

J. Endocrinol. (1968) 42:5-15.

44. Evans JH, Taft HP, Brown JB, Adey FD, Johnstone JW.
Induction of ovulation by cyclical hormone therapy.
J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1967 Jun; 74(3):367-70.
45. Townsend SL, Brown JB, Johnstone JW, Adey FD, Evans JH, Taft HP.
Induction of ovulation.
J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1966 Aug; 73(4):529-43.
46. Brown JB, Matthew, GD.
The application of urinary estrogen measurements to problems in
gynecology.
Recent Progress in Hormone Research (1962) 18:337.
47. Brown JB.
Urinary excretion of estrogens during pregnancy, lactation, and the re-
establishment of menstruation.
Lancet (1956) 1:704



Dr Lek Lim (Malaysia), Drs John & Evelyn Billings, Prof. James B. Brown

woombfrance@yahoo.fr

2 €

Études sur la reproduction humaine

L'activité ovarienne, la fertilité et la Méthode de l'Ovulation Billings

Par le professeur émérite James B. Brown
M.Sc., Ph.D., D.Sc., F.R.A.C.O.G.

© Centre Australien de Référence et de Recherche
sur la Méthode de l'Ovulation

Melbourne

Juillet 2000

Traduction de G. Renard

pour

WOOMB FRANCE
billings LIFE Leaders in Fertility Education

(woombfrance@yahoo.fr – www.billingslife.fr)

Relu et validé par le Dr James B. Brown

Catalogue Publication

Brown, J. B. (James Boyer)

Études sur la procréation humaine : L'activité ovarienne, la fertilité et la Méthode de l'Ovulation Billings

ISBN 0 908482 12 4 (version anglaise)

1. Ovulation - Détection. 2. Glaires cervicales. 3. Cycle menstruel.

4. Maîtrise naturelle de la fertilité - Méthode de l'Ovulation.

I. Centre Australien de référence et de Recherche pour la

Méthode de l'Ovulation. II. Titre.

34. Brown JB.
Oestrogen assays in gynaecology.
Med J Aust. 1974 May 11; 1(19):756-7.
35. Martin PM, Brown JB.
The effect of intrauterine contraceptive devices on ovarian and menstrual function in the human.
J Clin Endocrinol Metab. 1973 Jun; 36(6):1125-31.
36. Brown JB, Beischer NA.
Current status of estrogen assay in gynecology and obstetrics. I. Estrogen assays in gynecology and early pregnancy.
Obstet Gynecol Surv. 1972 Apr; 27(4):205-35. Review.
37. Billings EL, Brown JB, Billings JJ, Burger HG.
Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation.
Lancet. 1972 Feb 5; 1(7745):282-4.
38. Brown JB, Smyth BJ.
Oestrone sulphate--the major circulating oestrogen in the normal menstrual cycle?
J Reprod Fertil. 1971 Jan; 24(1):142.
39. Barrett, SA, Brown, JB.
An evaluation of the method of Cox for the rapid analysis of pregnanediol in urine by gas-liquid chromatography.
J. Endocrinol. (1970) 47:471-80.
40. Beavis EL, Brown JB, Smith MA.
Ovarian function after hysterectomy with conservation of the ovaries in pre-menopausal women.
J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1969 Nov; 76(11):969-78.
41. Brown JB, Evans JH, Adey FD, Taft HP, Townsend L.
Factors involved in the induction of fertile ovulation with human gonadotrophins.
J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1969 Apr; 76(4):289-307.
42. Burger, HG, Catt, KJ, Brown, JB.
F. Clin. Endocr. Metab. (1968) 30:396.
43. Brown, JB, MacLeod, SC, MacNaughton, C, Smith, MA, Smyth, B.
A rapid method for estimating oestrogens in urine using a semi-automatic extractor.

25. Brown JB, Harrisson P, Smith MA.
Oestrogen and pregnanediol excretion through childhood, menarche and first ovulation.
J Biosoc Sci Suppl. 1978;(5):43-62.
26. Brown JB.
Timing of ovulation.
Med J Aust. 1977 Dec 3; 2(23):780-3.
27. Pepperell RJ, Brown JB, Evans JH.
Management of female infertility.
Med J Aust. 1977 Dec 3; 2(23):774-80.
28. Pepperell RJ, McBain JC, Winstone SM, Smith MA, Brown JB.
Corpus luteum function in early pregnancy following ovulation induction with bromocriptine.
Br J Obstet Gynaecol. 1977 Dec; 84(12):898-903.
29. Pepperell RJ, Evans JH, Brown JB, Bright MI, Smith MA, Burger HG, Healy D.
A study of the effects of bromocriptine on serum prolactin, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and on ovarian responsiveness to exogenous gonadotrophins in anovulatory women.
Br J Obstet Gynaecol. 1977 Jun; 84(6):456-63.
30. Pepperell RJ, Evans JH, Brown JB, Smith MA, Healy D, Burger HG.
Serum prolactin levels and the value of bromocriptine in the treatment of anovulatory infertility.
Br J Obstet Gynaecol. 1977 Jan; 84(1):58-66.
31. Cole P, MacMahon B, Brown JB.
Oestrogen profiles of parous and nulliparous women.
Lancet. 1976 Sep 18; 2(7986):596-9.
32. Pepperell RJ, Brown JB, Evans JH, Rennie GC, Burger HG.
The investigation of ovarian function by measurement of urinary oestrogen and pregnanediol excretion.
Br J Obstet Gynaecol. 1975 Apr; 82(4):321-32.
33. Pepperell RJ, Rennie GC, Brown JB, Evans JH, Taft HP, Schiff P, Burger HG, de Kretser DM.
The use of human ovarian responsiveness in a new bioassay for follicle-stimulating hormone.
J Clin Endocrinol Metab. 1974 Dec; 39(6):1081-9.

Sommaire

Avant-propos

Activité ovarienne et fertilité

1. Le saignement vaginal
2. La glaire cervicale et autres sécrétions vaginales
3. L'arrivée brutale de LH
4. La température basale du corps (TBC)
5. La mesure des taux d'œstrogène et de progestérone
6. L'examen aux ultrasons

Physiologie de l'ovulation

Variantes dans le cycle : le continuum

Les règles de la Méthode de l'Ovulation Billings

Les Règles d'Avant-Sommet en vue de différer une grossesse

La Règle du Sommet en vue de différer une grossesse

Réaliser une grossesse

Efforts de recherche

Au sujet de l'auteur - Le professeur émérite James B. Brown

Avant - propos

Le développement initial de la Méthode de l'Ovulation Billings a été le produit de recherches cliniques qui débutèrent à Melbourne en 1953 avec l'utilisation et l'évaluation de la méthode des Rythmes, dite aussi du calendrier, en vue de différer une grossesse. Cette dernière est essentiellement une « méthode fondée sur les menstruations » car elle nécessite que la femme ait des cycles menstruels et que ces cycles varient peu en durée. Quelques années plus tard, la méthode de la température du corps (TBC) fut ajoutée afin d'établir une plus grande efficacité pour différer une grossesse, au moins dans la phase post-ovulatoire du cycle. La méthode des températures avait l'avantage supplémentaire d'aider les femmes ayant des cycles irréguliers à éviter une médication contraceptive dont la promotion commença dans les années 60. Cette méthode de la TBC peut être décrite comme étant une « méthode hormonale » car liée à la montée de progestérone qui commence habituellement quelques heures avant l'ovulation. La montée de température n'est pas liée avec précision à la montée de progestérone et parfois des cycles se produisent dans lesquels il y a confirmation de l'occurrence de l'ovulation par mesure des hormones ovariennes, sans qu'il y ait la moindre montée de température. De la même façon, il n'y a pas de relation constante entre l'enregistrement de la température et le moment de l'ovulation, bien que le profil de température soit interprété dans ce sens. Il faut ajouter, de plus, que l'enregistrement de la température est soumis à des influences qui n'ont aucune relation avec l'ovulation, et que la méthode des températures ne peut en aucun cas fournir d'information sur la phase pré-ovulatoire du cycle.

Les déficiences de ces diverses méthodes nous amenèrent à l'étude de l'activité du col de l'utérus pendant le cycle et à la découverte que, de fait, toutes les femmes fécondes observent, ou peuvent apprendre à observer, la sécrétion d'un profil particulier de glaire provenant du col de l'utérus (cervix) à l'approche de la période de fertilité ; celle-ci apparaît à la vulve sous forme d'un écoulement vaginal. La combinaison des méthodes des températures et du calendrier continua à être utilisée alors que des observations minutieuses étaient faites pour déterminer les jours du cycle pendant lesquels il est possible à la femme de devenir enceinte, ceux pendant lesquels elle ne peut pas l'être, et le jour au cours duquel elle a le plus de chance de l'être. Ce fut seulement après l'auto-observation du profil de glaire et l'application de règles de conduite appropriées au désir du couple pour réaliser ou différer une grossesse au cours du cycle que les calculs liés aux méthodes des températures et du calendrier furent

16. Gronow MJ, Martin MJ, Hay D, Moro D, Brown JB.
The luteal phase after hyperstimulation for in vitro fertilization.
Ann N Y Acad Sci. 1985; 442:391-401.
17. Brown, JB, Harrisson, P., Smith, MA, Burger, HG.
Correlations between the mucus symptoms and the hormonal markers of fertility throughout reproductive life..
Appendix 1 - In :The Ovulation Method - Advocate Press - Melbourne - 1983.
18. MacMahon B, Cole P, Brown JB, Paffenbarger R, Trichopoulos D, Yen S.
Urine estrogens, frequency of ovulation, and breast cancer risk: case-control study in premenopausal women.
J Natl Cancer Inst. 1983 Feb; 70(2):247-50.
19. O'Herlihy C, Evans JH, Brown JB, de Crespigny LJ, Robinson HP.
Use of ultrasound in monitoring ovulation induction with human pituitary gonadotropins.
Obstet Gynecol. 1982 Nov; 60(5):577-82.
20. MacLean AR, Outch KH, Russell JM, Brown JB, Dennis PM.
Monitoring induction of ovulation by rapid radioimmunoassays of oestrogen and pregnanediol glucuronides.
Ann Clin Biochem. 1981 Nov; 18(Pt 6):343-9.
21. O'Herlihy C, Pepperell RJ, Brown JB, Smith MA, Sandri L, McBain JC.
Incremental clomiphene therapy: a new method for treating persistent anovulation.
Obstet Gynecol. 1981 Nov; 58(5):535-42.
22. McBain JC, Evans JH, Pepperell RJ, Robinson HP, Smith MA, Brown JB.
An unexpectedly high rate of ectopic pregnancy following the induction of ovulation with human pituitary and chorionic gonadotrophin.
Br J Obstet Gynaecol. 1980 Jan; 87(1):5-9.
23. Brown JB.
Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy.
Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1978 Feb; 18(1):46-54.
24. Brown JB.
Hormonal correlations of the Ovulation Method.
International conference on the Ovulation Method, Melbourne, 1978.

8. Kennedy K, Parenteau-Carreau S, Flynn A, Gross B, Brown JB, Visness C.
The natural family planning--lactational amenorrhea method interface: observations from a prospective study of breastfeeding users of natural family planning.
American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1991 Dec; 165 (2020-2026).
9. Brown JB, Holmes J, Barker G.
Use of the Home Ovarian Monitor in pregnancy avoidance.
American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1991 Dec; 165 (2008-2011).
10. Lewis PR, Brown JB, Renfree MB, Short RV.
The resumption of ovulation and menstruation in a well-nourished population of women breastfeeding for an extended period of time.
Fertility and Sterility. 1991 Mar; 55(3):529-36.
11. Thornton SJ, Pepperell RJ, Brown JB.
Home monitoring of gonadotropin ovulation induction using the Ovarian Monitor.
Fertility and Sterility. 1990 Dec; 54(6):1076-82.
12. Qvist R, Blackwell LF, Bourne H, Brown JB.
Development of mouse ovarian follicles from primary to preovulatory stages in vitro.
J Reprod Fertil. 1990 May; 89(1):169-80.
13. Brown, J.B., Blackwell, L.F., Holmes, J., & Smyth, K.
New assays for identifying the fertile period.
International Journal of Gynecology and Obstetrics, (1989). 1 [supplement], 111-122.
14. Brown JB, Blackwell LF, Billings JJ, Conway B, Cox RI, Garrett G, Holmes J, Smith MA.
Natural family planning.
American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1987 Oct; 157(4 Pt 2):1082-9.
15. Lam SY, Evans JH, Pepperell RJ, Brown JB, Smith MA, Baker HW.
Mild to moderate abnormalities of semen do not affect pregnancy rates during ovulation induction with gonadotrophins.
Clin Reprod Fertil. 1987 Jun; 5(3):127-31.

abandonnés. En 1962, la décision fut prise de publier un livre qui présenterait ces études et les conclusions auxquelles elles permettaient d'aboutir.

Ce fut en cette même année, 1962, que le Dr James Brown prit un poste à l'Hôpital Royal pour femmes de Melbourne. La réputation internationale qu'il avait acquise à Édimbourg, en Écosse, particulièrement dans le développement d'une méthode pour mesurer les métabolites d'œstrogènes et de progestérone dans l'urine, l'avait précédée. Très vite après, nous l'approchâmes. Nous lui soumîmes des informations concernant notre travail à Melbourne, et lui demandâmes s'il accepterait de soumettre l'ensemble de nos conclusions à l'évaluation de ses techniques de laboratoire. Il accepta immédiatement et pendant plus de 38 ans depuis cette première rencontre, nous avons eu la bonne fortune d'avoir son active collaboration et son entier soutien. Il entreprit tout de suite de réaliser des mesures quotidiennes des métabolites d'œstrogènes et de progestérone dans l'urine de deux femmes qui confirmèrent nos jugements. Cette information fut ajoutée au contenu du livre qui fut publié en 1964. Nous décidâmes d'appeler cette nouvelle méthode, la "Méthode de l'Ovulation" afin de faire ressortir que l'attention maintenant n'était plus dirigée vers les menstruations mais en direction de l'ovulation, qui est l'événement le plus important dans le cycle féminin.

Il avait été observé que les caractéristiques de la sécrétion de glaire, déterminées par la sensation produite par sa présence à la vulve et éventuellement par une observation visuelle qui pouvait être faite, correspondent à un profil changeant. Ceci pouvait maintenant être relié aux profils hormonaux, depuis la montée progressive des œstrogènes jusqu'à un sommet environ un jour avant ce qui est maintenant décrit comme le Jour Sommet, jour au cours duquel il y a les plus grandes possibilités pour la femme d'être enceinte. Ceci est suivi rapidement par un changement dans les caractéristiques physiques de la glaire qui reflète maintenant la montée de progestérone juste avant l'ovulation. Dans la phase pré-ovulatoire, les jours qui précèdent le développement du symptôme de la glaire furent reconnus comme infertiles, et après la phase fertile il fut établi que le restant du cycle était aussi infertile après avoir accordé un décompte de 3 jours passé le symptôme de la glaire. Ces conclusions furent établies après une étude attentive de quelques années, entreprise avec l'aide de couples qui étaient maintenant désireux de réaliser une grossesse, étude dans laquelle une seule union avait lieu au cours des jours de fertilité possible dans des cycles successifs, en allant à rebours à partir du 4^{ème} jour après le symptôme du Sommet.

Le moment précis de l'ovulation pouvait maintenant être déterminé par des mesures quotidiennes de métabolites d'œstrogènes et de progestérone. Il fut clair que l'ovulation se produit le jour de symptôme du Sommet, ou le jour suivant, rarement le 2^{ème} jour après le Sommet, de sorte que l'ovule survivant 24 heures, un décompte de 3 jours après le symptôme du Sommet devait être appliqué pour être sûr qu'à partir du 4^{ème} jour après le Sommet chaque femme avait ovulé et que l'ovule s'était désintégré. Ainsi, la première raison évoquée initialement d'éviter une union les 3 jours qui suivent la fin du profil de glaire fut traduite avec plus de précision par un décompte de 3 jours pour attendre la désintégration de l'ovule après le Sommet du symptôme de la glaire.

Juste après que débuta la collaboration du Dr Brown, le Dr Evelyn Billings se joignit aussi aux recherches. Au tout début, le travail avait été entre les mains du Dr John Billings, travaillant avec l'aide d'un consultant expérimenté sur le mariage, le Père Maurice Catarinich. Le Dr Evelyn Billings entreprit un suivi des femmes en phase de pré-ménopause, qui conduisit à la reconnaissance de l'infertilité même en présence d'une sécrétion autre que la glaire. Une variété de sécrétions existe, et le Dr Evelyn Billings fut capable, avec l'aide inappréciable du Dr Brown, de démontrer que si ces sécrétions, lorsqu'elles étaient observées pendant au moins deux semaines, demeuraient inchangées et qu'il n'y avait eu aucun saignement, alors elles étaient une indication d'infertilité. Les sécrétions indiquant l'infertilité s'ajoutaient maintenant aux jours infertiles de sécheresse, aux "jours secs" quand il n'y a pas de sécrétion du tout.

Ce fut aussitôt après cette époque que le Dr Brown se vit confier un poste de professeur à l'université de Melbourne, en honneur particulier pour son brillant travail de laboratoire en tant que Directeur au Laboratoire de Recherches à l'Hôpital Royal pour femmes. Il fut dès lors impliqué dans le développement de ce qu'il appela le Moniteur Ovarien, un appareil qui peut mesurer rapidement et avec précision, les métabolites d'œstrone et de prégnandiol dans un prélèvement d'urine donnant des valeurs qui reflètent exactement les niveaux d'œstrogènes et de progestérone en circulation. Le Moniteur peut être utilisé au laboratoire et même chez elles par les femmes. Il a été d'une immense valeur pour aider des couples apparemment infertiles pour réaliser une grossesse, et est aussi très utile pour confirmer tous les principes de base et les règles de conduite de la Méthode de l'Ovulation Billings, et enfin pour investiguer les causes de saignement inexplicable de l'utérus et d'autres désordres gynécologiques.

Ce fut dans les années 70 que nous apprîmes l'excellente recherche du professeur Erik Odeblad du département de Biophysique Médicale, à

Quelques références de publications du professeur James Brown

Environ 230 publications dans des journaux scientifiques internationaux et des chapitres dans des livres. Pour accéder au résumé de ces publications, consulter le site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> rubrique PubMed et recherche "Brown JB" suivi d'autres mots-clés si nécessaire.

1. Blackwell LF, Brown JB, Cooke D.
Definition of the potentially fertile period from urinary steroid excretion rates. Part II. A threshold value for pregnanediol glucuronide as a marker for the end of the potentially fertile period in the human menstrual cycle. *Steroids*. 1998 Jan; 63(1):5-13.
2. Dennerstein L, Gotts G, Brown JB.
Effects of age and non-hormonal contraception on menstrual cycle characteristics. *Gynecol Endocrinol*. 1997 Apr; 11(2):127-33.
3. Visness CM, Kennedy KI, Gross BA, Parenteau-Carreau S, Flynn AM, Brown JB.
Fertility of fully breast-feeding women in the early postpartum period. *Obstet Gynecol*. 1997 Feb; 89(2):164-7.
4. Kennedy KI, Gross BA, Parenteau-Carreau S, Flynn AM, Brown JB, Visness CM.
Breastfeeding and the symptothermal method. *Stud Fam Plann*. 1995 Mar-Apr; 26(2):107-115.
5. Dennerstein L, Gotts G, Brown JB, Morse CA, Farley TM, Pinol A.
The relationship between the menstrual cycle and female sexual interest in women with PMS complaints and volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 1994; 19(3):293-304.
6. Blackwell LF, Brown JB.
Application of time-series analysis for the recognition of increases in urinary estrogens as markers for the beginning of the potentially fertile period. *Steroids*. 1992 Nov; 57(11):554-62.
7. Flynn AM, Docker M, Brown JB, Kennedy KI.
Ultrasonographic patterns of ovarian activity during breastfeeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991 Dec; 165 (6 Pt 2):2027-31.

Oestrus : Ensemble des phénomènes hormonaux contemporains de l'ovulation chez l'animal, et préluant à la fécondation.

Ovaires : Organes de la femme dont la fonction est la maturation cyclique des ovules et la production des hormones qui influencent la procréation chez la femme et ses caractéristiques sexuelles secondaires.

Ovulation : L'expulsion d'un ovule par un follicule ovarien mature.

Post-partum : Période qui suit la naissance d'un enfant.

Progestérone : Principale hormone progestative synthétisée et sécrétée en grande quantité par le corps jaune, et le placenta au cours de la grossesse. La progestérone est formée à partir du cholestérol, par l'intermédiaire de la prégnénolone. Elle est sécrétée pendant la deuxième partie du cycle ovarien. Cette sécrétion est contrôlée par des gonadostimulines hypophysaires (FSH et LH), elles-mêmes contrôlées par des facteurs hypophysaires (FRF et LRF). C'est en somme, l'hormone de la gestation. Au début de la grossesse, la sécrétion est également sous l'influence des gonadotrophines chorioniques (CGH). Le catabolisme de la progestérone est réductif, il a lieu dans le foie, et aboutit à un très grand nombre de catabolites urinaires dont les plus importants sont : la prégnanolone et surtout le prégnandiol, dosé dans l'urine par la réaction de Talbot, et dont l'élimination quotidienne varie de 1 à 5 mg au cours du cycle et s'élève jusqu'à 45 mg en fin de grossesse. Le rôle physiologique de la progestérone est de préparer la muqueuse utérine à la nidation de l'œuf fécondé et de favoriser le développement de celui-ci. Elle est également indispensable au maintien de la grossesse par son action inhibitrice sur les contractions utérines. Actuellement, d'origine essentiellement synthétique, la progestérone est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, dans le traitement des troubles menstruels et des menaces d'avortement.

Radioimmunoessai : ou dosage radio-immunologique. Méthode utilisée pour doser de nombreuses substances circulantes, en particulier les hormones et les médicaments.

Saignement de privation (withdrawal bleeding) : saignement dû à une baisse de niveau d'œstrogènes après qu'une montée aura produit une croissance de l'endomètre. Celui-ci dégénère par suite de la suppression du soutien hormonal.

Saignement de percée (breakthrough bleeding) : saignement dû à un haut niveau d'œstrogènes en circulation, provoquant une croissance de l'endomètre au travers duquel se produit un épanchement de sang qui est perçu comme "spotting" (taches) ou comme saignement plus abondant.

Spotting : saignement vaginal léger.

Trompes de Fallope : Les deux tubes par lesquels et au travers desquels d'une part les spermatozoïdes sont assistés dans leur passage depuis le corps de l'utérus vers l'ovule et d'autre part l'ovule fécondé (zygote) est activement transporté jusqu'au corps de l'utérus.

l'université d'Umeå en Suède. Il avait étudié les propriétés physiques des différentes sécrétions cervicales et commençait à définir différents types de glaire, avec leurs fonctions appropriées. Il a aussi collaboré avec le professeur Brown et nous-mêmes jusqu'à aujourd'hui, pendant plus de 20 ans. Petit à petit, il était devenu évident que la survie des spermatozoïdes et leur transport à l'intérieur des organes génitaux de la femme sont dépendants, de façon critique, de la présence d'un profil sain de glaire.

Un aspect important de ces disciplines de la recherche médicale – les études cliniques du symptôme de la glaire cervicale, du profil hormonal ovarien et des caractéristiques physiques des divers types de glaire cervicale – est qu'elles ont montré une remarquable congruence. Il n'y a pas la moindre contradiction entre tous les résultats de ces projets individuels ou collaboratifs. C'est maintenant une pratique courante que les phases du cycle et l'arrivée de l'ovulation soient déterminées par des études aux ultrasons, alors qu'il est plus simple et plus précis de le faire avec la Méthode de l'Ovulation Billings, comme elle est désormais appelée, suite à la recommandation d'un comité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La femme qui connaît la Méthode de l'Ovulation Billings saura toujours le jour où elle aura conçu et cela fournira une estimation fiable du jour supposé de son accouchement. Cela protège aussi la femme d'interférences imprudentes avec la grossesse quand les calculs sont faits à partir de la date des dernières menstruations.

Il faut aussi faire remarquer que l'étude de la maîtrise de la fertilité par les méthodes naturelles offre des possibilités spéciales de recherche parce que la santé gynécologique de la femme n'a pas été perturbée ni sa fécondité supprimée par un moyen ou un autre, comme par exemple l'administration d'une quelconque médication, une opération chirurgicale, ou l'utilisation d'un appareil. Il y a dès lors possibilité d'étudier le moindre changement par rapport à un état normal : infertilité, saignement irrégulier, désordres produits par des kystes ovariens ou des tumeurs, des infections vaginales, etc.

Le travail du professeur Brown a couvert beaucoup de domaines d'intérêt de la science médicale, outre son grand service rendu à la maîtrise de la fertilité par méthode naturelle. Il a développé un raisonnement solide et impressionnant pour expliquer l'interaction entre l'hypophyse et les hormones ovariennes à la fois pour le cycle normal de fertilité mais aussi pour toutes les incidences d'altérations physiologiques et pathologiques de celui-ci. Il a fait des observations très intéressantes des taux de FSH et d'œstrogènes à la ménopause

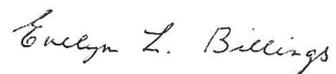
et après. Il a expliqué l'action de la prolactine dans le retard du retour de fertilité pendant un temps variable entre la naissance d'un enfant et l'établissement de l'allaitement. Il a fait des observations intéressantes sur la suppression progressive de la fertilité chez les femmes qui font des exercices physiques intenses sur une longue période de temps, par exemple les femmes qui courent le marathon et les longs entraînements requis pour de telles courses athlétiques. Ses études de l'infertilité ont influencé ses opinions concernant le syndrome de polycystite de l'ovaire. Il s'est intéressé aux niveaux d'œstrogènes chez les femmes qui développent un cancer du sein et a suspecté l'accumulation de matière carcinogène dans les conduits mammaires comme cause de cancer, remarquant que ce risque est supprimé par la grossesse et la lactation. Il fut l'un des premiers à reconnaître que certains désordres adrénogénitaux peuvent provoquer un taux plus élevé de progestérone dans la circulation, et grâce à son assistance à ceux qui entreprenaient des études concernant les niveaux de prolactine et l'infertilité, sut qu'un niveau plus élevé de prolactine peut provenir de tumeurs pituitaires et de l'ingestion de certaines drogues.

Cette monographie a été écrite pour aider les femmes à comprendre pourquoi les règles de la Méthode de l'Ovulation Billings sont ce qu'elles sont et pour donner confiance aux femmes, qu'elles ont la maîtrise de leur fertilité à tout moment. Cependant, cette monographie est plus que cela. Elle doit être considérée comme un classique de la littérature médicale. Elle est un exemple de la contribution unique du professeur Brown pour la protection et la restauration de la santé féminine, avec une référence particulière à la capacité des femmes à concevoir et à nourrir leurs enfants. Son superbe travail scientifique est d'une inestimable valeur non seulement pour les disciplines de l'obstétrique et de la gynécologie, mais aussi et spécialement pour la dignité et l'estime de soi des femmes du monde entier.

John J. Billings
Kew, Victoria, 3101
Avril 2000



Evelyn L. Billings
Kew, Victoria 3101
Avril 2000



Gonadotrophine : Terme générique désignant un groupe d'hormones dotées d'une activité stimulante sur les glandes génitales : ovaires ou testicules. On distingue deux grands groupes : les gonadotrophines hypophysaires (Hormones gonadotrophiques sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse. Il s'agit de l'hormone folliculo-stimulante ou FSH, de l'hormone lutéinisante ou LH et de la prolactine) et les gonadotrophines chorioniques ou placentaires (Hormones sécrétées par les villosités placentaires, trouvées en abondance dans le sang et l'urine des femmes enceintes. Abrév. : HCG).

Hypophyse : Organe neuroglandulaire logé sous la face inférieure du cerveau, et comprenant deux parties : l'hypophyse antérieure et l'hypophyse postérieure relié directement à l'hypothalamus par l'intermédiaire de la tige pituitaire.

LH : (luteinizing hormone - hormone lutéinisante) Hormone sécrétée par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. La sécrétion de LH est permanente chez l'homme, cyclique chez la femme avec une augmentation en fin de phase folliculaire, un pic pré-ovulatoire puis une décroissance en phase lutéale.

Lutéal (ou lutéinique) : Relatif au corps jaune (corpus luteum) de l'ovaire, à la progestérone. La phase lutéale est l'intervalle de temps entre l'ovulation et la menstruation, variant entre 11 et 16- jours.

Ménarches : Apparition des premières règles chez la jeune fille.

Ménopause : Dernières règles chez la femme.

Métabolites : Produits intermédiaires formés au cours du métabolisme cellulaire.

Métabolisme : Processus des modifications chimiques continues qui ont lieu dans l'organisme vivant et grâce auxquels un corps est maintenu en vie et son énergie régénérée.

MNF : Maîtrise naturelle de la fertilité. Eq : Natural Family Planning.

MOB (Méthode de l'Ovulation Billings) : une technique individuelle de maîtrise naturelle de la fertilité, par laquelle les jours d'infertilité, de possible fertilité et de fertilité maximum sont identifiés par auto-observation de la glaire cervicale.

Oestral (cycle) : Activité périodique de l'ovaire des mammifères. Ensemble des phénomènes physiologiques cycliques qui rythment la vie sexuelle des femelles.

Oestrogènes : Famille d'hormones femelles produites par les ovaires chez la femme et par les corticosurrénales dans les deux sexes. Leur biofabrication s'effectue à partir des hormones mâles, les androgènes. L'action des œstrogènes est intermittente, en rapport avec le cycle menstruel, et s'exerce sur les voies génitales, en dehors de et pendant la grossesse, et sur les caractères sexuels féminins à la puberté. Les œstrogènes sont utilisés en thérapeutique dans divers désordres gynécologiques et hormonaux, dans le traitement du cancer de la prostate et dans certains traitements du cancer du sein.

L'œstrogène naturel est la dihydro-folliculine ou œstradiol qui s'élimine par l'urine sous forme de folliculine ou œstrone. Il est produit non seulement par le follicule ovarien, mais par le placenta, la cortico-surrénale voire même le testicule.

Oestrone ou estrone (Syn. folliculine, Abrév. E1, ou oe.) : Oestrogène naturel produit par les follicules ovariens, dont le rôle physiologique est de déclencher la prolifération de la muqueuse utérine avant l'ovulation et également de provoquer l'apparition des caractères sexuels féminins.

Bref lexique (définitions tirées de www.granddictionnaire.com) :

Atrésie : On parle d'« atrésie de l'ovaire » lorsque celui-ci est le siège d'une dégénérescence des follicules qui ne parviennent pas à maturité et dont la cavité se comble de tissu.

Clomifène (ou clomiphène) : Substance administrée par voie buccale comme stimulant de l'ovulation. A été rendu responsable d'un certain nombre de grossesses pluri-gémellaires. Marque déposée : Clomid.

Cycle anovulatoire : Période de temps définie par deux épisodes de saignement sans ovulation entre ces saignements.

Col de l'utérus (cervix) : Situé à la base de l'utérus. Il comporte des cryptes qui produisent la glaire cervicale. L'activité complexe du col de l'utérus est essentielle pour qu'une conception puisse avoir lieu.

Conception par contact : Conception résultant du contact intime entre organes sexuels, sans pénétration du pénis dans le vagin et même sans éjaculation. Une cellule mâle contenue dans le fluide pré-éjaculatoire féconde l'ovule après avoir été guidé vers lui par les canaux de la glaire cervicale.

Corps jaune (corpus luteum) : Structure qui se développe à partir du follicule ovarien après sa rupture au moment de l'ovulation.

Endocrine : Se dit d'une glande dont le produit de sécrétion est déversé directement dans le milieu intérieur (sang) sans l'intermédiaire d'un canal excréteur. Ce terme est appliqué aux glandes dont la sécrétion (hormones) passe directement dans le sang ou la lymphe et influe considérablement sur l'organisme. Les principales sont la thyroïde, la parathyroïde, la surrénale et l'hypophyse. Le pancréas, l'estomac, le foie, les ovaires, le testicule, quoique glandes exocrines, ont également une activité endocrine.

Endomètre : Linéament intérieur de l'utérus qui est évacué aux menstruations et dans lequel s'implante normalement l'embryon.

Fécondité : Fréquence des naissances pour une population féminine en âge de procréer.

Fertilité : Capacité de procréer que possède normalement toute personne en bonne santé et sexuellement mature. La notion s'applique à la femme, au couple et, lorsqu'on l'étend à l'homme, on évoque sa capacité d'émettre des spermatozoïdes viables. Fertilité ne doit pas être confondue avec fécondité. Son antonyme est stérilité. La fécondité est une preuve de fertilité.

FSH : follicle stimulating hormone (hormone de stimulation folliculaire) Variété de gonadotrophine, sécrétée par la portion antérieure de la glande hypophyse, qui stimule la maturation du follicule ovarien chez la femme et la production des spermatozoïdes chez l'homme. La sécrétion de FSH est permanente chez l'homme, cyclique chez la femme, mais présente durant les deux phases folliculaire et lutéale du cycle menstruel normal.

Glaire : Sécrétion contenant de l'eau, des sels inorganiques, des cellules épithéliales, des leucocytes et un mélange de glycoprotéines.

Glaire cervicale : Sécrétion produite par les cellules qui tapissent le col de l'utérus.

Études sur la reproduction humaine

L'activité ovarienne, la fertilité et
la Méthode de l'Ovulation Billings

Par le professeur émérite James B. Brown
M.Sc., Ph.D., D.Sc., F.R.A.C.O.G.

L'activité ovarienne et la fertilité

L'ovulation – l'expulsion d'un ovule par l'ovaire et aussi le seul moment dans le cycle où l'ovule est exposé à la fécondation – est l'événement central d'un cycle ovarien fertile. Elle détermine le temps où la grossesse peut avoir lieu suite à une union, qui est la période de 3-4 jours (rarement 5-6 en fonction de la glaire cervicale) avant l'ovulation, déterminée par la durée de vie fécondante des spermatozoïdes, et jusqu'à 24 heures après l'ovulation, déterminée par la durée de vie fécondable de l'ovule. En dehors de cette période, une femme ne peut pas concevoir à partir d'une union quoi qu'elle fasse. Et même durant cette période, la grossesse suite à une union n'est pas une certitude, les chances varient en fonction du couple et du moment de l'union par rapport à l'ovulation. La fertilité maximum est atteinte pendant la période de 24 heures avant l'ovulation et plusieurs heures après. Si les chances de grossesse pendant ce laps de temps sont de 70% par cycle, il faut deux cycles pour que 90% des couples ayant une union le jour le plus fertile réalisent une grossesse. Si les chances au début de la période féconde sont de 10% par cycle, il faut 24 cycles pour que 90% des couples ayant une union à ce moment là réalisent une grossesse. Beaucoup de personnes qualifiées diront que les chances sont moindres que les chiffres avancés. Même avec la fécondation *in vitro* (FIV), que beaucoup pensent être le summum dans la grossesse assistée, la plupart des fonds sanitaires alloués permettent, au plus, six cycles de traitement. Ainsi, les couples qui prennent des largesses avec les règles de la Méthode de l'Ovulation Billings (MOB), et n'attendent pas d'enfant, ne doivent pas en conclure que les règles ne s'appliquent pas pour eux, la chance a été de leur côté. Dit d'une autre

façon, s'ils ont eu une union le jour de plus grande fertilité, ils ne doivent pas s'attendre à ce qu'une grossesse ait lieu avec certitude. Chez les animaux, la Nature a assuré un taux maximum de fécondation (toutefois pas 100%) en limitant les copulations au jour le plus fertile de leur cycle par le phénomène d'œstrus. Aussi l'évaluation de l'activité ovarienne et le moment exact de l'ovulation sont-ils des nécessités de base dans la maîtrise naturelle de la fertilité (MNF) en vue de différer une grossesse, et dans toutes les circonstances, y compris la FIV, pour réaliser une grossesse.

Il y a principalement six méthodes qui permettent de suivre l'activité ovarienne et de déterminer le moment de l'ovulation.

1. Le saignement vaginal

Chaque femme apprend à documenter son profil de saignement et cela constitue la méthode utilisée pour appréhender l'activité ovarienne depuis que la race humaine a commencé. Le début du saignement vaginal est utilisé pour marquer les ménarches et son arrêt définitif marque la ménopause. La grossesse est indiquée quand les menstruations régulières s'arrêtent de façon brutale. Un saignement physiologique est le résultat du délitement de la paroi du corps de l'utérus (l'endomètre) après stimulation par les hormones œstrogènes et progestérone produites par les ovaires durant l'activité ovarienne. Il résulte habituellement du retrait de l'activité des œstrogènes et de la progestérone à la fin d'un cycle ovulatoire. Un tel saignement est appelé menstruation. Un saignement peut aussi être le résultat de la seule activité des œstrogènes produits par un follicule ovarien qui n'a pas ovulé. Il est alors qualifié de saignement anovulatoire.

Le saignement est le résultat final de l'activité ovarienne. Il donne peu d'information sur les événements ovariens qui l'ont précédé et il se produit à des niveaux variables de suppression hormonale. Dans un cycle ovulatoire, le moment de l'ovulation peut être calculé comme intervenant entre 11 et 16 jours avant le début des règles qui vont suivre. Les femmes qui ont des cycles menstruels suffisamment réguliers pour que la date de leur menstruation soit prévisible peuvent aussi prévoir la date de l'ovulation par ce calcul. Ceci constitue le fondement des calculs du "rythme" qui furent utilisés dans les premières méthodes naturelles de maîtrise de la fertilité. Cependant, aucune femme n'est totalement régulière tout au long de sa vie féconde et, même pour les femmes les plus régulières, des erreurs dans les calculs peuvent se produire, en particulier en périodes de contrariété, d'allaitement et à l'approche de la ménopause.

le *Prix Antoine Lacassagne* à Paris en 1986 comme la plus importante contribution dans l'étude du cancer du sein cette année là.

James Brown rencontra les Docteurs John et Evelyn Billings en 1962 et apprécia immédiatement la droiture de leurs découvertes et de leurs objectifs. La recherche qui suivit et la façon dont elle se concilia avec ses autres études est décrite dans ce petit recueil. Comme l'analyse de sang n'est pas adaptée pour des analyses en série requises pour un suivi à long terme de l'activité ovarienne, particulièrement à la maison, et sachant que son laboratoire était apparemment le seul au monde capable de réaliser des analyses urinaires, il a passé ses dernières années à développer le Moniteur Ovarien à usage domestique. Cet appareil utilise l'urine, il est assez simple pour que les femmes puissent mesurer chez elles leur production d'hormones, il peut être utilisé en milieu hospitalier en procréation assistée pour suivre un contrôle journalier des traitements et tout un chacun peut l'utiliser pour vérifier les déclarations faites dans cette monographie. Comme note finale, la quête d'une équivalence chez l'homme du phénomène d'œstrus est terminée ; elle est contenue dans les concepts de PIB (Profil d'Infécondité de Base), de l'élévation oestrogénique (EO) et du changement dû à la progestérone (CP) qui sont un résultat du travail de John et Lyn Billings.

Quelques distinctions suite à ces travaux

1952 Ph.D. à Edimbourg ;

1958 Membre de la Société américaine contre le Cancer ;

1961, Publication à la conférence Laurentian sur les Hormones aux USA ;

1970 Diplôme de Docteur es sciences à Edimbourg ;

1971 Professeur (chaire personnelle) au Département d'Obstétriques et de Gynécologie de l'Université de Melbourne ;

1978 Prix Organon (avec Henry Burger) ;

1981 Membre du Collège Royal Australien des obstétriciens et gynécologues *ad eundum* ;

1983 Citation Classic, septième à être attribué à un travailleur de Melbourne ;

1986 Professeur Emérite de l'Université de Melbourne, Membre à vie de la Société Endocrine Australienne et à la Société sur la Fertilité d'Australie.

minimum de grossesses multiples, et pendant un temps produisit toute la gonadotrophine à usage clinique pour l'Australie, la Nouvelle Zélande, Singapour et une partie du Canada. A partir des résultats cliniques, il développa le système incrémental de la thérapie par gonadotrophine et proposa l'hypothèse de seuil d'action de la gonadotrophine sur l'ovaire. L'hypothèse de seuil expliquait, pour la première fois, comment seulement un seul follicule est généralement sélectionné chez l'humain, mais il fallut attendre une vingtaine d'années pour que l'explication soit acceptée universellement. Le taux de grossesse atteint avec la thérapie de la gonadotrophine n'a pas été amélioré. La clé de ce succès est dans l'imitation aussi fidèle que possible des profils hormonaux du cycle normal, un point qui n'est pas encore totalement apprécié de nos jours. James Brown a continuellement amélioré la sensibilité, la vitesse et la commodité des méthodes de mesures des métabolites d'œstrogènes et de la progestérone dans l'urine, de sorte que les concentrations les plus faibles trouvées chez l'humain peuvent être mesurées. Au début des années 70, le reste du monde changea pour des analyses de sang en vue du suivi de l'activité ovarienne et hypophysaire. La validation de ces analyses de sang dépendit de la démonstration que les profils hormonaux obtenus étaient les mêmes que ceux obtenus par les analyses d'urine.

Avec l'infertilité due à une anovulation maintenant complètement traitable, James Brown rejoignit l'équipe du professeur Carl Wood qui était en train de développer la fécondation *in vitro* (FIV) pour réaliser une grossesse chez les femmes ayant les trompes obstruées. Durant les 7 années suivantes, il apporta son expertise pour définir le temps de prélèvement de l'ovule en vue de la FIV et fut assez optimiste pour penser que le succès viendrait finalement. Ses méthodes pour définir le temps de prélèvement de l'ovule furent aussi utilisées pour réaliser la première grossesse par FIV en Grande-Bretagne. Bien qu'il soit l'un des 'pères' de la FIV à Melbourne, il est critique au sujet de certaines applications bizarres de la FIV, de certains de ses développements postérieurs et de son faible taux de grossesses.

Ses autres intérêts comprennent la recherche sur les cancers liés aux hormones, notamment les cancers du sein, de l'endomètre et des ovaires. Il a passé autant de temps pour la recherche contre le cancer que pour la procréation. Des études furent conduites dans les années 50 sur l'effet de l'ablation endocrine comme traitement du cancer du sein. Plus tard, avec des collègues de l'Université de Harvard, une importante étude internationale fut réalisée sur les facteurs de risque dans le développement du cancer du sein. Ce travail fut récompensé par

2. Glai re cervicale et autres sécrétions vaginales

Les œstrogènes produits par les ovaires pendant l'activité ovarienne provoquent la production de glai re par le col de l'utérus (cervix) ainsi que la croissance et le délitement des cellules épithéliales qui tapissent le vagin, les réponses dépendant du degré d'activité ovarienne et des quantités d'œstrogènes produits. Ces deux sites sont plus sensibles à l'action des œstrogènes que l'endomètre et les changements peuvent être observés même quand l'activité ovarienne et les niveaux d'œstrogènes produits sont insuffisants pour causer le saignement, comme avant l'arrivée des ménarches. Le cervix et les cellules épithéliales sont la source des sécrétions vaginales qui sont utilisées pour évaluer la fertilité et l'infertilité dans toutes les méthodes modernes de maîtrise naturelle de la fertilité (MNF), y compris la Méthode de l'Ovulation Billings (MOB). La façon dont la MOB les évalue est unique. Quand la femme est en position debout, comme elle l'est par exemple dans ses activités journalières habituelles, les sécrétions vaginales s'écoulent à la vulve et elles donnent là une sensation soit de sécheresse soit de collant, ou qui progresse vers une lubrification. La femme est en continu alertée par de telles sensations sans avoir à y penser de façon délibérée ou à devoir les investiguer, et en comprenant leur signification, elle est informée de l'activité ovarienne sous-jacente et de sa fertilité tout au long de sa journée. Quand la femme est allongée, les sécrétions ne peuvent s'écouler. Dès lors il est vraiment nécessaire que la femme soit en position debout pour qu'elle puisse apprécier les sensations. Quand il y a absence d'activité ovarienne, et qu'il n'y a pas de production d'œstrogènes, il n'y a généralement pas de sécrétion et la sensation correspond à une sécheresse qui persiste pendant toute la durée d'inactivité ("Profil Infécond de Base sec" ou "PIB sec"). Certaines femmes peuvent expérimenter une sécrétion continue peu abondante et non changeante pendant cette période. Ce PIB est dû à de faibles quantités de glai re qui se détachent du bouchon muqueux au niveau du col. Quand une petite activité ovarienne (folliculaire) est présente mais ne progresse pas, les œstrogènes sont produits en quantité faible et constante, et ceci provoque une sécrétion qui vient principalement des cellules épithéliales du vagin ("PIB de sécrétion"). Une activité ovarienne plus importante, qui là encore ne progresse pas, donne des niveaux de production d'œstrogènes constants plus élevés, qui causent une production faible, mais constante, de glai re au niveau du col. Ce troisième PIB n'est habituellement vu qu'en allaitement et à l'approche de la ménopause. Ainsi les trois PIB résultent de différents niveaux de production d'œstrogènes, le fait essentiel étant que la production d'œstrogènes reste constante pendant une certaine période de temps. Un changement d'un niveau d'œstrogène à un autre niveau est reconnaissable

par le changement d'une sécrétion à une autre, mais le changement et la nouvelle sécrétion ne progressent pas (« vont nul part ») et dès lors différent de façon notable des changements dans les niveaux d'œstrogènes et les sécrétions perçues lors de la montée progressive vers l'ovulation. Pendant un PIB, dès lors qu'il est établi qu'il s'agit bien d'un PIB, les Règles d'Avant-Sommet doivent être suivies si une union est désirée.

Avant que l'ovulation puisse se produire, il faut qu'un follicule contenant un œuf puisse commencer et achever sa phase rapide de croissance. Ceci va provoquer des changements marqués dans les sécrétions vaginales. Le niveau d'œstrogènes s'élève à partir d'une ligne de base qui correspond à une absence ou à un minimum d'activité folliculaire et il augmente pendant la phase rapide de croissance, étant multiplié approximativement par 1.5 chaque jour pendant une période de 5 à 6 jours. Il en résulte un changement immédiat par rapport à un PIB (« l'élévation œstrogénique » ou « EO ») suivi d'un profil de glaire qui change rapidement. Ainsi tout changement dans le PIB peut annoncer soit le commencement d'un autre PIB associé à une autre phase d'infertilité, soit plus généralement, le début d'une phase de croissance rapide d'un follicule associée à la phase fertile du cycle et à l'ovulation imminente. Dès lors, une période d'abstinence « attendre et voir » est requise à ce moment-là pour distinguer entre les deux éventualités. Quand un follicule se développe vers l'ovulation, la production croissante d'œstrogènes entraîne des changements importants dans la glaire cervicale qui sont listés ailleurs (glaire ayant des caractéristiques fertiles). La spécificité importante de cette glaire est qu'elle est changeante de jour en jour avec des caractéristiques de plus en plus fertiles en ligne avec le taux croissant d'œstrogènes du follicule en croissance, la spécificité finale étant une sensation de glissement (lubrification). Ce symptôme de glaire qui progresse marque la phase fertile du cycle. Si l'objectif est de différer une grossesse, l'identification du changement par rapport au PIB précédent (l'EO) fournit un temps suffisant pour tenir compte de la plus longue durée de vie fécondante des spermatozoïdes avant que l'ovule soit disponible pour la fécondation à l'ovulation.

La poussée brutale de LH qui initie l'ovulation du follicule développé, cause aussi la production par celui-ci de la progestérone, seconde hormone ovarienne. Cette production est faible mais significative au début puis elle augmente ensuite rapidement après l'ovulation. Cette progestérone contrecarre fortement l'action des œstrogènes au niveau du col de l'utérus et de l'épithélium vaginal, ce qui a pour effet que les sécrétions perdent rapidement leurs caractéristiques fertiles. Ce changement dû à la progestérone (ou « CP ») est très vite reconnu.

exception. Celle-ci a été résolument rejetée par ses collègues, la raison en étant un complet mystère. Il croit que la réalisation du plein potentiel de la MNF est le plus grand défi de la recherche sur la procréation humaine aujourd'hui, et que la MOB est la plus proche à y parvenir.

L'intérêt de James Brown pour la procréation commença dans les années 40 en Nouvelle Zélande quand il observa les progrès rapides faits à cette époque dans le domaine de la reproduction animale. Ces progrès furent rendus possibles grâce à la compréhension du phénomène d'œstrus qui permettait de déterminer avec précision la durée de fertilité du cycle ovarien animal ainsi que l'ovulation (l'œstrus a pour effet que la femelle accepte le mâle seulement au moment le plus fertile du cycle). Il conçut qu'une méthode pareillement exacte pour donner le moment de l'ovulation chez la femme permettrait que les mêmes progrès soient faits. De plus, comme la Nature utilise l'interaction entre les œstrogènes et la progestérone produits par les ovaires pour manifester l'œstrus, la mesure de ces hormones fut la méthode la plus sûre pour atteindre cet objectif. En conséquence, il rejoignit l'équipe de recherche du professeur Guy Marrian à Edimbourg qui fut l'un des hommes qui isola et caractérisa les œstrogènes. Pendant les années 50, l'équipe eut le succès de développer des méthodes pour mesurer les métabolites des œstrogènes et de la progestérone, l'hormone lutéinique dans l'urine, et pour la première fois, documenter les profils précis de ces hormones tout au long du cycle ovulatoire fertile et relier ces profils à l'ovulation et à la fertilité.

Ayant établi sa réputation dans le domaine, James Brown a été impliqué dans pratiquement chaque développement majeur de la procréation humaine, depuis lors jusqu'à sa retraite en 1985. Il fut membre du groupe de réflexion du Dr Gregory Pincus pour le développement de la pilule orale contraceptive et réalisa les premiers travaux sur l'action de cette pilule. Il fut surpris de voir que la pilule fut si vite et si universellement adoptée par les femmes sans étude adéquate de ses risques et de ses effets possibles à long terme. A cette même époque, il fut pionnier dans le travail sur la procréation assistée incluant l'union phasée (comme utilisée par la Nature dans le phénomène d'œstrus) et l'usage du clomifène et de la gonadotrophine humaine pour les femmes ayant une activité ovarienne déficiente. Les Suédois furent les premiers à utiliser la gonadotrophine humaine mais reportèrent une grossesse multiple surprenante et une hyper stimulation.

En 1962, James Brown rejoignit le Département d'Obstétrique et de Gynécologie de l'Université de Melbourne. Avec ses collègues, il développa des méthodes pour un usage sans danger de gonadotrophine humaine avec un

grand nombre de cycles doit être étudié pour que ces variantes soient bien documentées et que leurs mécanismes, fréquence et impact sur les symptômes de la glaire et sur la fertilité, soient déterminés. Pour accélérer l'étude, la recherche fut concentrée sur les périodes pendant lesquelles ces variantes de cycle sont les plus communes, à savoir les ménarches, le stress, l'infertilité, le post-partum, l'allaitement et l'approche de la ménopause. Puisque la maîtrise naturelle de la fertilité (MNF) opère avec un système procréatif intact et en bon fonctionnement, il a été important d'étudier tous les types d'activité ovarienne qui ont lieu chez les femmes afin que les temps de fertilité possible et d'infertilité absolue puissent être reconnus avec certitude et que le potentiel complet de la méthode puisse être obtenu. Le travail dévolu au développement complet des méthodes modernes de MNF a nécessairement été beaucoup plus vaste et exigeant que celui requis par les autres méthodes de planning familial, ayant toutes pour dessein d'interférer de manière prévisible dans les processus compliqués de la procréation, et dont la principale exigence de recherche a été d'en déterminer l'efficacité, l'acceptabilité et la minimisation d'effets secondaires délétères. Il doit être précisé qu'une grande partie de la recherche sur les MNF a été conduite en parallèle avec la recherche sur la procréation assistée et que chaque domaine a apporté d'importantes contributions à l'autre. En fait, il est peu probable que le potentiel complet de l'un ou l'autre domaine soit possible sans l'information fournie par l'autre. Ceci est la direction de la recherche à venir.

* * * * *

Au sujet de l'auteur – professeur émérite James B. Brown

Cette section est écrite pour appuyer l'authenticité des études reportées ici et pour montrer qu'elles font partie du courant général de la recherche dans le domaine de la procréation humaine. Historiquement, la recherche sur la procréation et la littérature afférente ont été dominées par l'objectif d'arrêter l'explosion de la population mondiale, et plus récemment par l'espoir que la recherche permette de faire du profit. La MNF n'a pas été vue comme pouvant correspondre à l'une ou l'autre de ces attentes, et dès lors le financement pour la recherche et la capacité de publier les découvertes n'ont pas été en proportion de l'importance de la recherche réalisée. James Brown a eu sa part de subventions et, de plus, a eu la bonne fortune de pouvoir gagner par l'intermédiaire de son laboratoire assez pour financer les autres projets qu'il pensait importants. Aussi, comme il avait fait les avancées, les applications de routine ont généralement été reprises par d'autres et cela l'a libéré pour affronter d'autres défis. L'application du symptôme de la glaire est la seule

C'est un symptôme très important parce qu'il montre clairement que l'ovulation est en train de se produire et il est très étroitement lié au moment de l'ovulation. Avec cette connaissance, le reste du cycle ovulatoire peut être prédit avec confiance. La MOB utilise le terme Jour Sommet pour le jour de pic de fertilité et le définit comme étant le dernier jour de glaire ayant des caractéristiques fertiles (de glissement) avant le CP. Le Jour Sommet n'est pas nécessairement le jour de production maximum de glaire et il n'est pas inhabituel pour une femme de noter la sensation de glissement le matin et de suivre le CP alors qu'il progresse pendant la journée. Dans ce cas, le Jour Sommet et le CP ont lieu le même jour. L'ovulation a lieu le Jour Sommet ou le jour de CP, ou occasionnellement le jour suivant. Ainsi le CP encadre l'ovulation de + ou - 24 heures. La règle de la MOB pour calculer la fin de la période fertile à partir du Jour Sommet et l'entrée dans la phase post-ovulatoire infertile (la Règle du Jour Sommet) tient compte de ce laps de temps et de la durée de vie de l'ovule fécondable. Quand cette phase post-ovulatoire infertile a été atteinte, une grossesse à partir d'une union est impossible et, si l'on souhaite différer une grossesse, tous les jours sont disponibles pour les unions jusqu'au commencement des menstruations suivantes.

Ainsi la phase fertile du cycle ("la fenêtre de fertilité") peut être reconnue en commençant avec le premier changement dans la sécrétion à partir d'un PIB (l'EO) qui progresse avec des caractéristiques fertiles en ligne avec la production croissante d'œstrogènes. L'ovulation peut être reconnue par le changement de la progestérone (le CP) et la fin de la période fertile peut être calculée à partir de celui-ci. Les lettres dans les mots « prompt day » résument les événements qui se produisent le jour du CP, i.e. **pro**gestérone **rise**, **ov**ulation **and** **mucus** **past**, **today** (la progestérone augmente, l'ovulation et la glaire passent aujourd'hui). La MOB ajoute 3 jours après le Jour Sommet pour être sûr à 100% que les jours post-ovulatoires infertiles ont été atteints.

Outre qu'elle permet l'identification de l'activité ovarienne sous-jacente ainsi que le moment de l'ovulation, la glaire cervicale ayant des caractéristiques fertiles est aussi importante elle-même pour la fécondité, étant nécessaire pour maintenir la capacité de fécondation des spermatozoïdes et pour leur cheminement du vagin vers les trompes de Fallope via le col de l'utérus. Quand la ménopause approche, le col de l'utérus vieillissant peut perdre sa capacité à répondre aux œstrogènes de sorte qu'aucune glaire n'est observée même si l'ovulation se produit. Les femmes qui sont ainsi sont infertiles. Cependant, dans ce cas, il faut être vigilant dans les observations car une brève décharge de glaire conférant une courte période de fécondité pourrait être manquée. Une

production faible ou nulle de glaire avant l'ovulation est souvent la cause de l'infertilité chez une femme qui est suivie pour hypofécondité. Il faut se souvenir que l'inhibition de la production de glaire cervicale est un point important de l'action de la pilule contraceptive par la progestogène qu'elle contient.

3. La montée brutale de LH

La poussée dans la production de LH par la glande pituitaire déclenche l'ovulation qui a lieu environ 36 heures après le début de la montée de LH ou 17 heures après son pic. Ainsi le moment de l'ovulation peut-être déterminé dans une fourchette de quelques heures par l'un ou l'autre de ces critères. Le jour du pic de LH est facilement identifié en utilisant des appareils domestiques (home kits) et, comme il précède immédiatement le jour de fécondité maximum, il est communément utilisé pour définir quand avoir une union pour réaliser une grossesse. Pour détecter le début de la montée de LH, il faut des mesures de laboratoire plus précises. Cependant, ceci fut la procédure utilisée en FIV pour choisir le moment de prélèvement de l'œuf dans des cycles non stimulés parce qu'elle donnait une période exacte de 36 heures en vue de préparer la laparoscopie. Aujourd'hui, il est courant d'hyper stimuler les ovaires pour produire de multiples follicules et œufs, et ainsi l'ovulation peut être induite à un temps prédéfini en donnant la dose de HcG pour l'ovulation 36 heures avant. Néanmoins, l'ovulation n'a pas lieu nécessairement dans l'ovaire à la suite du pic de LH produit par l'hypophyse, comme on le verra dans la dernière section qui décrit le continuum de l'activité ovarienne (page ?). De plus, on a trouvé des cas où l'ovulation se produit sans qu'un pic de LH soit identifié, quelques bouffées de LH doivent dès lors se produire pour déclencher l'ovulation. L'élévation du taux de progestérone jusqu'à un niveau qui peut être défini pour la majorité des femmes est actuellement un marqueur plus fiable de l'ovulation et une meilleure preuve qu'il y a eu un pic de LH et que l'ovaire a bien ovulé en réponse à ce pic.

4. La température basale du corps (TBC)

La montée du taux de progestérone à l'ovulation qui provoque la fin de la production de glaire cause aussi une montée de la température basale du corps d'environ 0.3 degré centigrade. Cette montée est facilement mesurée et a été très largement utilisée pour confirmer que l'ovulation avait eu lieu. Cependant, la montée de la température en relation aux changements liés au niveau de

qu'ils ovulent ou non par la mesure de montée et de baisse dans la production d'œstrogènes et de progestérone. Ainsi cette application du terme "cycle" réfère à la fertilité cyclique ovarienne qui est liée mais n'est pas identique à la fertilité cyclique. La distinction est faite par la MOB pour sortir les femmes du vieux concept qui était de se concentrer sur le symptôme des saignements, qui est sans valeur informative, et les fait se concentrer sur les symptômes de fertilité qui sont ce qui importe vraiment. De plus, la MOB concentre l'attention sur les profils de sécrétions qui reflètent les événements ovariens dynamiques associés à la fertilité et à l'infertilité plutôt que sur les descriptions détaillées des sécrétions qui varient de femme à femme.

Effort de recherche

La MOB fut développée seulement après une évaluation complète des méthodes de maîtrise naturelle de la fertilité qui étaient disponibles à la fin des années 50, y compris la méthode des rythmes et l'utilisation de la température basale du corps (TBC), sachant qu'aucune alors ne pouvait espérer rivaliser en efficacité et acceptabilité avec la pilule contraceptive nouvellement développée. La compréhension qui vient d'être exposée de l'application des symptômes de la sécrétion vaginale à la détection de la fertilité, comme appliquée dans la MOB, est arrivée après un peu plus de 30 ans de recherche intensive très peu aidée financièrement par les corps subventionnés. En premier lieu, les observations furent faites sur les femmes elles-mêmes alors que les règles étaient développées et mises en pratique. Certaines femmes qui souhaitaient une grossesse furent volontaires pour tester leur fertilité les jours relatifs au Jour Sommet et toutes les grossesses furent très soigneusement évaluées en ce qui concerne les moments des unions qui les provoquèrent. En second lieu, le professeur Erik Odeblad, en Suède, a effectué des années de travail de pionnier dans l'identification des différents types de glaire cervicale et en déterminant la signification de chaque type dans le processus de la fertilité. En troisième point, l'étude ci-dessus de la relation entre les changements de la glaire, l'activité ovarienne et la fertilité impliquèrent environ 750 000 analyses hormonales, tant dans le but d'éviter que de réaliser une grossesse, sans compter les observations aux ultrasons et le suivi de la FSH, de la LH (HCG) et du clomifène dans l'induction de l'ovulation. Une étude aussi vaste a été nécessaire parce qu'environ 90% des cycles ovariens sont ovulatoires et que les 10% restants sont distribués parmi les autres variantes. Le cycle ovulatoire a été grandement étudié par de nombreux chercheurs mais les autres variantes ont été largement négligées. Ceci parce que les autres variantes ne sont pas prévisibles et qu'un

la résultante des fertilités des deux partenaires. Les couples les plus fertiles sont ceux où l'homme produit les spermatozoïdes les plus nombreux et les plus robustes et où la femme fournit la production de glaire la meilleure et la plus longue pour les nourrir. De tels couples conçoivent à la suite de presque n'importe quelle union réalisée pendant la période fertile avec un taux de grossesse d'environ 70% si on considère les unions réalisées pendant cette période. A l'autre bout du spectre, l'interaction combinée spermatozoïdes – glaire cervicale du couple peut être si pauvre que la capacité fécondante des spermatozoïdes est limitée aux quelques heures de production optimum de glaire près de l'ovulation. Ces couples forment le principal groupe présentant une infertilité. Ils ont une probabilité de conception d'environ 10% par cycle et dès lors, sans un timing correct de l'union, il faudrait plusieurs années de tentatives avant que la majorité d'entre eux ait réalisé une grossesse. Quand une conception n'a pas eu lieu dans disons six cycles reconnus avec succès en utilisant les symptômes de la MOB, il est préférable d'essayer des méthodes plus précises pour évaluer le moment de l'ovulation, telles les kits de LH ou le Moniteur Ovarien Domestique. Echouer lorsque l'on veut concevoir est stressant et en conséquence favorise l'infertilité. Il faut rappeler que, mis à part quelques conditions comme des trompes de Fallope obstruées, l'absence de spermatozoïdes et l'anovulation continue, la plupart des couples concevront éventuellement sans aucune aide. Toutefois, l'attente moderne est d'avoir des résultats immédiats et la fonction principale des techniques de procréation assistée est dès lors de raccourcir le temps d'attente pour concevoir.

Il est démontré que les règles de la MOB font face efficacement à tous les types d'activité ovarienne à ce jour découverts. Il faut insister sur le fait que la MOB ne reconnaît qu'un seul type de cycle, qui est le cycle ovulatoire dans lequel un CP est observé qui permet de définir le Jour Sommet, et qui ensuite prend fin avec les menstruations. Ceci inclut le cycle ovulatoire pleinement fertile et les cycles ovulatoires infertiles avec des phases lutéales déficientes ou courtes. Le premier jour des menstruations est compté comme étant le premier jour du cycle. Un saignement qui a lieu sans être précédé d'un Jour Sommet n'est pas compté comme la fin d'un cycle mais est considéré comme étant encore la première partie d'un cycle ovulatoire (potentiellement fertile) qui le suivra. Ainsi la mise en valeur dans la MOB est faite sur la fertilité cyclique. Ceci contraste avec d'autres définitions qui se réfèrent à des cycles de saignements ou à des cycles d'activité ovarienne. Ainsi, il est possible d'avoir des cycles ovulatoires ou anovulatoires de saignement ou d'activité ovarienne. Dans nos travaux consacrés à la mesure de la production des hormones, le terme "cycle" a été appliqué à la croissance et à la régression de follicules dans les ovaires

progestérone est très variable de sorte que la détermination du moment de l'ovulation par le décalage thermique peut être en erreur de -1 à +4 jours. L'information est rétrospective et est sans valeur pour la prédiction de l'ovulation. Les méthodes sympto-thermiques de MNF incluent la température pour déterminer que l'ovulation a eu lieu et pour calculer le début de la période post-ovulatoire inféconde. La MOB considère que la TBC n'est pas nécessaire et que le changement de la progestérone (CP) dans la production de la glaire fournit toute l'information nécessaire.

5. La mesure des taux d'œstrogènes et de progestérone

En observant les changements dans les sécrétions vaginales, la MOB mesure de façon effective les changements cycliques dans les taux d'œstrogènes et de progestérone au niveau des ovaires. Les taux d'œstrogènes et de progestérone peuvent être mesurés dans le sang par dosages radio-immunologiques ou leurs métabolites être mesurés dans l'urine. Des analyses de sang sont couramment utilisées mais ont le désavantage que le stress d'une prise quotidienne, qui est nécessaire pour fournir l'image complète de l'activité ovarienne autour de l'ovulation, peut inhiber l'ovulation. La validation de la MOB a été réalisée en grande partie par des analyses d'urine. Les femmes n'ont aucune difficulté à collecter leur urine dans la journée (toutes les 3 heures) et les analyses ont été simplifiées au point que les femmes peuvent faire elles-mêmes les tests à la maison (en utilisant le Moniteur Ovarien Domestique). Cet appareil est utilisé dans de nombreux centres où est enseignée la MOB pour aider les femmes qui ont besoin d'être rassurées qu'elles ont correctement interprété leurs symptômes, et il a beaucoup d'applications en procréation assistée et dans les recherches en cours.

6. Examen aux ultrasons

La croissance des follicules, la rupture d'un follicule (ovulation) et le développement du corpus luteum (corps jaune) peuvent être visualisés par un examen aux ultrasons. En fait, la rupture effective du follicule, l'extrusion de l'ovule et du fluide folliculaire, l'approvisionnement en sang à ces structures et le degré de stimulation de l'endomètre utérin comme résultat des hormones produites, peuvent tous être vus. Ceci est dès lors la méthode la plus précise du timing de l'ovulation. L'examen aux ultrasons a joué un rôle important en fournissant l'information de base sur toutes les phases de l'activité ovarienne, et son accord avec les découvertes basées sur les profils hormonaux et les symptômes de la glaire a beaucoup ajouté à la confiance que nous avons des

règles de la MOB. Pour une application journalière, l'examen ultrasonique est cher et en conséquence il est habituel d'accéder à l'information sur l'activité ovarienne par une autre méthode et d'utiliser les ultrasons comme confirmation finale que l'ovulation est imminente.

Physiologie de l'Ovulation

L'ovulation a lieu sur une période d'environ 15 minutes et même quand plus d'un ovule est expulsé, comme pour des jumeaux, les ovulations multiples se produisent très près dans le temps. Ainsi, l'ovulation est l'événement dans le cycle menstruel qui a une survenue très précise dans le temps. Le mécanisme ovulatoire produit les deux hormones ovariennes, œstradiol et progestérone. L'ovule est contenu dans un follicule ovarien et mûrit comme le follicule entre dans sa phase de croissance rapide. Durant cette phase, le follicule produit des quantités croissantes d'œstradiol. Cet œstradiol stimule les glandes du col de l'utérus pour sécréter un type particulier de glaire ("ayant des caractéristiques fertiles") qui est essentielle pour permettre aux spermatozoïdes de passer le col de l'utérus et atteindre l'ovule. L'œstradiol stimule aussi la croissance de l'endomètre qui tapisse la paroi de l'utérus ("phase de prolifération"). Après rupture du follicule et expulsion de l'ovule, la progestérone et l'œstradiol sont secrétés par le corps jaune qui est formé du follicule rompu. La montée rapide dans la sécrétion de progestérone contrecarre fortement les effets des œstrogènes sur le col de l'utérus et sur l'épithélium vaginal et provoque ainsi le changement de la progestérone (CP) dans le profil de glaire qui a lieu proche de l'ovulation et définit le Jour Sommet (le dernier jour de glaire ayant des caractéristiques fertiles avant le changement). La progestérone agit aussi sur l'endomètre, le rendant propice à l'implantation de l'ovule fécondé ("phase sécrétoire"). En absence de grossesse, la sécrétion d'œstradiol et de progestérone atteint un maximum environ 7 jours après l'ovulation puis décline. Ceci conduit au délitement de l'endomètre sous forme de saignement menstruel 11 à 16 jours après l'ovulation.

Les changements cycliques de l'activité ovarienne sont contrôlés par la sécrétion de deux hormones par la glande pituitaire (hypophyse) située à la base du cerveau, l'hormone de stimulation des follicules (FSH) et l'hormone de luténisation (LH). La production de ces deux hormones est contrôlée par une zone du cerveau appelée l'hypothalamus.

plus en plus fertiles, une lubrification étant la qualité finale la plus importante. La phase de fertilité possible commence avec le premier changement par rapport au PIB (le EO) et à partir de là une période sans aucun contact génital doit être observée. Dans les cycles courts, il se peut qu'il n'y ait pas suffisamment de temps après le saignement pour identifier un PIB avant qu'un follicule commence à se développer, au quel cas il n'y a pas de jours pré-ovulatoires disponibles pour une union. Occasionnellement, pendant l'allaitement ou à l'approche de la ménopause, un PIB peut évoluer vers un autre PIB ayant des caractéristiques plus fertiles. Dans ce cas, une période d'Attendre et voir de 2 semaines est requise avant de considérer que le changement est en fait vers un nouveau PIB avant de pouvoir avoir à nouveau une union. La femme note que le changement n'a pas de progression ("il va nulle part"). Tant qu'un CP qui permet de reconnaître le Jour Sommet n'est pas observé, la femme continue d'appliquer les Règles d'Avant-Sommet.

La Règle du Sommet en vue de différer une grossesse

Le Jour Sommet est le dernier jour où la glaire ayant des caractéristiques fertiles (glissement, lubrification) est ressentie avant le changement dû à la progestérone (CP). Il est donc déterminé rétrospectivement par ce changement. La Règle du Sommet stipule qu'une union est possible à partir du 4^{ème} jour au matin après le Jour Sommet. Tout le temps est alors disponible pour des unions à partir de ce 4^{ème} jour jusqu'aux prochaines menstruations. La Règle du Sommet fournit une marge de sécurité minimum bien testée entre la reprise des unions au commencement de la phase post-ovulatoire infertile et le Jour Sommet, qui est le jour de fertilité maximum.

Réaliser une grossesse

Pour réaliser une grossesse, le couple doit avoir une union le Jour Sommet, jour de pic de fertilité. Cependant, le Jour Sommet est identifié rétrospectivement par le changement dû à la progestérone, et, de plus, une union le Jour Sommet produit le liquide séminal qui obscurcit ce changement. Dès lors, dans ces circonstances, le Jour Sommet ne peut être déterminé avec certitude. Le mieux qui peut être fait est d'avoir l'union quand les sécrétions semblent être au maximum de fertilité, nommément quand une sensation de lubrification est ressentie à la vulve. Ceci est compris plus clairement par les femmes qui ont eu une expérience antérieure de leurs symptômes pour éviter une grossesse. Quand le timing est correct et que la grossesse ne se produit pas, les couples habituellement commencent à désespérer et veulent en connaître la raison. La fertilité est l'un des phénomènes les plus variables de l'activité humaine et est

moment et les règles d'Avant-Sommet de la MOB sont appliquées jusqu'à ce qu'un PC bien identifié soit observé. Les variantes de cycle ne doivent pas être considérées comme anormales, elles sont des réponses normales à l'environnement pour assurer qu'une grossesse ne se produit pas dans des conditions très défavorables pour la mère et pour le fœtus. Être capable d'identifier une variante de cycle infertile alors qu'elle est en train de se produire fera l'objet des recherches futures.

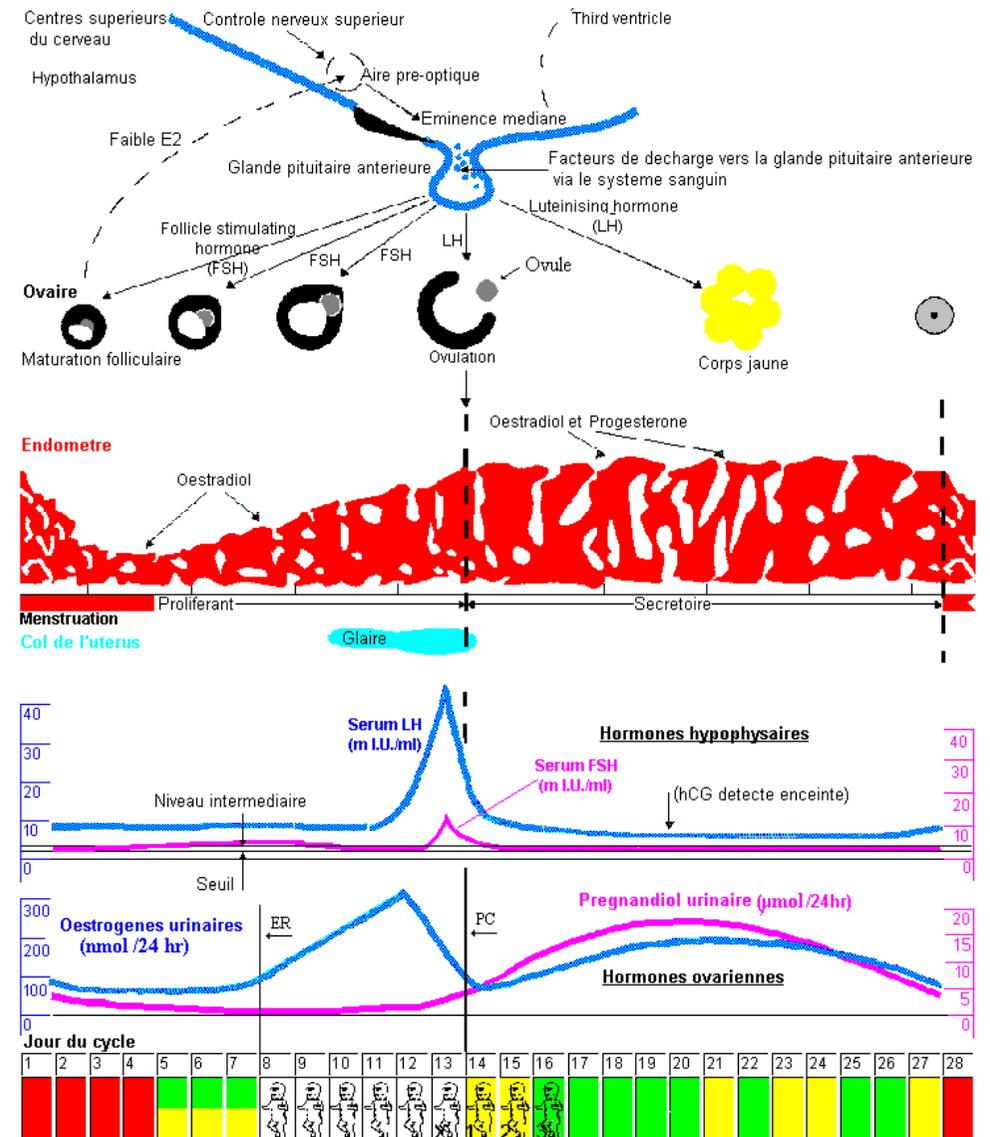
Les Règles de la Méthode de l'Ovulation Billings

Les Règles d'Avant-Sommet en vue de différer une grossesse

En vue d'éviter une grossesse, la MOB édicte quatre règles, trois Règles d'Avant-Sommet et la Règle du Sommet. Les Règles d'Avant-Sommet sont formulées afin de donner les prévisions les plus précoces possibles de l'ovulation tenant compte de la plus longue survie possible des spermatozoïdes. Sachant que la MOB se fonde sur la sensation à la vulve et que du temps est requis pour que la sécrétion s'écoule jusqu'à la vulve, il faut du temps à la femme en position debout pour qu'elle effectue une identification correcte. De plus, le liquide séminal rend obscures les observations et il doit être absorbé ou s'être écoulé avant que des observations correctes puissent être effectuées. Dès lors, pour réaliser ces deux impératifs quels que soient les types d'activité ovarienne, les Règles d'Avant-Sommet stipulent :

1. Les périodes d'écoulement menstruel complet où les autres types de saignement sont indisponibles pour une union sachant qu'elles obscurcissent les symptômes de la glaire. Les unions peuvent être reprises vers la fin du saignement menstruel (c'est à dire de saignement ayant suivi un CP ou Jour Sommet bien identifié) quand il est suffisamment léger (spotting), de sorte que les symptômes de fertilité ne sont pas obscurcis.
2. Quand un PIB est bien identifié, une union peut avoir lieu un jour sur deux, le soir, au coucher.
3. Quand un changement par rapport à un PIB se produit ou lorsqu'un saignement est observé, le couple attend. Plus d'union possible. Si le même PIB revient, une union peut à nouveau avoir lieu le soir du 4^{ème} jour, au coucher, après le retour du PIB. Ceci est la règle "Attendre et voir, et compter 1, 2, 3".

Très généralement, le changement à partir d'un PIB est progressif avec une sécrétion qui change de jour en jour dans ses caractéristiques qui deviennent de



L'hypothalamus agit comme un ordinateur, analysant les signaux nerveux qui proviennent d'autres zones du cerveau y compris ceux générés par les émotions et par les facteurs environnants, tels que la nutrition et le stress ; elle analyse aussi les signaux hormonaux (œstradiol et progestérone) émis par les ovaires et par d'autres glandes endocrines et transmis par le flux sanguin. La totalité de ces effets détermine la qualité de l'activité ovarienne produite.

Le cycle ovulatoire progresse suivant une série bien déterminée d'événements (voir Figure 1). Pendant la deuxième moitié du cycle précédent, les taux élevés d'œstradiol et de progestérone par le corps jaune qui agit via l'hypothalamus font cesser la production de FSH et de LH par la glande pituitaire. La production évanescence d'œstradiol et de progestérone à la fin du cycle stoppe cet effet et les niveaux de FSH commencent à remonter. Les follicules dans les ovaires ont un seuil requis au-dessous duquel tous restent dormants. Initialement, les niveaux de FSH qui atteignent les follicules sous ce seuil sont supprimés mais lorsque l'arrêt prend fin, les niveaux de FSH augmentent et atteignent le seuil pour quelques-uns des follicules les plus sensibles dont ceux qui ont la meilleure alimentation sanguine. Ces follicules commencent leur phase de croissance rapide alors que les autres follicules dont le seuil n'est pas atteint demeurent dans un état de latence.

Ceci est un mécanisme essentiel pour conserver les follicules de sorte que la quantité initiale à la naissance dure toute la vie procréatrice de la femme. Ceci est la phase de recrutement du cycle ovarien. Dès qu'un follicule commence sa phase de croissance rapide, il n'a que deux issues. Soit il progresse jusqu'à sa destinée ultime, l'ovulation et la production potentielle d'un nouvel individu, soit il échoue dans la course à l'ovulation et meurt dans le processus d'atésie. Il ne peut pas revenir dans l'ensemble d'origine des follicules. Plusieurs jours de croissance sont requis avant que les follicules en maturation secrètent suffisamment d'œstradiol dans le flux sanguin pour donner le signal à l'hypothalamus et à l'hypophyse que leur seuil de FSH a été atteint. Il y a aussi un niveau intermédiaire de production de FSH qui doit être dépassé pour qu'un follicule soit finalement poussé jusqu'à sa pleine réponse ovulatoire, et un niveau maximum qui ne doit pas être dépassé sinon trop de follicules seraient amenés à se développer et des ovulations multiples se produiraient. Le niveau maximum est seulement de 20 à 30% au-dessus du seuil initial de sorte que la FSH doit augmenter lentement et un contrôle rétroactif précis par les œstrogènes produits par les follicules en développement est essentiel.

La sélection du follicule qui ovulera est achevée par le processus suivant. Alors qu'un follicule se développe, son contenu en cellules granulosas augmente et il

reconnue par l'intervalle de temps raccourci entre le Jour Sommet et les menstruations. Un cycle qui résulte en une grossesse de fait doit être *ipso facto* un cycle fertile normal. Toutefois, quand les niveaux de progestérone de la phase lutéale d'un tel cycle sont dans la fourchette basse par rapport à la normale, il est difficile de distinguer ce cycle d'un cycle infertile avec une phase lutéale déficiente. La distinction est sans importance si on veut éviter une grossesse, par contre elle est importante s'il s'agit de réaliser une grossesse où là, des niveaux faibles de progestérone en phase lutéale, de façon persistante, peuvent être augmentés en donnant du clomifène et ceci est un moyen important pour augmenter le taux de succès de grossesses dans de telles circonstances.

Ces variantes de cycles ont été décrites comme s'il s'agissait d'entités distinctes. En fait, l'une fusionne avec la suivante de sorte qu'il y a une graduation continue de l'absence d'activité folliculaire (aménorrhée) en passant par l'activité folliculaire sans libération massive de LH (activité ovarienne anovulatoire) et la maturation croissante du mécanisme de LH jusqu'au cycle ovulatoire totalement fertile. Nous désignons cela le "continuum" de l'activité ovarienne. Aux ménarches, le premier cycle avec saignement est généralement anovulatoire et il faut parfois plusieurs années pour que la réponse totale de LH soit mature et que les cycles ovulatoires fertiles commencent. L'inverse a lieu quand approche la ménopause. Le retour à la fertilité après une naissance et pendant l'allaitement est identique aux mécanismes qui se produisent aux ménarches mais les intervalles de temps entre les variantes sont plus courts. Chez les athlètes, une femme qui a des cycles ovulatoires réguliers observe fréquemment des changements pendant les périodes d'entraînement intensif, tout d'abord de phases lutéales déficientes, puis de LUF, d'anovulation et finalement d'aménorrhée, et ensuite tout revient à la normale en quelques mois à des cycles ovulatoires fertiles après avoir cessé l'entraînement. Les variantes du cycle ne se répètent pas nécessairement de cycle en cycle. Par exemple, à l'approche de la ménopause ou pendant des périodes de stress, la femme peut traverser des périodes d'aménorrhée ou une série de cycles anovulatoires ou de LUF entrecoupés de temps à autre de cycles ovulatoires parfaitement fertiles. Sachant qu'une grossesse ne peut résulter que d'un cycle ovulatoire parfaitement développé, on pourrait penser que tous les jours pendant lesquels les autres variantes se produisent sont disponibles pour une union si le but est d'éviter une grossesse. Le problème est que la montée vers ces variantes de cycles infertiles est la même que pour un cycle ovulatoire et le fait qu'ils soient en fait infertiles n'est vu que rétrospectivement par l'absence d'un CP net ou par le raccourcissement de la phase lutéale. Aussi la vigilance est requise à tout

saignement et la femme doit être consciente qu'elle est dans une phase de très grande fertilité pendant un tel saignement, i.e., un saignement qui n'a pas été précédé environ 14 jours plus tôt par un changement progestatif (CP) identifiable de glaire.

Dans d'autres variantes du cycle ovarien, un follicule est propulsé vers l'ovulation mais la production de LH fait défaut. Parfois, les mécanismes qui provoquent cette production peuvent ne pas opérer du tout, il n'y a pas de libération massive de LH suite aux taux élevés d'œstradiol, le follicule propulsé à une durée de vie limitée, il dégénère et la baisse qui en résulte en production d'œstradiol qui signale la fin de la phase de croissance rapide du follicule provoque un saignement de privation lié aux œstrogènes. Les taux élevés d'œstradiol provoquent la production de glaire mais aucun Jour de CP (ou Jour Sommet) ne peut être identifié parce qu'il n'y a pas d'augmentation dans la production de progestérone. Ceci est une des formes d'activité ovarienne anovulatoire. Dans une autre forme, un peu de LH est libéré mais en quantité insuffisante pour provoquer la rupture (l'ovulation) du follicule propulsé, mais suffisante toutefois pour causer une faible quantité de lutéinisation du follicule qui à son tour provoque la production d'une faible quantité de progestérone pendant une période de temps relativement courte. Ceci est connu sous le nom de follicule non rompu lutéinisé (LUF en anglais, luteinized unruptured follicle). On ne peut identifier clairement de Jour de CP (ou de Jour Sommet). Les symptômes sont « flous ». Un LUF peut ou non être suivi d'un saignement, et comme dans la variante précédente, l'épisode suivant de l'activité ovarienne peut être un cycle entièrement fertile ou une répétition d'une variante.

Une autre variante est observée quand la poussée de LH est suffisante pour provoquer l'ovulation mais est insuffisante pour produire un corps jaune complètement formé capable de soutenir une grossesse. Les niveaux de progestérone s'élèvent au-delà de ceux qui sont observés dans un LUF, généralement suffisants pour provoquer un CP. Toutefois, soit ils n'atteignent pas les niveaux constatés dans un corps jaune totalement formé, soit ils atteignent des niveaux post-ovulatoires normaux et chutent prématurément en sorte qu'un saignement a lieu 10 jours ou moins après l'ovulation. Le premier cas est connu sous le nom de "phase lutéale déficiente" et le second en tant que "phase lutéale courte". Dans les deux cas, ces cycles sont ovulatoires mais infertiles, et sont tous deux suivis par les menstruations et la Règle du Sommet doit être appliquée. La phase lutéale déficiente peut être associée à une certaine difficulté dans la reconnaissance d'un CP et dans le calcul du Jour Sommet ou de diagnose par des analyses hormonales, et la phase lutéale courte peut être

produit rapidement des quantités croissantes d'œstradiol et en même temps son besoin en FSH pour maintenir son développement rapide diminue, c'est-à-dire que son seuil en FSH décroît. Ainsi le follicule le plus avancé prend rapidement l'avantage en cela qu'il devient le principal producteur d'œstradiol et cela réduit la production de FSH par l'hypophyse à un rythme suffisant pour maintenir sa propre croissance rapide mais les niveaux chutent sous les seuils de ses compétiteurs les moins avancés de sorte qu'ils arrêtent de croître et meurent (atrésie). C'est seulement quand deux follicules ou plus sont très exactement ex-æquo dans la course à l'ovulation que les ovulations multiples se produisent. La baisse des niveaux de FSH provoquée par la production croissante d'œstradiol met aussi en route un mécanisme de maturation pour le follicule dominant, le rendant réceptif à la seconde gonadotrophine hypophysaire, la LH, alors que ses compétiteurs n'ont pas atteint cette étape.

Les niveaux élevés d'œstradiol activent aussi un mécanisme positif rétroactif dans l'hypothalamus qui fait que l'hypophyse libère une quantité massive de LH. Cette poussée de LH déclenche le processus ovulatoire et la rupture du follicule (l'ovulation) a lieu environ 36 heures après le début de cette poussée ou 17 heures après son pic. La production ovarienne d'œstradiol atteint un sommet (le sommet pré-ovulatoire d'œstrogènes) environ 36 heures avant l'ovulation et ensuite chute alors que progresse le mécanisme ovulatoire. Cette chute est un marqueur important parce qu'elle signale la fin de la phase de croissance rapide du follicule, qu'il progresse vers l'ovulation ou l'atrésie. La poussée de LH provoque une certaine lutéinisation du follicule avant la rupture et ceci conduit au commencement de la production de progestérone. Ainsi une femme qui suit ses productions d'œstrogènes et de progestérone voit une augmentation marquée du niveau d'œstrogènes jusqu'à un pic suivi d'une baisse de celui-ci. Elle sait que l'ovulation va se produire dans les 24 heures après avoir identifié le jour de baisse, et que celui-ci est le jour le plus fertile de son cycle. Si l'ovulation est en train de se produire, i.e. si la libération massive de LH a eu lieu et a déclenché le processus ovulatoire, ce jour-là de diminution, elle voit aussi une faible augmentation dans la production de progestérone. Le niveau alors de production de progestérone associé au moment de l'ovulation peut être spécifié dans une fenêtre étroite qui s'applique à la plupart des femmes, et cela, en présence d'une baisse des œstrogènes, est un marqueur très précis pour évaluer le moment de l'ovulation. Cependant, si la baisse permet de signaler la fin de la phase de croissance rapide d'un follicule qui n'est pas sur le point d'ovuler, aucune augmentation de progestérone ne sera observée (cycle anovulatoire) ou bien seule une petite augmentation sera observée qui ne progressera pas (follicule non rompu lutéinisé). Après l'ovulation, le follicule

rompu est transformé en corps jaune, et la production de progestérone augmente rapidement (elle double à peu près chaque jour) conjointement à une seconde augmentation dans la production d'œstradiol. La montée des niveaux de progestérone provoque le changement de la progestérone au niveau de la glaire cervicale, ce qui permet de calculer le Jour Sommet. La diminution des niveaux de progestérone vers la fin du cycle provoque le saignement – la menstruation. La production d'œstradiol baisse aussi à la fin du cycle mais cette baisse est moins importante dans le saignement induit que la baisse dans la production de progestérone. Un saignement suit toujours les montée et baisse post-ovulatoires dans la production de progestérone mais des montée et baisse dans la production d'œstradiol sans production de progestérone, comme dans l'activité ovarienne anovulatoire, peut ou non être suivie d'un saignement.

Variantes dans le cycle : le continuum

Le temps nécessaire au processus ovulatoire complet, c'est-à-dire, le commencement de la phase de croissance rapide du follicule, son développement, l'ovulation, la formation du corps jaune et sa destruction (aux menstruations), est toujours d'à peu près 21 jours. Dans un cycle de 28 jours, il faut environ 7 jours à la FSH pour atteindre le seuil et pour que le follicule commence sa phase rapide de croissance. Pendant ces 7 jours, très peu d'œstradiol est produit et la femme expérimente plusieurs jours de PIB après arrêt du saignement. Beaucoup de variantes du cycle ovulatoire de 28 jours peuvent se produire. Des cycles totalement ovulatoires aussi courts que 19 jours ont été observés. Dans de tels cycles, le taux d'œstrogènes est déjà en augmentation le premier jour du cycle montrant qu'un follicule se développe dès ce moment et que la phase fertile a commencé. A l'opposé, l'augmentation dans la production de FSH jusqu'au seuil peut être repoussée et ceci est une des causes de l'allongement du cycle. Tant que les niveaux de FSH restent inférieurs au seuil, aucun follicule ne commence sa phase rapide de croissance, très peu d'œstradiol est produit, et le col de l'utérus reste non stimulé. La femme expérimente une succession non changeante de jours "secs" ou de jours avec une sécrétion vaginale minime (PIB). Toutefois, à moins que la femme ait atteint la ménopause ou soit en aménorrhée permanente, la production de FSH peut éventuellement dépasser le seuil et les événements ovulatoires sont mis en route avec un timing identique à celui d'un cycle de 28 jours.

Dans une autre variante, le taux de FSH augmente et excède le seuil, un follicule se développe mais ne progresse pas jusqu'à l'ovulation. Le follicule en

développement produit de l'œstradiol qui provoque un changement correspondant dans la sécrétion vaginale. Le taux de FSH peut ensuite retomber à des niveaux inférieurs au seuil, le follicule s'atrophie, le taux d'œstradiol revient à son niveau de base avec un retour au PIB sec. Il n'y a pas de libération de LH ni de production de progestérone et aucun jour de PC ou de Jour Sommet n'est identifié. En fonction de la quantité d'œstradiol produit et de la sensibilité de l'endomètre utérin de la personne, il peut ou non y avoir une stimulation suffisante de l'endomètre avec pour résultat un saignement de privation lié aux œstrogènes. Si un saignement se produit, c'est un saignement anovulatoire (voir ci-dessous). Le follicule suivant qui va se développer peut avoir le même destin mais il se peut qu'un follicule se développe jusqu'à une réponse ovulatoire complète. Dans ce cas, la femme perçoit des paquets de production de glaire quand chaque follicule est en partie développé et les niveaux d'œstradiol sont d'une manière correspondante élevés avec un retour du PIB qui se produit quand le follicule s'atrophie, et les niveaux d'œstradiol reviennent alors à leur niveau de base. Toutefois, quand le follicule qui éventuellement ovule se développe, la production de glaire montre alors un développement progressif, un changement progestatif (CP) et un Jour Sommet sont reconnus. Ainsi la femme peut en conclure qu'elle a ovulé, elle peut calculer son entrée dans la phase post-ovulatoire infertile et prévoir que ses menstruations vont avoir lieu environ 14 jours plus tard. De telles tentatives éphémères de développement folliculaire avant une maturation folliculaire complète et l'ovulation constituent une autre cause de cycles longs.

Dans une autre variante, la montée dans la production de FSH au-delà du seuil peut s'arrêter avant que le niveau intermédiaire soit franchi et les follicules restent dans un état chronique de stimulation. Les quantités d'œstradiol sécrété se stabilisent à des niveaux inférieurs à ceux du pic pré-ovulatoire. La sécrétion vaginale montre des caractéristiques de fertilité qui correspondent aux niveaux d'œstradiol atteints mais ceux-ci ne progressent pas. Si cette situation persiste, l'endomètre utérin stimulé peut se rompre et donner un saignement de percée lié aux œstrogènes. Le niveau de FSH peut alors revenir à des niveaux inférieurs au seuil, le taux d'œstradiol revenir à son niveau de base et la sécrétion vaginale revenir au PIB sec. Cependant, plus souvent, le mécanisme rétroactif se corrige de lui-même, le niveau de FSH commence à remonter puis excède le seuil intermédiaire, et un follicule est propulsé jusqu'à l'ovulation en vertu des mêmes mécanismes, timing et calcul du Jour Sommet que dans un cycle ovulatoire de 28 jours. Cette situation est la cause d'un saignement pré-ovulatoire léger appelé spotting en anglais. C'est vraiment l'élévation finale rapide dans la production d'œstradiol jusqu'au pic pré-ovulatoire qui stoppe le