

INVESTIGATIONS DES BASES PHYSIOLOGIQUES DE LA PERCEPTION DE LA FERTILITÉ

Par Erik Odeblad¹

Le titre de cette présentation contient deux mots que nous devons discuter un peu, Fertilité et Perception. Dans le contexte qui nous occupe, *Fertilité* s'adresse à la capacité à procréer. Cette capacité est, comme chacun le sait, différente pour les femmes et pour les hommes. Pour simplifier, les femmes ont une fertilité qui varie de façon cyclique, de la puberté à la ménopause, alors que les hommes sont fertiles de la puberté jusqu'à la fin de leur vie. La Fertilité qui est le sujet de cette présentation est principalement la capacité normale, qui varie de façon cyclique chez les femmes, à concevoir. Pour être fertile, une femme doit avoir une cellule œuf mature disponible pour la conception et la nidation, et si tout va bien, porter l'être conçu jusqu'à l'accouchement. L'autre mot, *Perception*, veut signifier qu'une femme peut savoir quand elle possède cette capacité. Les êtres humains existent depuis longtemps, et nous pouvons supposer que, peut-être, des peuples ont eu dans le passé, une intuition naturelle des périodes fertiles chez la femme. Nous ne savons rien de tel dans les temps préhistoriques ou dans des périodes moins éloignées, et quand des écrits ont été publiés dans les temps récents, ceux-ci probablement furent seulement l'œuvre d'hommes. Qui a entendu parler d'une femme nommée Hippocrate ou d'une femme nommée Aristote ? Même si on remonte aussi loin que le seizième siècle, il est difficile de trouver un auteur féminin, et si une femme avait essayé d'écrire sur ces choses, elle en aurait sans doute été découragée. Aussi, comparée à toutes les autres connaissances que nous avons, celle-ci ne peut reposer sur la moindre tradition, comme c'est le cas dans beaucoup d'autres domaines, comme la chimie, l'art de vivre, l'art de la guerre, la géométrie, etc. Dès lors, c'est à nous qu'il incombe de développer ce champ d'investigations dont l'histoire a moins d'un siècle.

¹ Cette publication fut une contribution de Erik Odeblad, Professeur Emérite de biophysique médicale à l'Université d'Umeå en Suède, pour la conférence nationale organisée à Melbourne en octobre 2001 par le Centre de Recherche et de Référence Australien sur la Méthode de l'Ovulation Billings. Elle a été lue lors de la conférence par les Drs John et Lyn Billings.

Le Professeur Odeblad est reconnu internationalement pour ses investigations très poussées concernant l'activité du col de l'utérus chez la femme, et en particulier sur la sécrétion de différents types de glaire, le profil de cette glaire étant régulé par le contrôle hormonal au cours du cycle définissant ainsi les diverses phases d'infertilité et de fertilité.

Publié dans le Bulletin of the Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia - Vol 29, No 1, Mars 2002 - pp. 2-11. Traduction G. Renard - gerard.renard@free.fr - Centre Billings France.

Les paramètres que nous pouvons étudier

Il y a plusieurs paramètres sur lesquels nous pouvons faire de la recherche, par exemple la température du corps, les sécrétions vaginales, les analyses d'urine ou de sang, des sensations subjectives, les ultrasons, etc. Cette présentation sera limitée à quelques travaux sur l'écoulement vaginal de glaire cervicale et sur les sensations dont la femme fait l'expérience quand elle s'observe et qu'elle tient un tableau de ses observations, c'est-à-dire, en pratiquant la Méthode de l'Ovulation. Beaucoup de ces femmes sont captivées quand elles apprennent ce qui passe dans leur corps, elles veulent voir la glaire cervicale au microscope, elles veulent transmettre leur savoir et leur intérêt à d'autres femmes, et elles apportent leur aide au développement de la connaissance scientifique dans ce domaine, et elles comprennent les relations qui existent entre les mesures objectives et les sensations subjectives de la glaire et d'autres manifestations du cycle. Même après les nombreuses années de mon propre travail, à l'heure actuelle plus de 50 ans, il y a plus de problèmes à résoudre que de problèmes déjà résolus. J'ai subdivisé cette présentation en trois parties:

- 1) la stimulation de la sécrétion de glaire,
- 2) les propriétés de la glaire, et,
- 3) comment ont lieu la perception et la connaissance de la période fertile

Stimulation de la sécrétion de glaire

La glaire est composée essentiellement de deux choses, la mucine et l'eau avec ses composants dissous. La mucine est faite de molécules de mucine qui interagissent en formant un réseau. La solution aqueuse est présente dans les mailles tridimensionnelles de ce réseau.

La **figure 1A** montre une vue simplifiée d'une molécule de mucine avec ses deux parties, le segment glucosylé et le segment nu. Une protéine centrale est entourée de molécules de sucre attachées au segment glucosylé, et la protéine centrale se poursuit dans une direction pour former la partie dénudée. Plusieurs types de molécules de sucre sont présentes dans le segment glucosylé, et entre elles se trouvent beaucoup de molécules d'eau liées aux sucres par des liaisons faibles ("eau hydratée").

Les compositions en sucre sont vraisemblablement différentes entre les glaires de type G, L, S, P2 et P6. Ces différentes compositions contribuent aux différentes façons dont les molécules de mucine s'agrègent pour former les diverses sortes de glaire (Fig. 1B).

La glaire G est stimulée par la progestérone, les glaires L, S, P2 et P6 sont stimulées par les œstrogènes, mais (probablement) à des niveaux sanguins différents. La glaire P6 peut aussi être stimulée par la noradrénaline, qui culmine au moment de l'ovulation.

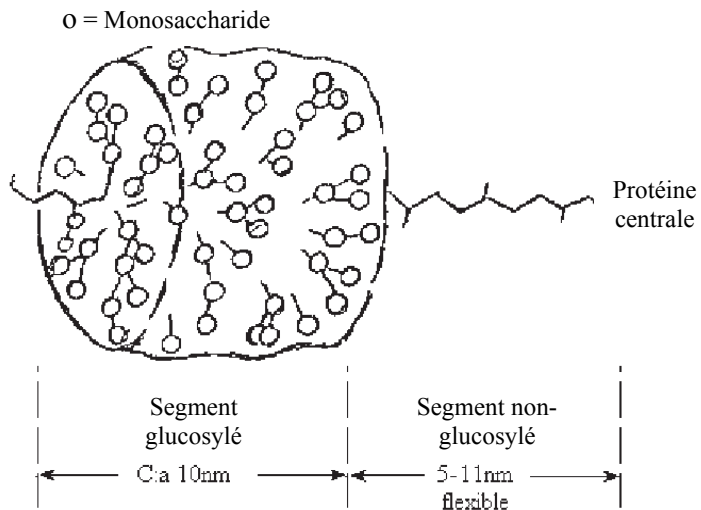


Fig 1A

Dessin d'une molécule de mucine montrant les segments glucosylé et non-glucosylé avec leurs tailles approximatives

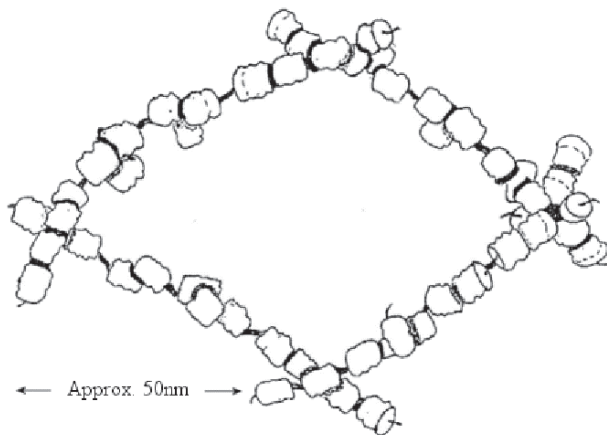


Fig 1B

Indique comment les molécules de mucine se lient avec différents types de liaisons intramoléculaires, formant une maille de glaire G.

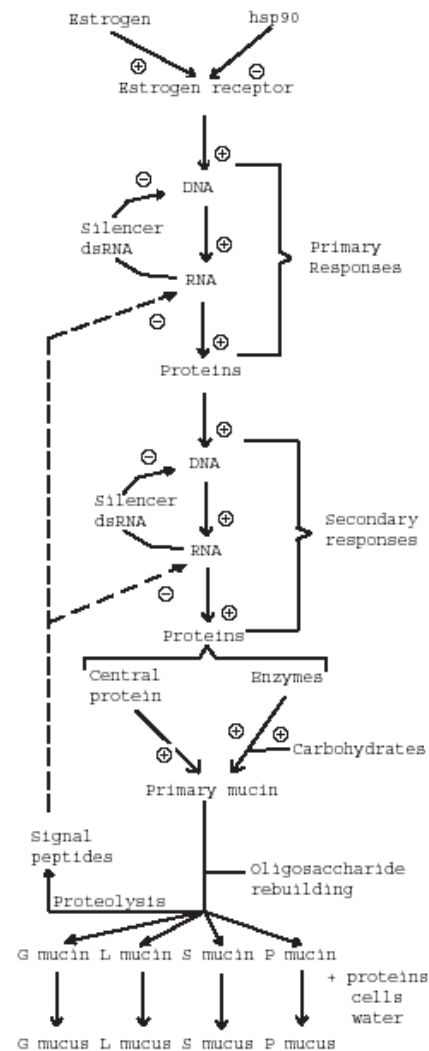


Fig 2

Diagramme montrant les faits essentiels de la biosynthèse de la mucine cervicale. Seules quelques étapes sont explicitées dans le texte.

La façon dont les œstrogènes exécutent leur action a été investiguée avec précision dans les années récentes, et une compilation simplifiée des résultats obtenus est montrée sur la figure 2. Brièvement, les molécules d'œstrogènes sont liées à un récepteur d'œstrogène, qui ensuite devient activé et trouve une position prédéfinie sur l'ADN, lequel est transcrit dans l'ARN, lequel in fine traduit le message aux protéines. Certaines de ces protéines, à nouveau, vont à des places prédéfinies sur l'ADN et provoquent des réactions similaires avec la biosynthèse protéinique.

En conséquence, il y a une réponse primaire et une réponse secondaire. La réponse secondaire donne naissance à la protéine centrale de la molécule de mucine et aussi à plusieurs enzymes qui servent à attacher les molécules de sucre à la protéine, de sorte qu'une molécule de mucine est formée.

Il y a une considération importante à faire ici. Pour faire une molécule de mucine parfaite, il faut qu'un enzyme soit à la position correcte au bon moment, un impératif qui ne peut pas toujours être rempli, spécialement parce que le nombre de molécules d'enzymes dans chaque cellule peut varier et est très petit. Dès lors, il y a une *variation inhérente* des propriétés de la glaire. Sachant que la glaire est à la base du symptôme de la glaire, ceci aussi devient une variable inhérente de cycle en cycle, chose que chaque femme a expérimenté. C'est un phénomène qui a lieu naturellement. Si les variations deviennent excessives, les cellules ont un système de contrôle qui élimine le produit ainsi formé, nommé passage endosome-lysosome.

Il y a quatre populations de cellules différentes dans le col de l'utérus (cervix) impliquées dans le symptôme de la glaire,

les cellules L, les cellules S, les cellules P2 et les cellules P6. Celles-ci travaillent indépendamment et différemment selon les femmes, lesquelles détectent souvent de grandes différences quand elles discutent ensemble de leurs tableaux respectifs.

Les propriétés de la glaire

La glaire peut être caractérisée de différentes façons, par sa viscosité, sa transparence, sa filance (fils), sa capacité à conduire les spermatozoïdes, etc. Comme la glaire qui quitte le col de l'utérus est un mélange des types G, L, S, P2 et P6, ce mélange composite varie de jour en jour. La figure 3 montre une courbe typique moyenne de cette variation.

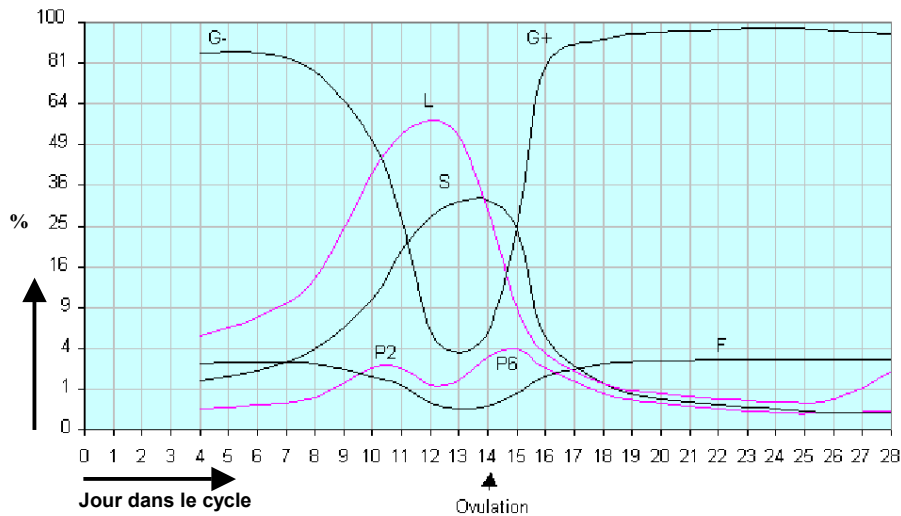


Fig. 3

Pourcentages des différents types de glaire. Moyenne sur 32 cycles normaux, mêmes données que pour la Fig. 4 et décrites dans le texte.

Les fonctions des différents types de glaire et leurs contributions au symptôme de la glaire et à la perception de la fertilité peuvent brièvement être décrites comme suit :

Au début d'un cycle menstruel normal la glaire G va, très vite après la menstruation, remplir le canal cervical et agir comme une barrière entre le vagin et le corpus utérin. La glaire G est ainsi un stoppeur élastique de grande viscosité. Elle contient des immunoglobulines et d'autres agents antimicrobiens, protégeant les organes génitaux supérieurs. De très petites quantités de glaire G se détachent normalement du bouchon muqueux et atteignent la vulve, mais ceci varie d'une femme à une autre.

Quand le taux d'œstrogènes commence à augmenter, les cellules L aussi commencent à produire de la glaire. Elle a une viscosité plus faible, et commence à descendre au travers du vagin et atteint la vulve. Souvent cet écoulement vers le bas est facilité par mucolyse due à un enzyme mucolytique provenant des glandes de l'isthme entre le col et le corpus utérin et transporté par la glaire P2 qui est à son maximum au début de la phase fertile. Quand la glaire L dépasse 50% du total de la glaire, la femme perçoit le commencement de la période fertile par un changement dans la caractéristique de l'écoulement vaginal, habituellement une sensation de mouillé - collant. La glaire G décroît régulièrement et, en raison des œstrogènes qui augmentent, la glaire S commence maintenant à apparaître. Quand la quantité de glaire S atteint celle de la glaire L, la femme note un changement dans la caractéristique de la perception de la glaire qui est alors une sensation de mouillé - glissant. Après encore un ou deux jours, les œstrogènes atteignent un maximum, de même que la glaire S. Maintenant la glaire P6 commence à apparaître en quantité croissante. La glaire S atteint rarement plus de 35% du total, et la glaire P6 rarement plus de 10% mais elle change encore la qualité de la sensation qui devient une sensation extrême de glissement et de lubrification. Un facteur contribuant à cette sensation est probablement une élévation à nouveau de l'activité mucolytique. Les agrégats de glaire sont cassés en morceaux plus petits qui rendent la glaire beaucoup plus lubrifiante. La mucolyse dans certains cas peut être excessive. Il en résulte une perte dans la continuité de la glaire, l'écoulement vaginal devenant aqueux et une perte de sensation de glissement et de lubrification se produit.

Un groupe de 14 femmes en bonne santé, âgées de 18 à 25 ans, ont noté avec précision leurs sensations durant 32 cycles. La Fig. 4 montre les résultats de leurs enregistrements. Toutes étaient vierges et il n'y avait, par conséquent, aucun problème avec le liquide séminal présent quand il y a une union, ou d'excitation sexuelle, qui auraient pu rendre confus leurs enregistrements. Quelques découvertes importantes ont été faites : la quantité de glaire et les fils de glaire ont tous les deux un maximum un ou deux jours avant l'ovulation, et les sensations de glissement et de mouillé ont culminé toutes deux quelques heures avant l'ovulation (déterminée dans les 8 heures par palpation ovarienne, dans les 3 heures pour certains cycles).

Très vite après l'ovulation, la glaire G augmente rapidement à près de 100%, donnant à nouveau une efficace protection mécanique et microbiologique.

Dans la glaire cervicale, il y a toujours une petite quantité de sécrétion qui n'appartient à aucun des cinq types de glaire mentionnés jusqu'ici. Cette "glaire" peut avoir une origine complexe. Elle peut être une sécrétion venant de l'endomètre ou même des trompes, ou elle peut provenir des glycoprotéines de surface qui sont présentes dans toutes les cellules du corps. Tout ceci mis ensemble forme la glaire F.

L'exfoliation à partir du vagin est toujours présente à la vulve. Cette sécrétion semble affecter la sensation dans une faible mesure seulement, mais dans les cas d'infections vaginales, elle peut devenir dominante et interférer grandement avec l'effort d'avoir une tenue correcte de son tableau d'enregistrements.

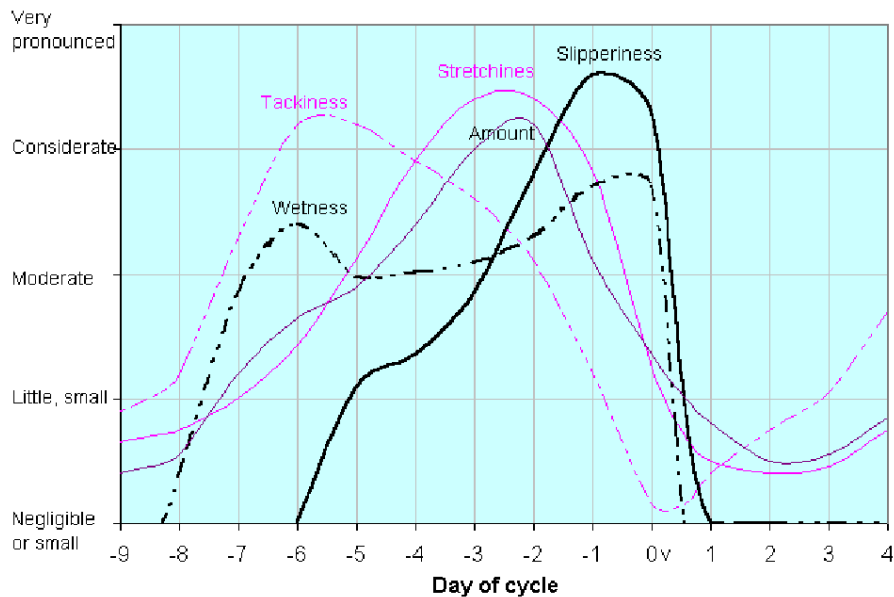


Fig. 4

Moyenne de la force estimée de cinq paramètres par 14 femmes en bonne santé au moment de la phase fertile. Décrit dans le texte.

(Tackiness, Wetness, Slipperiness, Stretchiness : tendances à être collant, mouillé, glissant, élastique. Amount : quantité.)

Les variations de la longueur et de la qualité du symptôme de la glaire

Toutes les femmes qui tiennent un tableau de leurs cycles savent que le symptôme de la glaire peut différer considérablement d'un cycle à un autre. Il y a plusieurs facteurs derrière cette variabilité. Un de ces facteurs peut être les changements dans les niveaux d'œstrogènes dans les différents cycles. Cependant, nos propres investigations indiquent que même dans des cycles ayant les mêmes courbes d'œstrogènes (à 1σ de variation), le symptôme de la glaire pour une femme en particulier varie de façon considérable. Pour tenter de comprendre cela, nous devons considérer un peu en détail les propriétés biosynthétiques de la glaire.

Tout d'abord, les cellules peuvent être alimentées différemment en oxygène, glucose, acides aminés et œstrogènes circulant dans le sang. Des observations colpomicroscopiques de glaire L secrétant de la muqueuse sur la portion intravaginale du col de l'utérus montrent que les capillaires sont situés à quelques 12-30 mm de part et d'autre et que la longueur de diffusion vers les cellules individuelles peut varier entre 4 et 15 mm.

Sachant que la diffusion est inversement reliée au carré de la distance, l'alimentation des différentes cellules peut varier dans un facteur 10.

L'âge des cellules sécrétantes peut aussi jouer un rôle. Nous savons à partir d'études de comptage des cellules que ces cellules sont en constant vieillissement et sont remplacées dans une échelle de temps qui va de quelques mois à un an. Il est très possible que "nouvelles" et "anciennes" cellules (au moins dans un état pré-apoptotique) diffèrent par leurs propriétés métaboliques et sécrétoires.

Il est en général considéré qu'une cellule cortico-sensible contient environ 10 000 molécules récepteurs stéroïdes. Nous ne savons pas encore ce qui stimule la synthèse et la dégradation des récepteurs. En raison de la compétition avec l'hsp90, le nombre disponible de molécules réceptives pour les œstrogènes peut varier de façon considérable ; un nombre estimé raisonnable doit être d'environ 5000. Ce nombre doit être partagé entre 7 et 12 sites prédéfinis de réponse primaire sur l'ADN. De plus, ces sites doivent être disponibles pendant le temps nécessaire au débobinage de l'ADN à partir des complexes d'histone respectifs par acétylation. Là encore, nous ne savons pas comment ce processus est régulé dans une cellule cortico-sensible.

Sur la Fig 2, plusieurs rétro contrôles négatifs sont indiqués. Plusieurs autres existent aussi, e.g. un des produits de réponse primaire, une protéine spéciale, supprime l'action du récepteur d'œstrogènes activé. Toutes ces considérations sont probablement valables pour tous les types de glaire stimulés par les œstrogènes, L, S, P2 et P6, et, en principe, aussi pour les types G- et G+ stimulés par la progestérone.

Si nous pouvons tenter de tirer des conclusions de toute cette connaissance, même partielle, il se peut qu'il y ait de la place pour des variations considérables de la quantité et de la qualité de la glaire cervicale, et en conséquence de la perception de la fertilité. Mais aussi que cette variabilité est partie entière de la physiologie humaine. Et encore qu'il n'est pas possible d'imaginer de meilleure méthode technologique ou non capable de donner une meilleure information pour une perception de la fertilité que la Méthode de l'Ovulation.

Perception et prise de conscience de la période fertile

La perception de la glaire a lieu à la surface de la petite lèvre au niveau de la vulve. La membrane de glaire est couverte à cet endroit d'un épithélium stratifié identique à celui de la gencive. Il diffère du vagin qui a un épithélium plus épais qui réagit fortement à la stimulation par les œstrogènes. Sur la petite lèvre, la réponse proliférant aux œstrogènes est beaucoup plus faible. Les tissus nerveux sous-cutanés se comportent de façon opposée. Les tissus nerveux vaginaux submuqueux ne montrent pas une variation cyclique aussi prononcée que ceux de la petite lèvre, laquelle peut être gonflée de façon marquée au moment de l'ovulation.

La zone entière de la partie sensible de la petite lèvre montre des changements importants avec l'âge et le nombre d'enfants. Ceci est indiqué sur la Fig 5. Même s'il y a de très petites variations cycliques de l'épithélium, elles indiquent une sensibilité à long terme pour les hormones œstrogéniques, celles-ci augmentant lentement de la pré-adolescence jusqu'à l'âge mûr, et aussi pendant la grossesse. Par ailleurs, la régression après une grossesse est une progression lente. A la ménopause, il peut se produire une atrophie prononcée qui conduit parfois à une Kraurosis vulvae avec dyspareunie (douleurs apparaissant chez la femme au cours des rapports sexuels) et urination difficile. Cet état peut même démarrer avant la ménopause. De même, toutes les infections vaginales rendent la vulve sensible et douloureuse à la pression.

Muqueuse vulvaire sensible

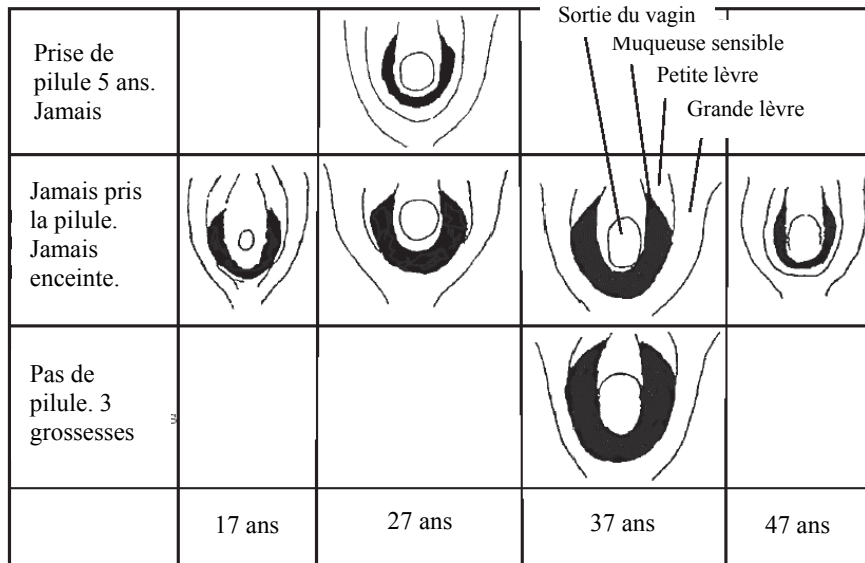


Fig 5

Taille moyenne de la zone sensible de la vulve. Moyenne sur un groupe de 56 femmes en bonne santé. Les âges sont moyens dans chaque groupe.

La sensation du symptôme de la glaire est peut-être dû à la présence de récepteurs tactiles de Merkel et Pacini qui sont situés sous l'épithélium. Ils diffèrent de façon considérable les uns des autres dans leurs propriétés. Les récepteurs de Merkel ont un temps d'adaptation très long, ce qui signifie qu'ils peuvent sentir une stimulation mécanique étalée dans le temps, mais ne répondent pas à une pression qui change rapidement. Les récepteurs de Pacini répondent rapidement à un stimuli qui varie à une échelle de temps de l'ordre de quelques secondes, alors que l'échelle de temps pour les récepteurs de Merkel est plutôt de l'ordre de plusieurs minutes. Le segment spinal qui

innerve la petite lèvre est probablement S4 mais peut aussi en partie être S3. Il a été montré que les cellules nerveuses de la racine postérieure contiennent des récepteurs d'œstrogènes, une découverte remarquable. Ceci veut dire que les œstrogènes peuvent réguler plus ou moins la réponse de ces neurones. Il n'est pas encore démontré que ceci peut être pertinent pour la perception du symptôme de la glaire.

La réponse au symptôme de la glaire est, comme l'expérience le montre, fortement dépendante des mouvements du corps, comme par exemple le fait de monter des marches, de faire du vélo, du sport, etc. L'activisme dans les muscles pelviens pendant l'urination, etc, augmente aussi la sensibilité de même aussi que des mouvements pelviens plus passifs tels que le fait de tousser ou de se moucher. Une activité de repos et les périodes nocturnes conduisent à une accumulation de glaire intravaginale et à la production d'une glaire "emmagasinée".

Il n'est pas très clair de savoir où dans le cerveau les pulses sensoriels sont projetés. L'information disponible suggère l'intérieur du domaine sensoriel I.

Commentaires en guise de conclusions

Il a été mentionné au début de cette présentation qu'elle serait consacrée à la perception de la fertilité fondée sur le symptôme de la glaire. Mais il peut être intéressant de faire ressortir quelques autres aspects.

Nous savons que les molécules d'œstrogènes font la compétition avec la protéine hsp90 pour trouver les récepteurs d'œstrogènes. L'hsp90 augmente en quantité quand la température du corps augmente (fièvre) et parfois en raison du stress. Ces circonstances peuvent contribuer à la variabilité du symptôme de la glaire.

Des changements dans le rythme du cycle, comme par exemple l'aménorrhée, la situation après prise de la pilule, l'aménorrhée induite par un stress, etc, peuvent aussi altérer la nature du symptôme de la glaire. L'aménorrhée normale liée à l'allaitement n'est, cependant, pas habituellement un problème ; la première ovulation qui suit est en général facilement reconnaissable.

Le pic de noradrénaline ovulatoire peut aussi donner d'autres symptômes que certaines femmes peuvent apprendre à reconnaître, e.g. changement dans la taille pupillaire et fréquence de battement du cœur.

Par ailleurs, le gonflement de la vulve autour de l'ovulation peut souvent être accompagné d'un gonflement de l'aîne et/ou d'un gonflement du ganglion lymphatique du côté où l'ovulation se produit.

Tous ces signes sont des signes de l'ovulation qui ne requièrent pas de technologie extraordinaire.

Comprendre le fondement physiologique de la perception de la fertilité est important pour tous les moniteurs d'une maîtrise de la fertilité par méthodes naturelles, spécialement par la Méthode de l'Ovulation, afin d'augmenter la sûreté, l'acceptabilité et la continuation de la méthode et pour l'autonomie des couples qui la pratiquent.

Références

Récepteurs d'œstrogènes

Rhodes, D. and Klug, A. : Zinc fingers. *Sci. Am.* Febr. 1993 : 32-39.

Récepteurs stéroïdiens en général

Chawla, A. et al : Nuclear receptors and Lipid Physiology : Opening the X files. *Science* 294, No 5548, 2000 : 1866-1870.

Inhibition de la transcription de l'ARN

Sharp, Ph. A. and Zamore Ph. D. : RNA interference. *Science* 287, No 5452 : 2000 : 2431-2433.

Récepteurs d'œstrogène et hsp90

Georapouloa, C. and Welch, W.J. : Role of major heat shock proteins as molecular chaperones. *Ann. Rev. Cell. Biol.* 9, 1993 : 601-634.

Réponse primaire et secondaire aux stéroïdes hormonaux

Yamamoto, K.R. : Steroid receptot regulated transcription of regulated genes and gene networks. *Ann. Rev. Genetics* 19, 1995 : 209-252.

Note: hsp90 : protéines de choc thermique (*heat shock protein*)

Il existe un certain nombre de familles de protéines de choc thermique, qui sont classées d'après leur poids moléculaire.

En jouant un rôle protecteur contre les agressions thermiques, les protéines de choc thermique assurent la survie des cellules. Le choc thermique n'est pas le seul type d'agression qui déclenche la synthèse de ce type de protéines; d'autres stress environnementaux (exposition aux rayons ultraviolets, à des toxines, à des infections virales, par exemple) ont aussi cet effet. Les deux termes *protéine de choc thermique* et *protéine de stress* sont ainsi souvent donnés comme synonymes, mais il semblerait plus précis de considérer, à l'instar de certains auteurs, que les protéines de choc thermique sont un type particulier de protéines de stress.

HSP, l'abréviation de l'expression anglaise *heat shock protein*, est aussi très couramment utilisée en français.

[Office de la langue française, 2002]

Voir hsp sur http://w3.granddictionnaire.com/btml/fra/r_MotClef/index1024_1.asp