acceptable chez l'homme adulte. Les valeurs obtenues par dosage direct sont par contre surestimées lorsque les valeurs attendues sont basses et induisent de ce fait des interprétations inadéquates dans ces cas. Ce type de dosage direct est donc à exclure chez l'enfant et chez la femme.

La technique recommandée doit donc, dans ces populations de patients, comporter une extraction, par exemple à l'éther, avant un dosage radioimmunologique.

Compétition ou sandwich

Il s'agit d'un dosage par compétition

Types d'A.C.

Anti corps polyclonaux ou monoclonaux pour certains automates d'immunoanalyse.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage.

Une étape d'extraction par un solvant type éther est fortement recommandée pour le dosage de la testostérone chez la femme adulte. Elle est indispensable chez l'enfant.

Nature du signal

Variable : radioactif (Iode 125, tritium), enzymatique, chimiluminescent ou fluorescent.

Standardisation

La testostérone est un stéroïde particulièrement bien connu qui est accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir de testostérone très pure.

Sensibilité

La limite de détection analytique est extrêmement variable d'un immunodosage à l'autre (pour exemple 0,03nmol/L (0,009ng /mL) pour Vitros-ECI et 0,35 nmol/L (0,10ng /mL) pour ACS180 [1])

Spécificité

Réactions croisées : elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Interférences

Elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Une étape d'extraction -recommandée pour le dosage chez la femme- fait très fortement diminuer les risques d'interférences.

Problèmes spécifiques à la testostérone

Il faut distinguer les techniques permettant d'évaluer la testostérone totale de celles qui évaluent les différentes fractions libres et liées de la testostérone circulante.

Le dosage de la testostérone totale

- La testostérone la plus souvent dosée est la testostérone totale. La testostérone totale comprend : la forme libre directement bioactive (1%) et la testostérone liée à des protéines plasmatiques : l'albumine (20% chez la femme, 40% chez l'homme) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) globuline spécifique encore appelée TeBG (testostérone, estradiol binding globulin) (*se reporter chapitre II page 56 et suivantes*). La fraction liée à la SHBG est inactive : elle dépend des concentrations plasmatiques de la SHBG. Les concentrations plasmatiques de SHBG peuvent varier dans certaines circonstances : hyperthyroïdie, résistance à l'insuline, grossesse, hépatopathies etc. (*voir chapitre II tableau II.8*). Dans ces conditions, la testostérone totale est élevée sans augmentation de la fraction libre active.
- Le dosage de la testostérone totale présente la difficulté liée à tout dosage d'hormone présente à la fois sous forme libre et sous forme liée. Pour rendre l'hormone accessible aux anti-corps en vue de son dosage, il faut la libérer de sa liaison avec sa protéine porteuse. Or les moyens mis en œuvre pour répondre à cet objectif diffèrent considérablement d'un immunodosage à l'autre (dénaturation de la liaison par pH, t°, salting out, déshydratation, immunoaffinité etc.). Ceci peut en partie expliquer les différences importantes des résultats obtenus entre les différents immunodosages «directs».
- Un récent travail réalisé en France sur 10 immunodosages (marqueurs «froids» ou radioactifs avec ou sans extraction) par Taïeb et al. [1] montre qu'aucun d'eux «n'est suffisamment fiable pour l'exploration fonctionnelle chez la femme et l'enfant». Stanczyk et al [2] dans une très récente étude similaire conclue qu'une méthode RIA avec extraction doit être préférée. Ces conclusions doivent inciter le biologiste à la plus grande vigilance lorsqu'il devra faire un choix de méthodologie pour évaluer la testostéronémie chez la femme ou l'enfant. Dans son étude, Taïeb et al. présente une étude très complète des performances de ces immunodosages permettant de mieux comprendre l'origine de la très grande dispersion des résultats des contrôles de qualité reportés sur le **tableau IV. 10** de ce chapitre.

Le dosage de la testostérone biodisponible :

Ce dosage évalue la somme testostérone libre et testostérone liée à l'albumine.

- Cette testostérone est dite «biodisponible» pour les tissus cibles de l'hormone car la fraction liée à l'albumine peut être facilement dissociée en périphérie du fait d'une affinité faible de la testostérone pour l'albumine. La séparation de la testostérone de l'albumine peut se faire par une précipitation par du sulfate d'ammonium à 50 % de saturation. La testostérone libre et liée à l'albumine retrouvées dans le surnageant sont dosées dans un deuxième temps par RIA par exemple.
- Par contre, la liaison SHBG/testostérone se fait avec une constante d'affinité beaucoup plus importante et la testostérone liée de cette façon n'est donc pas facilement disponible en périphérie. Cette fraction là ne peut être évaluée que de façon indirecte, c'est à dire calculer la différence entre la testostérone totale et la testostérone biodisponible.

Le dosage de la testostérone libre :

- Certaines équipes ont développé le dosage spécifique de la testostérone libre, avec une dialyse préliminaire par exemple, mais ce dosage est complexe, soumis à de nombreuses erreurs, et de ce fait est peu utilisé. Il reste cependant la méthode de référence.
- Il est possible d'évaluer la testostérone libre par le calcul en utilisant l'équation proposée par Vermeulen [3].
- Il existe des radioimmunos dosages permettant de doser la testostérone libre plasmatique. Ils font l'objet de nombreuses critiques dans la littérature : cf référence [4].

L'évaluation du FAI (Free Androgen Index)

FAI index = testostérone totale (nmol/L) / SHBG (nmol/L) x 100.

Le dosage de la testostérone salivaire

Il n'apporte pas d'évaluation fiable de la fraction libre de la testostérone plasmatique, contrairement à ce qui est observé pour le cortisol.

En fait, les différents dosages des différentes fractions circulantes sont peu pratiqués car ils n'apportent d'information diagnostique supplémentaire au dosage de la testostérone totale que dans des cas exceptionnels. Par contre l'évaluation du FAI va probablement se développer puisqu'il a été reconnu par le consensus ESHRE : ASRP de Rotterdam (2003) comme un des critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour. Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. Testostérone. Immunoanal Biol Spec 2000 ; 15, 5, 373 -380

V. Indications du dosage

Le dosage de testostérone plasmatique est généralement demandé devant des signes d'hyperandrogénie clinique, associés ou non à des troubles des règles ou de la fertilité. La concentration plasmatique de testostérone n'est cependant pas, chez la femme, un bon reflet de la stimulation androgénique globale. Lors d'une production exagérée de testostérone, la consommation périphérique de cette hormone peut s'élever en parallèle et la concentration rester constante. Seules des élévations très fortes de production peuvent être apparentes sur le dosage plasmatique.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Chez la femme adulte

Les valeurs de référence de la testostérone totale indiquées sur le [tableau IV. 10](#) ont été obtenues avec un radioimmunos dosage après extraction par l'éther en utilisant le Kit CIS Bio international RIACT2

Testostérone totale		Phase folliculaire	Phase péri-ovulatoire	Phase lutéale	Grossesse	Ménopause	Filles 0 à 11 ans
	ng/mL		0,30 ± 0,05	0,40 ± 0,07	0,35 ± 0,05	0,65 ± 0,020	0,20 ± 0,05
nmol/L		1,10 ± 0,15	1,30 ± 0,18	1,20 ± 0,15	2,20 ± 0,60	1,10 ± 0,15	0,50 ± 0,05

Les valeurs de référence de la testostérone totale indiquées ici ont été obtenues avec un radioimmunos dosage après extraction par l'éther en utilisant le Kit CIS Bio international RIACT2 ([tableau IV. 10](#))

Comme on peut le voir sur ce tableau, les valeurs de testostérone chez la femme s'élèvent progressivement à la puberté. Elles montrent une faible variabilité pendant le cycle menstruel : les valeurs maximales sont observées autour de l'ovulation. Pendant la grossesse, les valeurs augmentent à partir du 4^{ème} mois de gestation. Par contre, après la ménopause, les valeurs s'abaissent, atteignant souvent 0.10 ng/ml chez les femmes les plus âgées

Les valeurs de référence des autres formes circulantes de testostérone sont présentées chapitre II tableau II.6.

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

La prise de 50 mg de DHEA chez les personnes âgées induit un doublement du taux de testostérone totale, de même que des augmentations d'androstènedione.

Variations au cours de tests dynamiques

Il n'existe pas de tests dynamiques utilisant le dosage de la testostérone.

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 59).

(Se reporter au chapitre III , tableau III.3 et au chapitre III pages 84, 87 et 92).

Brièvement et en utilisant comme valeurs de référence celles indiquées page 58.

- Des valeurs de testostérone, entre 0.50 et 1 ng/ml, sont souvent retrouvées dans les hirsutismes ; ces valeurs élevées sont souvent associées à des valeurs également élevées de D4 androstènedione et de DHEA et évoquent un syndrome de dystrophie ovarienne polykystique.

- Les autres causes d'élévation de la testostérone plasmatique devant être envisagées sont les hyperplasies congénitales des surrénales de révélation tardive, l'hyperplasie la plus fréquente étant due à un déficit en 21-hydroxylase ; plus rare est le déficit en 11-hydroxylase, associé à une virilisation dans les formes précoces, un hirsutisme dans les formes à révélation tardive avec ou sans hypertension artérielle, enfin le déficit en 3 β hydroxystéroïde deshydrogénase pourrait être de révélation tardive mais est certainement exceptionnelle.
- Les tumeurs virilisantes de l'ovaire avec un potentiel éventuel de malignité doivent être envisagées devant des valeurs très augmentées de testostérone. Dans ce dernier cas, les valeurs de testostérone plasmatique sont supérieures à 1,5 voire à 2 ng/ml. Le rapport D4 androstènedione /testostérone est alors souvent égal ou inférieur à 1. Le cathétérisme des veines surrénales et ovariennes avec prélèvements étagés sélectifs le long de la veine cave de L5 à D10 permettent de localiser la zone hypersécrétrice et la latéralisation de la tumeur (*se référer chapitre III page 85*).
- Enfin, dans les hirsutismes idiopathiques les dosages hormonaux, testostérone comprise, sont normaux et une sensibilité accrue aux androgènes peut être évoquée.

Variations liées à d'autres pathologies

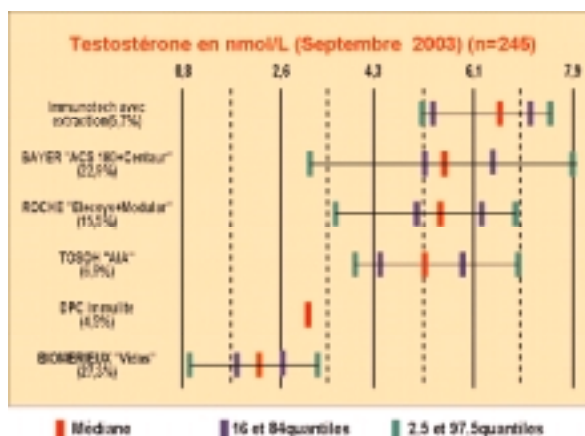
- La présence de SHBG à fortes concentrations (en particulier dans certaines affections hépatiques) peut entraîner des interférences dans la détermination de la testostérone.
- D'autre part, le tableau II.8 du chapitre II résume l'ensemble des circonstances physio-pathologiques et iatrogènes pouvant modifier la concentration de la SHBG

VII. Contrôles de qualité

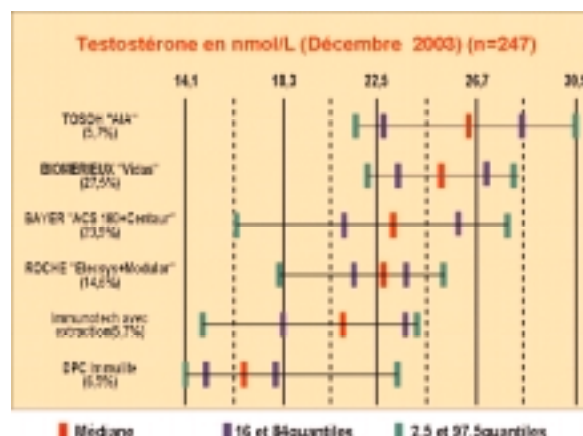
Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la [figure IV. 9](#).

Ils confirment la très grande dispersion des résultats intra et intertechniques. Le contrôle de qualité de Septembre 2003 testait les valeurs faibles de testostéronémie dans une zone de concentration où la testostéronémie est un élément clé du diagnostic différentiel dans un bilan d'hirsutisme. Il montre la présence d'un facteur 10 entre les deux valeurs extrêmes.

Figure IV. 9 Contrôle de qualité Probioqual pour la Testostérone



(Figure IV. 9a) Testostérone septembre 2003



(Figure IV. 9b) Testostérone décembre 2003

VIII. Références bibliographiques

- [1] TAIEB J, MATHIAN B, MILLOT F, PATRICOT MC, MATHIEU E, QUEYREL N, LACROIX I, SOMMA-DELPERO C, BOUDOU P. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Clin Chem. 2003 Aug; 49(8) : 1381-95.
- [2] STANCZYK FZ, CHO MM, ENDRES DB, MORRISON JL, PATEL S, PAULSON RJ. Limitations of direct estradiol and testosterone immunoassay kits. Steroids. 2003 Dec; 68(14) : 1173-8.
- [3] VERMEULEN A, VERDONCK L, KAUFMAN JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct; 84(10): 3666-72.
- [4] ROSNER W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jun; 82(6) : 2014-5.



DELTA 4 - ANDROSTÈNEDIONE (D4)

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement (5 mL de sang) est effectué de préférence le matin, en début de cycle chez la femme en période d'activité génitale. Dans tous les cas, l'heure du prélèvement et la date des dernières règles ou le stade pubertaire doivent être impérativement précisés.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le sang veineux peut être recueilli sur tube sec, héparinate de lithium ou EDTA ; la quantité minimale à prélever peut être réduite à 2,5 mL si nécessaire.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Après centrifugation, le plasma ou le sérum est congelé à -20°C. Si la centrifugation immédiate est impossible, le prélèvement doit être conservé à 4°C et acheminé au laboratoire dans un délai inférieur à 6 heures.

Conditions de conservation

Le plasma ou le sérum est congelé à -20°C.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe, prescripteur.

Les autres

La date des dernières règles ou le stade pubertaire, les traitements en cours, en particulier traitements hormonaux (contraceptifs ou substitutifs) et la prise de corticoïdes. La présence éventuelle de signes cliniques d'hyperandrogénie. Si possible le motif de la prescription.

III. Demi-vie

La demi-vie de la delta 4-androstènedione est relativement brève (clairance métabolique : 2156L/24h) car l'hormone est peu liée à la SHBG, contrairement à la testostérone.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Il s'agit d'un dosage radio-immunologique par compétition.

Types d'A.C.

Anticorps polyclonal.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage.

- Dans tous les cas, du fait d'interactions non spécifiques (en particulier avec les autres androgènes circulants), le dosage nécessite une extraction préalable du plasma.
- Chez les patientes dont la concentration plasmatique de testostérone est inférieure à 1 ng/mL, une extraction liquide/liquide dans l'isooctane apparaît satisfaisante dans la majorité des cas.
- Chez des patientes dont la concentration de testostérone est supérieure à 1 ng/mL, il est recommandé d'utiliser une extraction sur colonne de célite avec élution à l'isooctane ou d'acheminer le prélèvement vers un laboratoire spécialisé.
- Le recours à l'extraction nécessite une mesure du rendement (environ 80% s'il s'agit d'une extraction liquide/liquide, 70% si l'extraction est réalisée sur colonne) et une correction du résultat par celui-ci.

Nature du signal

Antigène marqué à l'iode¹²⁵.

Standardisation

La D4 est un stéroïde particulièrement bien connu qui est accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir de D4 très pure.

Sensibilité

La limite de détection analytique est extrêmement variable d'un immunodosage à l'autre. Pour exemple avec un dosage radio-immunologique (Kit Beckmann Coulter France G14761, 1990) précédé d'une extraction elle est de 0.10 ng/mL.

Spécificité

Réactions croisées : Elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Interférences

Elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Les prélèvements hémolysés, ou ayant des taux élevés de bilirubine ou de triglycérides seront exclus.

Une étape d'extraction -recommandée pour le dosage chez la femme- fait très fortement diminuer les risques d'interférences.

Problèmes spécifiques

- La difficulté du dosage de delta 4-androstènedione est liée à la spécificité des anticorps utilisés : les techniques directes surestiment le plus souvent les résultats, l'interférence avec les autres androgènes étant plus importante quand leurs taux sont élevés, en particulier au cours des hirsutismes ou des hyperplasies congénitales des surrénales.
- Les techniques d'extraction demandent beaucoup de soin et de temps ; en particulier il convient d'être très attentif aux rendements d'extraction ; dans tous les cas il ne faut utiliser que des récipients en verre dont l'entretien doit être minutieux.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. Androstènedione Immunoanal Biol Spec. 2003 ; 18, 3, 166-171

V. Indications du dosage

La détermination de la concentration de delta 4-androstènedione est précieuse dans de nombreuses situations : indépendante de la concentration de SHBG, elle provient pour moitié de la surrénale et pour moitié de l'ovaire. Confrontée aux autres éléments du bilan hormonal, ou après un test de freination ou de stimulation, elle permet de préciser l'origine de la sécrétion androgénique, ovarienne ou surrénale.

VI. Valeurs de référence

Les valeurs de référence doivent être établies par chaque laboratoire à partir de la technique utilisée pour le dosage.

Variations physiologiques

Chez la femme

Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (RIA Beckmann Coulter G14761) sont reportées sur le [tableau IV. 11](#).

	Phase folliculaire	Phase péri-ovulatoire	Phase lutéale	Ménopause	Grossesse
Delta 4 Androstènedione (ng/mL)	1.0-1.8	Discrète augmentation par rapport à la phase folliculaire		0,3 à 0,9	Augmentation de 20% par rapport à la phase folliculaire

Valeurs usuelles de la Delta 4-Androstènedione chez la femme avec un dosage radio-immunologique (Kit Beckmann Coulter France G14761, 1990) précédé d'une extraction. ([Tableau IV. 11](#))

Chez la petite fille

Chez la petite fille et la jeune fille, les valeurs de référence (moyennes \pm 1 déviation standard) dépendent à la fois de l'âge et du stade pubertaire ; dans ce cas et plus encore chez l'enfant de moins de 1 an, il est préférable d'adresser les prélèvements à un laboratoire spécialisé qui disposera des éléments permettant l'interprétation des résultats (Tableau IV. 12).

Delta 4 Androstènedione (ng/mL)	1-2 ans	3-5 ans	6-8 ans	9-11 ans	10-11 ans	11-12 ans	12-14 ans	14-15 ans
				Tanner 1	Tanner 2	Tanner 3	Tanner 4	Tanner 5
	0,11 \pm 0,06	0,12 \pm 0,06	0,20 \pm 0,11	0,29 \pm 0,07	0,53 \pm 0,34	0,69 \pm 0,53	0,82 \pm 0,47	0,92 \pm 0,34

Valeurs usuelles de la Delta 4-Androstènedione chez l'enfant avec un dosage radio-immunologique (Kit Beckmann Coulter France G14761, 1990) précédé d'une extraction. (tableau IV. 12)

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

Au cours des traitements par DHEA, les taux de delta 4-androstènedione peuvent être augmentés.

Variations au cours de tests dynamiques

Après test au synacthène : augmentation de 30 à 50 % du taux de base.

Après freinage par la dexaméthasone : diminution de 30 à 50 % du taux de base.

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 59).

(Se reporter au chapitre III : pages 83, 87 et 92).

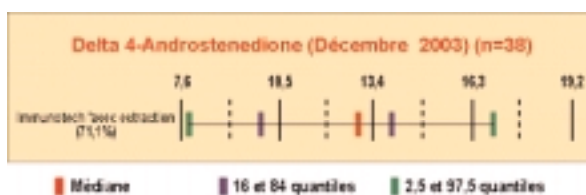
Variations liées à d'autres pathologies

Pas décrites.

VII. Contrôles de qualité

Le contrôle de qualité (récapitulatif annuel non disponible pour cette technique). Les résultats apparaissent satisfaisants. A noter que les spécimens de contrôle qui correspondent à des valeurs basses de delta 4-androstènedione contiennent le plus souvent des concentrations faibles en testostérone, ce qui ne permet pas de juger de l'effet de valeurs élevées de testostérone sur le dosage. Par ailleurs la technique d'extraction utilisée n'est pas mentionnée. Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la [figure IV. 10](#).

Figure IV. 10 Contrôle de qualité Probioqual pour la Delta4 Androstènedione



VIII. Références bibliographiques

- DIB A., KUTTENN F. HIRSUTISMES. IN : MAUVAIS-JARVIS P., SCHAISON G., TOURAINE P. Médecine de de la Reproduction Gynécologie endocrinienne. Troisième édition. Médecine-Sciences Flammarion. Paris 1997 ; pp352-372
- FIET J., GOSLING J.P., SOLIMAN H., GALONS H., BOUDOU P., AUBIN P., BELANGER A., VILLETTE JM., JULIEN R., BRÉRAULT JL., BURTHIER JM., MORINEAU G., AL HALNAK A., VEXIAU P. Hirsutism and acne in women : coordinated radioimmunoassays for eight relevant plasma steroids. Clin Chem 1994 ; 40 : 2996-2305

17 HYDROXY-PROGESTÉRONE

La 17(OH)Progestérone est un stéroïde précurseur de la substance S (11-désoxycortisol) et donc de la production surrénalienne de cortisol. Sa concentration plasmatique est augmentée en particulier lorsqu'il existe un blocage dans la synthèse du cortisol dû à un déficit enzymatique en 21-hydroxylase. Son dosage est indispensable au diagnostic et à la surveillance sous traitement de ces déficits.

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement est effectué en début de cycle chez la femme en période d'activité génitale, de préférence le matin.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le prélèvement sanguin, 4 à 5 mL se fait sur tube sec ou tube hépariné ou sur EDTA.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Le sang doit être centrifugé rapidement.

Conditions de conservation

Le plasma ou le sérum sera conservé à -20° jusqu'à la réalisation du dosage. Toutefois si le dosage est réalisé dans les jours qui suivent le prélèvement, la conservation à $+4^{\circ}\text{C}$ est tolérée.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe, prescripteur.

Les autres

La date des dernières règles chez la femme en période d'activité génitale. La notion de ménopause confirmée s'il y a lieu. La présence éventuelle de signes cliniques d'hyperandrogénie. Si possible, le motif de la consultation qui a donné lieu à la prescription.

III. Demi-vie

Pas documentée.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien www.ameli.fr

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Il s'agit d'un dosage par compétition.

Types d'A.C.

Anticorps polyclonal.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Extraction préalable non obligatoire (par le diéthyl-éther le plus souvent).

L'indication de l'extraction préalable au dosage RIA découle des analogies structurales des différents stéroïdes qui peuvent circuler dans le plasma. Ce point est spécialement important lorsqu'il existe une anomalie dans la synthèse des différents précurseurs des stéroïdes (bloc enzymatique en 21-OH hydroxylase par exemple).

Nature du signal

Antigène marqué à l'iode¹²⁵.

Standardisation

La 17OHP est un stéroïde particulièrement bien connu qui est accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir de 17OHP très pure.

Sensibilité

Les immunodosages disponibles dans le commerce ont une limite de détection fonctionnelle satisfaisante.

Spécificité

Réactions croisées : elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Interférences

Elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Une étape d'extraction fait très fortement diminuer les risques d'interférences.

Problèmes spécifiques

Etre vigilant sur les analogies structurales entre la 17OHP et les différents stéroïdes qui peuvent circuler dans le plasma. Ce point est spécialement important lorsqu'il existe une anomalie dans la synthèse des différents précurseurs des stéroïdes (bloc enzymatique).

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. 17alpha OH Progestérone. Immunoanal Biol Spec 2002 ; 17, 5, 348 -354

V. Indications du dosage

Diagnostic de l'hyperplasie surrénalienne par déficit enzymatique

(Se reporter chapitre III page 92).

Suivi du traitement substitutif

En dehors des dosages à visée diagnostique, le dosage de la 17-hydroxyprogestérone est utile pour le suivi du traitement substitutif de ces déficits enzymatiques.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Chez la femme adulte

Le dosage se fait en conditions basales ou après test au Synacthène® (avant et 1 h après l'injection de Synacthène immédiat®). (cf page 60). Si nécessaire, en cas de valeurs élevées de la 17OHP, le rapport molaire 17OHP / cortisol peut être analysé : il doit rester nettement inférieur à 10%.

Chez la femme adulte, les valeurs dépendent de la période du cycle : comme pour beaucoup de dosages hormonaux, il est préférable de faire les explorations en phase folliculaire : les valeurs de référence dépendent de la technique de dosage avec ou sans extraction préalable. Les valeurs obtenues avec un dosage "direct" sont représentées sur le [Tableau IV. 13](#).

	Phase folliculaire	Phase lutéale
17OH Progestérone (ng/mL)	0,3 à 1	1,7 à 5,7

Valeurs usuelles de la 17OHProgestérone avec un dosage radio-immunologique direct. ([tableau IV. 13](#))

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

L'évaluation de la 17OHP doit être effectuée à distance de toute prise d'estroprogestatifs et de tout traitement susceptible de modifier le fonctionnement de l'axe gonadotrope.

Variations au cours de tests dynamiques

Après test au Synacthène®, les valeurs normales sont inférieures à 3,5 ng/mL.

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre II page 59 et suivantes).

(Se reporter au chapitre III : pages 83 et 92).

Déficit en 21-hydroxylase

Le dosage de la 17OHP est prescrit en vue du diagnostic de certaines formes tardives ou de formes hétérozygotes de l'hyperplasie surrénalienne par déficit en 21-hydroxylase. Dans ce déficit l'accumulation de 17hydroxyprogestérone entraîne une hyperproduction d'androgènes (androstènedione, testostérone) et de 21-desoxycortisol *(se reporter chapitre III page 92)*.

- Le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase est évoqué chez la femme adulte devant des signes de virilisation, hirsutisme, troubles des règles. Il représente environ 10 % des cas d'hirsutismes.
- Des valeurs de base souvent élevées et surtout une 17OHP, après test au Synacthène®, supérieure à 10ng/mL poseront le diagnostic.
- Des valeurs de base normales ou élevées et, après test au Synacthène®, une 17OHP comprise entre 3,5 et 10ng/mL feront suspecter une forme hétérozygote. Dans ce cas, le dosage du 21-désoxycortisol permettra de confirmer le diagnostic s'il est supérieur à 0,7ng/mL après Synacthène® [1]. Il sera supérieur à 4ng/mL dans les formes homozygotes.
- Le dépistage des hétérozygotes (porteurs sains du déficit en 21-hydroxylase) est effectué dans le cadre du conseil génétique (conjoint d'un cas index). Dans ce cas le diagnostic sera posé sur le dosage du 21-desoxycortisol après test au Synacthène®.
- Le diagnostic est fait biologiquement et confirmé par le séquençage du gène cyp21. Il est recommandé de pratiquer également ce séquençage chez le conjoint car l'hétérozygotie est fréquente.

Le déficit en 11-hydroxylase

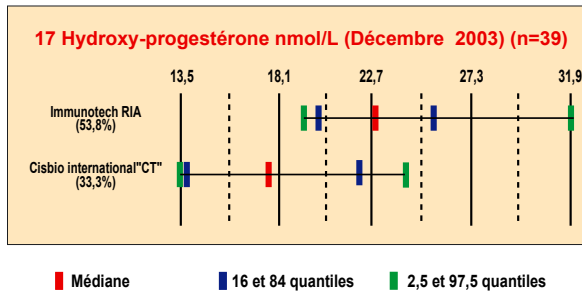
Le déficit en 11-hydroxylase est plus rare mais peut également être évoqué dans ses formes à révélation tardive. Le dosage du 11-desoxycortisol est également important car plus spécifique de ce bloc enzymatique. Là encore les dosages de ce composé doivent se faire avant et après stimulation au Synacthène®.

Variations liées à d'autres pathologies

Pas décrites.

VII. Contrôles de qualité

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la [figure IV. 11](#).



VIII. Références bibliographiques

[1] Fiet et al. 1989 La Presse Médicale, 18 , 40, 1965-1969).

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement (5 mL de sang) est effectué de préférence le matin, en début de cycle chez la femme en période d'activité génitale.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le sang veineux peut être recueilli sur tube sec, héparinate de lithium ou EDTA ; la quantité minimale à prélever peut être réduite à 2,5 mL si nécessaire.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Après centrifugation, le plasma ou le sérum est congelé à -20°C. Si la centrifugation immédiate est impossible, le prélèvement doit être conservé à 4°C et acheminé au laboratoire dans un délai inférieur à 6 heures.

Conditions de conservation

Plasma ou sérum congelé à -20°C.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe, prescripteur.

Les autres

Dans tous les cas, l'heure du prélèvement et la date des dernières règles ou le stade pubertaire doivent être précisés.

III. Demi-vie

La demi-vie de la DHEA est estimée à 50 min, correspondant à une clairance métabolique de 1650L/24heures. La synthèse de DHEA est dépendante de l'ACTH et donc sensible au stress et au cycle nyctéméral.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Dosage par compétition.

Types d'A.C.

Anticorps polyclonal.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage

Dans tous les cas, du fait d'interactions non spécifiques et de la présence en concentration beaucoup plus importante de la forme sulfatée, le dosage nécessite une extraction préalable du plasma. Réalisée dans des tubes en verre, l'extraction utilise le diéther, la phase organique est séparée de la phase aqueuse par congélation. Le recours à l'extraction nécessite une mesure du rendement (environ 85%) et une correction du résultat par celui-ci.

Nature du signal

Radioactif Iode¹²⁵.

Standardisation

La DHEA est un stéroïde particulièrement bien connu qui est accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir de DHEA très pure.

Sensibilité

Elle varie suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Spécificité

Elle varie suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Interférences

Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés ou contenant de la bilirubine.

Elles varient suivant l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Problèmes spécifiques au dosage de la DHEA

Le dosage de la DHEA ne pose pas de difficulté particulière, une fois l'extraction réalisée.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. DHEA Immunoanal Biol Spec. 2002 ; 17, 5, 348 -354.

V. Indications du dosage

Le dosage isolé de la DHEA a peu d'intérêt. Il s'intègre le plus souvent dans un bilan plus complet de la fonction de la glande surrénale. Des taux élevés de DHEA sont très évocateurs de tumeur surrénale ou de bloc en 3 β -désydrogénase.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

La synthèse de DHEA est dépendante de l'ACTH et donc sensible au stress et au cycle nyctéméral.

Chez la femme

Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (Immunotech ref 1138) après extraction sont reportées sur le [tableau IV. 14](#).

	Phase folliculaire	Phase lutéale	Ménopause
DHEA (ng/mL)	1 à 9	Discrète augmentation des taux	Diminuée d'environ 20%

Valeurs usuelles de la DHEA avec un dosage radio-immunologique Immunotech ref 1138 précédé d'une extraction à l'éther ([Tableau IV. 14](#))

L'interprétation d'une augmentation isolée de la DHEA est parfois délicate mais elle s'accompagne presque toujours d'une élévation des autres paramètres de l'activité surrénale, en particulier de la delta 4 androstènedione, du S-DHEA.

Chez la fille

Les valeurs normales (moyennes \pm 1 déviation standard) dépendent à la fois de l'âge et du stade pubertaire : elles sont présentées sur le [tableau IV. 15](#).

DHEA (ng/mL)	1-2 ans	3-5 ans	6-8 ans	9-11 ans	10-11 ans	11-12 ans	12-14 ans	14-15 ans
				Tanner 1	Tanner 2	Tanner 3	Tanner 4	Tanner 5
	0,25 \pm 0,09	0,25 \pm 0,09	0,98 \pm 0,37	1,70 \pm 0,68	3,30 \pm 0,34	4,3 \pm 1,60	4,90 \pm 1,20	6,30 \pm 2,70

Valeurs usuelles de la DHEA chez la petite fille avec un dosage radio-immunologique Immunotech ref 1138 précédé d'une extraction à l'éther ([Tableau IV. 15](#))

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R. Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

La prise de DHEA doit être suspectée en cas d'élévation inexpliquée de la DHEA, parfois associée à une élévation des androgènes et du S-DHEA, en particulier chez la femme ménopausée.

Variations au cours de tests dynamiques

Test au synacthène : augmentation de 50 à 100 % du taux de base à 60 minutes ; une valeur supérieure à 20ng/mL est un critère en faveur d'un bloc enzymatique en 3 β HSD.

Variations pathologiques

(Se reporter au chapitre III page 83 et suivantes).

Variations liées à d'autres pathologies

Pas décrites.

VII. Contrôles de qualité

Il n'existe pas de contrôle de qualité Probioqual pour la DHEA.

VIII. Références bibliographiques

Voir celles de la S-DHEA.

S DHEA

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement (2 mL de sang) est effectué de préférence le matin.

Les concentrations plasmatiques de S-DHEA ne présentent pas de variations nyctémérales.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le sang veineux peut être recueilli sur tube sec, héparinate de lithium ou EDTA; la quantité minimale à prélever peut être réduite à 0,5 mL si nécessaire, chez le nourrisson.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

Après centrifugation, le plasma ou le sérum est congelé à -20°C. Si la centrifugation immédiate est impossible, le prélèvement doit être conservé à 4°C et acheminé au laboratoire dans un délai inférieur à 6 heures.

Conditions de conservation

Plasma ou sérum congelé à -20°C.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe, prescripteur.

Les autres

La notion de ménopause confirmée s'il y a lieu. La présence éventuelle de signes cliniques d'hyperandrogénie. Les traitements suivis par la patiente, en particulier la prise de corticoïdes ou de S-DHEA. Si possible, le motif de la consultation qui a donné lieu à la prescription.

Chez l'enfant, le stade pubertaire doit être précisé.

III. Demi-vie

La demi-vie du S-DHEA est longue, environ 10 à 20 heures (clairance métabolique : 13-15 L/24 heure). De ce fait les variations de concentration secondaires aux effets de l'ACTH sur la synthèse de DHEA ne sont pas répercutées sur les concentrations de S-DHEA qui ne sont pas sensibles à l'ACTH et ne présentent pas de variations nyctémérales.

IV. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Dosage par compétition.

Types d'A.C.

Anticorps polyclonal.

Traitement de l'échantillon avant immunodosage.

Aucun.

Nature du signal

Variable : radioactif ou luminescent.

Sensibilité

Les immunodosages disponibles dans le commerce ont une limite de détection fonctionnelle satisfaisante car, chez l'adulte, le S-DHEA est présent dans le plasma à des concentrations élevées.

Une technique de dosage dite ultra-sensible, dont la gamme de valeurs standards est adaptée aux valeurs basses (< 60 ng/ml) et la sensibilité abaissée est utilisé chez l'enfant.

Standardisation

Le S-DHEA est un stéroïde particulièrement bien connu qui est accessible de manière très purifiée ou par synthèse chimique. La standardisation est donc le plus souvent une gamme en sérum humain préparée à partir de S-DHEA très pure.

Spécificité

Ne présente pas de problème particulier.

Interférences

Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés ou contenant de la bilirubine.

Les interférences étant dépendantes de l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Problèmes spécifiques au dosage de la S-DHEA

Le dosage de S-DHEA ne présente aucune difficulté technique.

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Des articles de synthèse peuvent être consultés : Informations réactifs. DHEA Sulfate Immunoanal Biol Spec. 2002 ; 17, 5, 348 -354

V. Indications du dosage

Le dosage de S-DHEA fait partie de l'exploration de la fonction surrénale et contribue au bilan d'exploration des hyperandrogénies.

VI. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Les concentrations plasmatiques de S-DHEA ne présentent pas de cycle nycthéméral.

Elles varient fortement avec l'âge et le sexe.

Chez la femme

Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (Immunotech ref 0729) sont reportées sur le [tableau IV 16](#).

Sulfate de DHEA (ng/mL)	Femme en période d'activité génitale	Ménopause
	500 à 2500 ng/mL	Diminuée d'environ 20%

Valeurs usuelles de la S-DHEA chez la femme avec un dosage radio-immunologique Immunotech ref 0729 ([Tableau IV. 16](#))

Chez la fille

Le S-DHEA est un bon marqueur de l'adrénarchie.

Les valeurs normales dépendent à la fois de l'âge et du stade pubertaire . [Le tableau IV. 17](#) présente les valeurs normales (moyennes \pm 1 déviation standard) pour un radio-immuno-dosage donné.

Sulfate de DHEA (ng/mL)	1-2 ans	3-5 ans	6-8 ans	9-11 ans	10-11 ans	11-12 ans	12-14 ans	14-15 ans
				Tanner 1	Tanner 2	Tanner 3	Tanner 4	Tanner 5
	21 \pm 16	21 \pm 16	141 \pm 22	405 \pm 176	460 \pm 206	671 \pm 505	812 \pm 454	1133 \pm 398

Valeurs usuelles de la S-DHEA chez la petite fille avec un dosage radio-immunologique Immunotech ref 0729 ([Tableau IV. 17](#))

L'interprétation des résultats est parfois difficile, du fait du large éventail des valeurs normales et de leurs variations importantes avec l'âge et le sexe.

Chez l'enfant

En annexe de ce document sont jointes les valeurs de référence chez l'enfant tirées de l'ouvrage de R.Perelman : Pédiatrie pratique III, 2^{ème} édition Maladies des glandes endocrines Edité par Maloine en 1994.

Variations d'origine iatrogène

Les taux de S-DHEA sont abaissés au cours de traitement par des inducteurs enzymatiques (carbamazole, phénytoïnes) ou le danazole.

Ils sont augmentés après la prise de DHEA ; chez la femme âgée, des taux identiques à ceux observés chez la femme en période d'activité génitale doivent faire évoquer la prise de DHEA après avoir éliminé une pathologie surrénalienne.

Variations au cours de tests dynamiques

Il n'existe pas de tests dynamiques utilisant le dosage de la S-DHEA.

Variations pathologiques

Se reporter au chapitre III page 83. Brièvement :

- Des valeurs très élevées de S-DHEA doivent faire rechercher.
 - une hyperplasie ou une tumeur surrénale.
 - des taux élevés sont parfois retrouvés, mais pas toujours dans le syndrome des ovaires polykystiques. Exceptionnellement ils feront évoquer un bloc enzymatique ou la prise de DHEA.
- Des valeurs basses doivent faire suspecter.
 - une insuffisance surrénale, en particulier secondaire à une corticothérapie.
- Cependant, des taux normaux de S-DHEA ne permettent pas d'éliminer une insuffisance surrénale.

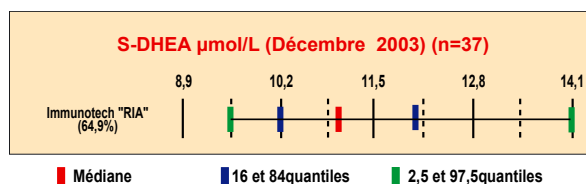
Variations liées à d'autres pathologies

Pas documentées.

VII. Contrôles de qualité

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la [figure IV. 12](#).

Figure IV. 12 Contrôle de qualité Probioqual pour la S-DHEA



VIII. Références bibliographiques

NASRALLAH M.P., ARAFAH B. M. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab 2003 88:5293-5298

KROBOTH P.D., SALEK F.S., PITTENGER A.L., FABIAN T.J., FRYE R.F. DHEA and DHEA-S : a review. J Clin Pharmacol 1999 ; 39 :327-348

I. Conditions de prélèvement

Le prélèvement (2 mL de sang) est effectué de préférence le matin, en début de cycle chez la femme en période d'activité génitale.

II. Conditions pré-analytiques

Nature de l'anticoagulant

Le sang veineux (2 mL) peut être recueilli sur tube sec, héparinate de lithium, pas d'EDTA.

Temps à respecter jusqu'à la centrifugation

La centrifugation doit être effectuée dans un délai inférieur à 4 heures.

Conditions de conservation

Plasma ou sérum congelé à -20°C ou 24h à +4°C. Pas de décongélation et congélation successives.

Renseignements cliniques indispensables

Ceux réglementaires conformes au GBEA

Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe, prescripteur.

Les autres

La date des dernières règles chez la femme en période d'activité génitale. La notion de ménopause confirmée s'il y a lieu. La présence éventuelle de signes cliniques d'hyperandrogénie. Les thérapeutiques en cours (contraceptifs). Si possible, le motif de la consultation qui a donné lieu à la prescription.

III. Dosage

Code de nomenclature

Se référer au lien <www.ameli.fr>

Caractéristiques générales

Compétition ou sandwich

Technique sandwich.

Types d'A.C.

Anticorps monoclonaux ou polyclonaux suivant l'immunodosage.

Traitement de l' échantillon avant immunodosage

Aucun.

Nature du signal

Radioactif on enzymatique.

Sensibilité

La sensibilité étant dépendante de l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Standardisation

Pas documentée.

Spécificité

Ne présente pas de problème particulier.

Interférences

Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés, lipémiques ou contenant de la fibrine.

Les interférences étant dépendantes de l'immunodosage utilisé : consulter la notice d'emploi de la trousse.

Problèmes spécifiques au dosage de la SHBG

Pas de problème particulier

Trousses disponibles

Il n'existe pas de bases de données permettant de fournir une liste régulièrement mise à jour.

Quelques trousse ont fait l'objet d'une étude comparée (Bukowski et al. [1]).

IV. Indications du dosage

Le dosage de la SHBG est demandé chez la femme dans le cadre de l'exploration d'un hirsutisme.

(Se reporter Chapitre II page 59 et Chapitre III page83 et suivantes).

Son évaluation rentre dans le calcul du FAI Index *(chapitre IV. page 159).*

V. Valeurs de référence

Variations physiologiques

Les concentrations plasmatiques de SHBG varient fortement avec l'âge et le sexe. Les valeurs usuelles obtenues avec un immunodosage (RIACT CisBioInternational) sont reportées sur le tableau (tableau IV. 18)

SHBG (pmol/mL)	Phase folliculaire (J2 à J8)	Post Ménopause
	18 à 87 (*)	20 à 35

Valeurs usuelles de la concentration plasmatique de la SHBG chez la femme. Technique radio-immunologique SHBG-RIACT Cis-Bio international (*) (Juin 2003) (Tableau IV.18)

Variations d'origine iatrogènes

(Se reporter chapitre II, tableau II. 8, page 59).

Variations au cours de tests dynamiques

Il n'existe pas de tests dynamiques utilisant le dosage de la SHBG.

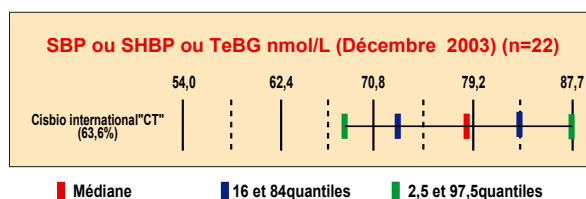
Variations liées à d'autres pathologies

De nombreuses pathologies modifient la concentration plasmatique de la SHBG. Elles sont résumées chapitre II, tableau II.8. Il convient d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats car ces variations ont une répercussion sur la disponibilité de la testostérone (Voir page 158 et suivantes).

VI. Contrôles de qualité

Les résultats du contrôle de qualité français Probioqual sont présentés sur la figure IV. 13.

Figure IV. 13 Contrôle de qualité Probioqual pour la SHBG



VII. Références bibliographiques

- [1] BUKOWSKI C, GRIGG MA, LONGCOPE C. Sex hormone-binding globulin concentration : differences among commercially available methods. Clin Chem. 2000 Sep; 46(9) : 1415-6.



ANNEXES

Tableau de conversion

17 OH Progestérone	1ng/mL = 3,027 nmol/L	1 nmol/L = 0,3304ng/mL
Aldostérone	1ng/mL = 2,775 nmol/L	1 nmol/L = 0,3604ng/mL
Cortisol	1ng/mL = 2,751 nmol/L	1 nmol/L = 0,3635ng/mL
D4 Androstènedione	1ng/mL = 3,492 nmol/L	1 nmol/L = 0,2864ng/mL
DHEA	1ng/mL = 3,467 nmol/L	1 nmol/L = 0,2884ng/mL
Dihydrotestostérone	1ng/mL = 3,400 nmol/L	1 nmol/L = 0,2941ng/mL
Estradiol	1ng/mL = 3,671 nmol/L	1 nmol/L = 0,2724ng/mL
Progestérone	1ng/mL = 3,185 nmol/L	1 nmol/L = 0,3140ng/mL
Sulfate de DHEA	1ng/mL = 2,548 nmol/L	1 nmol/L = 0,3924ng/mL
Testostérone	1ng/mL = 3,472 nmol/L	1 nmol/L = 0,2880ng/mL

Abréviations et synonymes

11-désoxycortisol	17-20 dihydroxy-progestérone	composé S	S	
17 hydroxy Progestérone	17OH Progestérone	17OHP		
3alpha androstane-diol	3 α -diol	"diol"		
Cortisol binding protein	CBG	Transcortine		
Cortisol libre urinaire	CLU	FLU		
Cortisol plasmatique	C	F		
Delta 4 androstènedione	D 4-androstènedione		D4	Δ 4
Dihydrotestostérone	DHT	5 α DHT		
Estradiol	E2	E2 17 β		
Estrone	E1			
Follicle stimulating hormone	FSH			
Gonadoréline	GnRH	LH RH		
Hormone Anti-Mullérienne	AMH			
Inhibine A	InhA			
Inhibine B	InhB			
Luteinizing hormone	LH			
Macroprolactine	Big-big-prolactine	bbPRL		
Métoclopramide	MCP	Primpéran®		
Procréation médicalement assistée	Assistance médicale à la procréation	PMA	AMP	
Progestérone	P	Prg		
Prolactine	PRL	PLT		
Sex Hormone Binding Globulin	SBP	TeBG	SHBG	
Sulfate de DHEA	S-DHA	DHA-S	S-DHEA	DHEA-S
Syndrome des ovaires polykystiques	Dystrophie ovarienne polykystique	SOPK	OPK	
Testostérone	T			
Traitement hormonal substitutif	THS			
TRH	Protiréline	Stimu-TSH®		

Bibliographie

Livres de base

L'essentiel sur la biologie de la reproduction et le développement embryonnaire

C. Humeau, *Sauramps Médical*, 2^{ème} trimestre 1992

Biochimie clinique

Denis Doré Ph. D. Editions Lemoine. 1994

Endocrinologie, Diabète, Reproduction. Les choix diagnostiques, thérapeutiques et leurs coûts

J. Bringer. *Sauramps Médical*, 4^è trimestre 1992,

Reproduction et Croissance, Le bon usage des explorations hormonales en endocrinologie.

Livres spécialisés

Reproductive Endocrinology (Surgery and technology) (2 volumes)

Adashi, Rock and Rosenwaks

Lippincott Raven Publishers (1996)

Médecine de la reproduction

Mauvais-Jarvis, Schaison, Touraine

3^{ème} Edition 1997 (Flammarion)

Basic and Clinical Endocrinology

Greenspall F.S. and Strewler G.J.

5^{ème} édition, Appleton and Lange, 1997

Médecine et biologie de la reproduction

S.Hamamah, E.Saliba, M.Benhamed et F.Gold

Masson, 1999

Reproductive Endocrinology

S. S.C. Yen, R.B. Jaffe, R.L. Barbieri

4th Edition, Saunders Company, 1999

Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility

Speroff L., Glass RH, Kase N.G.

6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Endocrinologie, Nutrition et Maladies métaboliques

J.P. Luton, P. Thomopoulos et A. Basdevant

Collection *Traité de Médecine, Médecine-Sciences*, Flammarion, 1999

Endocrinologie

Schaison P., Young J.

Collection *InterMed*, Douin Editeurs, 2000

Stérilité

Bernard Blanc, Géraldine Procu

Stratégie diagnostique et thérapeutique en gynécologie, Arnette, 2002

Revue spécialisée en français

Contraception Fertilité Stérilité, Vol 26, N°7-8 1998

Volume consacré à l'ovogénèse

Médecine Thérapeutique, Hors série N°1, Mai 1998

Volume consacré aux Gonadotrophines

Médecine Sciences N°1, 1999

Volume consacré à l'ovaire

Mt Endocrinologie et reproduction, Vol5 n°2, 2003

Revue récentes sur plusieurs thèmes physio-pathologiques abordés dans cet ouvrage

Articles de synthèse

Regulation of the human menstrual cycle

Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maître SC, Bouchard P. *Front Neuroendocrinol.* 1998 Jul;19(3):151-86. Review.

Tableau 57 : Taux plasmatiques des gonadotrophines et des stéroïdes chez la fille (moyennes de données de la littérature)

	Gonadotrophines*		Estrogènes		Progestagènes			Androgènes				
	FSH UI/l	LH UI/l	ESTRONE E1 pg/ml	ESTRADIOL E2 pg/ml	PROGESTERONE ng/ml	17-HYDROXY PROGESTERONE pg/ml	DEHYDROEPIAN DROSTERONE (DHA) ng/ml	DHA-SULFATE ng/ml	ANDROSTENE DIONE ng/ml	TESTOSTERONE ng/ml	DIHYDROTES TOSTERONE (DHT) ng/ml	
Naissance												
Cordon			23500±6490 (15000-39000) ^a	8170±4085 (5000-15000) ^a	695±345	23,4±13,5 (12-42) ^a	5,94±5,4 /	1260±699 (500-2600) ^a	0,94±0,38 (0,15-1,7) ^a	0,29±0,07 (0,05-0,5) ^a	0,034±0,014	
Sang périphérique			1030±190	381±19	2,2-11	4,2±1,9	9,2±3	1320±1179	1,74±0,75	0,46±0,14	0,028±0,012	
Enfance												
0-6 mois	M 4,7	M 5,8	(<20) ^a	(<75) ^a		(<2) ^a		(<400) ^a	(<0,8) ^a	(<0,2) ^a		
0,1-1 an	VE 3,7	VE 2,8										
2 ans	ND-7,5	ND-7,5	2 ans									
3 ans	ND-7,5	ND-7,5										
4 ans	ND-7,5	ND-7,5										
5 ans	ND-7,5	ND-7,5										
6 ans	M 2,3	M 3,3	ND-8	ND-5,4	0,03-0,15	0,25±0,12	0,24±0,09	21,7±14,7	0,12±0,06	0,06±0,03	0,08±0,04	
7 ans	VE 2,3	VE 3,3	6 ans		0,14±0,06	0,26±0,13	1,00±0,37	141±116	0,2±0,12	0,08±0,03	0,09±0,05	
8 ans	ND-6,1	ND-16,4										
9 ans	ND-6,1	ND-16,4	1,3-8									
10 ans	ND-6,1	ND-16,4	9 ans									
11 ans	VE 2,2	VE 3,7	8±1,9	7,3±1,6	0,17	0,36±0,20	1,73±0,69	407±176	0,33±0,07	0,10±0,06	0,09±0,06	
12 ans	ND-4,6	ND-13,2	11 ans									
Période pré-pubertaire												
P2 (moy : 10,5 ans)	M 3,0	M 4,1	19±2,7	16±3,8	0,14-0,37	0,52±0,23	3,28±0,58	461±206	0,53±0,33	0,15±0,05	0,09±0,05	
P3 (moy : 11,6 ans)	VE 3,0	VE 4,1	27±3,2	30±4,8	0,14-0,41	0,60±0,20	4,26±1,58	672±506	0,68±0,53	0,18±0,08	0,10±0,03	
P4 (moy : 13 ans)	ND-5,5	ND-5,0	51±8	57±8	0,14-0,44	0,72±0,40	4,93±1,2	816±455	0,82±0,46	0,23±0,10	0,16±0,04	
P5 (moy : 14 ans)	VE 7	VE 4	59±8	76±13,6	0,14-0,47	0,96±1	6,26±2,71	1136±399	0,92±0,46	0,27±0,11	0,13±0,11	
Adulte												
Phase folliculaire	5-20	5-25	48±8	68±13,6	0,56±0,11	0,42±0,08	5,2±1,06	1304±482	0,77±0,29	0,21±0,05	0,15±0,06	
Pic ovulatoire	12-30	25-100										
Phase lutéale	5-20	5-25	83±8	123±11	13,5±4,1	2,44±0,66	5,2±1,07	1304±482	1,50±0,43	0,36±0,09	-	
Facteur de conversion												
			pg/ml x 3,699	pmol/l	ng/ml x 3,180	nmol/l	ng/ml x 3,467	nmol/l	ng/ml x 3,492	nmol/l	ng/ml x 3,467	nmol/l

Les valeurs sont celles indiquées par Forest et Bertrand (données par ces auteurs en Unités du Système International, mais converties en unités classiques dans le tableau), ND : non dosable (taux inférieur à la limite de sensibilité), M : moyenne, VE : valeurs extrêmes
() à Les valeurs entre parenthèses et indiquées par "a" sont celles données par Rosenfield.

* Les valeurs indiquées par * sont celles données par Sizemontko (M = valeur moyenne, VE = valeurs extrêmes) sauf pour l'adulte (valeurs tirées de Williams Textbook of endocrinology).

Tableau 45 : Taux plasmatiques des gonadotrophines et des stéroïdes chez le garçon (moyennes de données de la littérature)

Age Stade pubertaire (selon Tanner)	Gonadotrophines*		Stéroïdes			
	LH UI/l	FSH UI/l	TESTOSTERONE nmol/l (ng/ml)	DIHYDROTESTOSTERONE nmol/l (ng/ml)	ESTRONE E1 pmol/l (pg/ml)	ESTRADIOL E2 pmol/l (pg/ml)
Sang du cordon						
1 à 6 Mois	Avant 1 an	Avant 1 an	1,3±0,35 Pic à J 45 - J 60	0,22±0,06 (0,063±0,017)	9,100b <25,9-77,68	39,280 <25,7-128,49
	-	-	9,2±1,07 (2,65±0,31)			
Stade I (nourrisson, enfant prépubère)	De 1 an au début de la puberté	De 1 an au début de la puberté				
- avant 9 ans	-	-	0,24±0,09	(0,07±0,025)		
- après 9 ans	1,1	0,7	0,42±0,16 (0,12±0,045)	0,15±0,07a (0,043±0,02)	37-44,39 (10-12)	22,03-25,7 (6-7)
Stade II	4,5	7,2	1,79±0,98a (0,5±0,28)	0,31±0,15a (0,089±0,043)	59,18 (16)	36,71 (10)
Stade III	5,3	7,6		81,38	(22)	(17)
12,5 ans			3,83±2,03a (1,1±0,59)	0,47±0,13a (0,14±0,037)		
13,5 ans			7,28±5,47a (2,1±1,57)	0,66±0,30a (0,19±0,086)		
Stade IV	6,7	8,6	12,83±4,30a (3,7±1,24)	1,07±0,31a (0,31±0,089)	118,37 (32)	77,09 (21)
Stade V	7,9	9,8	15,22±4,12a (4,4±1,18)	1,12±0,34a (0,32±0,098)	125,77 (34)	88,10 (24)
Adulte	5-20	5-20	10-35 (3-10)	1,95±0,7 (0,56±0,2)	105-275 (29-75)	<180 (<50)
Facteur de conversion	nUI/ml → UI/l x 1		ng/ml ↓ x 3,467 nmol/ml	ng/ml ↓ x 3,467 nmol/ml	ng/ml ↓ x 3,699 nmol/ml	ng/ml ↓ x 3,671 nmol/ml

* Les valeurs de la déhydroépiandrostérone et de son sulfate, celle de la D4-androsténone, sont indiquées tableau 30 page 347.

** Valeurs indicatives : il existe de notables variations individuelles, et d'un laboratoire à l'autre (jusqu'à l'âge adulte le 1^{er} chiffre est celui donné par Lee et coll., d'après Griffin et coll., le 2^e chiffre est celui donné par Job et coll.).

a : Valeurs in Forest MG, Griffin et coll. donnent des valeurs nettement plus importantes, selon le stade génital (donc un peu plus tôt que les âges indiqués par Forest MG pour les stades IV et V) : au stade I : 3 nmol/l (0,9 ng/ml) ; au stade II : 8,7 nmol/l (2,5 ng/ml) ; au stade III : 11,7 nmol/l (3,4 ng/ml) ; au stade IV : 18,0 nmol/l (5,2 ng/ml) ; au stade V : 20,0 nmol/l (5,7 ng/ml)

b : Des valeurs 10 fois plus importantes (vers 93 000) sont parfois données.

INDEX

11- désoxycortisol	29.94
11- désoxycortisostérone	94.95
11- hydroxylase	75.94
17OH progestérone	28.31.57.86.93.95.168
21- hydroxylase	75.93
21- désoxycortisol	94
3 α - androstanediol	29.56.84
5 α DHT	29.31.56.84.187

A

Acétate de cyprotérone	86.91
Acné	87.93
Acromégalie	60.83
Adénome	46.48.62.82
Age osseux	68.73
Agonistes de la GnRH	20.47.109
Agonistes dopaminergiques	102
Albumine	32.57
Aménorrhée	54.64.70.83
Aménorrhée hypothalamique	50
Aménorrhée primaire	70.73
Aménorrhée secondaire	70.78
AMH	32.33.55.75.104.140
Androcur®	86
Androgène	31.56.83
Androstènedione (voir Delta 4-androstènedione)	
Anorexie mentale	80.82
Anosmie	75
Anovulation	78.85.87.89.96.106.108.112
Antagonistes de la GnRH	20.47.109
Antidopaminergiques	78.98
Antrum	33.36
Arolac®	102
Assistance médicale à la procréation	56.106.187
Atrésie	37

B

Balance nutritionnelle	78
Big-big-prolactine (bbPRL)	100.118.187
Biodisponibilité	32.57
Bloc enzymatique	57.59.60.86
Bloc enzymatique en 21 hydroxylase	85
Bouffées de chaleur	78.111

C

Caryotype sexuel	75
Castration	80
Cathétérisme	85.161
CBG	32.83.149.187
Cétrotide®	109
Champ visuel	75.101
Chimiothérapie	76.78.80
Cholestérol HDL	91
Chromatographie	119
Cirrhose	59.100
Citrate de Clomiphène (Clomid®)	20.48.72.106.107
Comportement alimentaire	82
Composé S	94.187
Contraceptifs	47.83.98
Corps jaune	37.39.44.55.62.70.90.107.109.144
Cortico-surrénale	21.27.28.35.56.76.85.92.111.156
Corticothérapie	78
Cortisol	28.82.83.89.93.94.168.170.187
Courbe ménothermique	44.48.55.70.103.147
Crâniopharyngiome	62.80
Cushing	83.86
Cycle menstruel	26.37.45.53.70.83.87.93.96.104.110

D

Décalage thermique	44.55.70
Decapeptyl®	109
Déficit en 11-hydroxylase	92.94.161.171
Déficit en 21-hydroxylase	92.161.171
Delta 4-androstèdione	28.32.56.75.83.88.93.163
Demi-vie	17.22.24.116
Dénutrition	78
Dexamethasone®	83
DHEA	28.32.35.57.76.83.85.160.173.177
Diabète	59.78.103
Dihydrotestostérone	56.187
Dopamine	20.22.98
Dopergine®	102
Dostinex®	102
Dysfonctionnement rénal	100.103
Dysgénésie gonadique	69.76.80
Dysovulation	64.106
Dyspareunie	65.78
Dysthyroïdie	77.78.103
Dystrophie ovarienne polykystique	87.187

E

E2	187
Echographie	45.62.107.109
Echographie pelvienne	62.73.88.103.105
Endomètre	41.42.62
Estradiol	26.31.38.41.53.66.72.75.89.104.105.108 110.112.114.136.187
Estrogénothérapie per os, gel, patch	113.114.138
Estrone	31.54.89.110.138.187

F

FAI (Free Androgen Index)	57.88.91.159
Fibrome	62
Follicule	26.31.35.36.38.53.88.104.107.108.122.129.136.151
Follicule dominant	33.38.39.53
Follicule pileux	56
Fostimon®	108
FSH	17.21.24.36.45.66.73.75.79.88.104 105.106.108.110.122.187

G

Galactorrhée	65.78.96.116
Gène cyp21	94
Glaire	42.45.61.103.104.106.107
Globule polaire	37
Glucuronide de 3 α -androstane-diol	29.56.58
Glycosylation	22.24.124.132
GnRH	17.23.24.35.41.45.80.91.105.106.107.187
Gonadotrophine chorionique "Endo"®	108
Gonal-F®	108
Granulosa	26.33.34.36.38
Grossesse	23.25.41.46.58.71.78.79.94.98.102.103 106.109.126.134.144.147.153.154.158

H	
hCG	24.25.70.73.106.109
Hémochromatose	80
Hirsutisme	65.67.70.73.83.93.94.160
Hirsutisme idiopathique	59
Histocytose	80
Home-test	45
Hyperandrogénie	67.83.87
Hypercorticisme	78.83.103
Hyperinsulinisme	83.103
Hyperplasie congénitale des surrénales	56.67.86.92.168
Hyperprolactinémie	51.69.80.96.116
Hyperprolactinémie iatrogène	98
Hyperstimulation ovarienne	107.109
Hypertension artérielle	94
Hyperthécose ovarienne	85
Hypertrophie clitoridienne	65.85.93
Hypofertilité féminine	54.56.103
Hypogonadisme hypogonatrope	65.68.69
Hypophyse	21.35.45.116.122.129
Hypophysite	62
Hypophysite auto-immune	80
Hypo-répondeuse	105
Hypothalamus	16.33.37.73.80.106
Hypothyroïdie	59.60.78.83.100
Hystérogaphie	103

I	
IGF-1	32.90
IGFBP-1	32.90
Impubérisme	76
Induction et stimulation de l'ovulation	54.106
Inductions de l'ovulation	62.106
Inhibine A	26.41
Inhibine B	33.39.54.66.76.104.151
Inhibines	25.32.33
Insuffisance lutéale	23.55
Insuffisance rénale chronique	100
Insulinorésistance	89
IRM	66
IRM hypophysaire	52.62.75.77.80
IRM pelvienne	73
Irradiation	80
IVG	78

K	
Kallmann-de Morsier	69.77.80
Kessar®	106
Kyste ovarien	62.87

L	
Lactation	23.78.98
LH	17.21.24.37.39.41.45.66.73.75.79.81.82 88.106.108.129.187
LH invisible	132
Liquide folliculaire	36
LUF syndrome	70
Lutrelet®	107
Luveris®	108

M

Macroadénome	81.101
Macroadénome à prolactine	101
Macroprogestatifs	78
Macroprolactine	22.52.100.117.118.187
Maladie auto-immune	78
Maladie de Sheehan	78.81
Malnutrition	59.68
Ménarche	35.66
Méningite	80
Ménopause	37.46.54.78.80.96.104.110.122.129.140.153 160.168.177
Ménopause précoce	114
Menopur®	108
Métabolisme stéroïdien	27
Metformine	91
Métoclopramide	23.52.102
Microadénome	101

N

Normo-répondeuse	105
Norprolac®	102
NPY	20
Nyctémérale	23.51.96.175.179

O

Obésité	59.60.83.88
Oestrogénothérapie	113.138.139
Olfactométrie	77
Oligoménorrhée	64.96
Orgalutran®	109
Ovaire	26.53
Ovarite autoimmune	76.80
Ovocyte	26.32.33.37.107.109.114
Ovogénèse	33
Ovulation	25.26.35.36.39.44.45.54.61.72.106.110

P

Panhypopituitarisme	69.76.81
Parlodel®	102
Pergotime®	106
Perte de poids	73.78.82.103
Phase folliculaire	36.37.53
Phases lutéales courtes	70
Polyendocrinopathie	76
Préménopause	37.55.78.104.110.111
Progestatifs	44.47.62
Progestérone	18.26.28.31.39.41.42.44.55.70.90.103 112.114.144.187
Prolactine	21.51.73.77.78.80.89.96.116
Pseudohermaphrodisme masculin	76
Pubarche	68
Puberté	35.66.76.93.154.189.190
Puberté précoce	35.66
Pulsatilité	18.20.23.25.45.47.51.55.80.88.96.107
Pulstim®	107
Puregon®	108

R

Radiothérapie	76.80
Rapport LH/FSH	45.50.66.85.89
Rapport taille/hanche	103
Rapport poids/taille	73.78.82.103
Règles	35.37.41.62.70
Réserve ovarienne	33.45.46.53.56.104.122.136.151
Retard pubertaire	35.47.51.68
Risque cardiovasculaire	91

S

Sarcoïdose	62.80
SBP	187
Score d'Insler	61
Score de Ferriman	83
S-DHEA	28.57.76.83.85.89.177
Seins	42.96
Sésamoïde du pouce	66.76
Sex Hormone Binding Globulin	187
SHBG	32.57.59.83.88.91.111.158.159.163.182.187
Sheehan	78.81
SOPK	84.87.187
SORG	47.77
Sous-unité α libre	48.81
Spanioménorrhée	64.83.87.96
Spermogramme	103
Stade pubertaire	66.189.190
Stimulation de l'ovulation	54.109.140
Stimu-LH®	49
Stress	52.80.97
Stroma	26.31.88
Sulfate de DHEA	187
Suprefact®	109
Synacthène	60.75.86.93.171

Syndrome d'insensibilité aux androgènes	75
Syndrome olfacto-génitale	69.77.80
Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)	47.52.56.59.62.81.83.87.100.187
Syndrome dit des Ovaires Résistants aux Gonatrophines SORG	47.77
Synéchies	78

T

Tamofène®	106
Tamoxifène	106
TeBG	187
Test EFORT	105
Test GAST	105
Température	44.48.55.70.103.147
Test à la Gn-RH	49.66.75.89
Test à la progestérone	62
Test au LH-RH	49.66.75.89
Test au Métoclopramide	52.102
Test au polyéthylène glycol (PEG)	119
Test au Synactène®	60.75.86.88.93.95.171
Test au TRH	53.102
Test au TRH et/ou au Métoclopramide	102
Test aux progestatifs	54.62.72.79.112
Test de Hühner	62.103.104
Test de pénétration croisée	104
Test de stimulation par la FSH exogène	105
Test de stimulation par un analogue de la GnRH	105
Testicule féminisant	75
Testostérone	31.56.68.73.75.83.88.91.93.156
Testostérone "biodisponible"	57.158
Testostérone "libre"	57.159
Testostérone salivaire	159

pages

Testostérone totale	57.158
Thélarche	68
Thèque	31.34.36.37.38
Traitement hormonal substitutif (THS)	80.98.112.113.138
Transcortine	83.187
TRH	23.53.98.102
Trouble du comportement alimentaire	73.78.82
Trouble du cycle	70
Tumeur	67.69.77.101.161
Tumeur hypophysaire	48
Tumeur ovarienne ou corticosurrénalienne	59.85
Tumeur supra-hypophysaire	62
Tumeur surrénalienne	85
Tumeurs ovariennes	85
Turner	69.76

U

Utrogestan®	146
-------------	-----

V

Virilisme	65
Virilisation	73.85



ISSN : 1293-2892

ISBN : 2-913-633-41-2

EGOPRIM

45, rue de la Glacière 75013 Paris

Dépôt légal : Juin 2004

CAHIER DE **Formation** Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

- | | |
|---|---|
| N° 1 : Hématologie | N° 17 : Virus des hépatites A (VHA) et E (VHE) |
| N° 2 : Immunoanalyse | N° 18 : Dosage des médicaments Tome II |
| N° 3 : Parasitologie | N° 19 : Vaginites et vaginoses |
| N° 4 : Bactériologie | N° 20 : Hémostase et thrombose |
| N° 5 : Hormonologie - Gazométrie | N° 21 : Virus des hépatites B (VHB), Delta (VDH), C (VHC), autres |
| N° 6 : G.B.E.A | N° 22 : Syndrome des anti-phospholipides |
| N° 7 : Immuno-allergie (1) | N° 23 : Parasites sanguins |
| N° 8 : Hémoglobines glyquées - Lipides | N° 24 : Biochimie pédiatrique |
| N° 9 : Dosage des médicaments Tome I | N° 25 : Les moisissures d'intérêt médical |
| N° 10 : Hématologie Cas illustrés | N° 26 : Immuno-hématologie et groupes sanguins |
| N° 11 : Amibes et flagellés intestinaux | N° 27 : Les marqueurs cardiaques |
| N° 12 : Les maladies à Prions | N° 28 : Immunoglobulines monoclonales |
| N° 13 : Autoimmunité et autoanticorps | N° 29 : Mycobactéries - Mycobactérioses |
| N° 14 : L'exploration de la thyroïde | A Paraître |
| N° 15 : Dépistage de la trisomie 21 | N° 31 : Les dermatophytes |
-

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A. et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes (S.d.B., S.N.M.B. et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privé ou hospitalier, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros sont disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6500 exemplaires.

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913-633-41-2
Dépôt légal : JUIN 2004