

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Band: 25 (1969)

Artikel: Retardement de la menstruation par administration de 6-chloro-9,10-prégn-1,4,6-triène-3,20-dione

Autor: Ferin, J. / Rombaut, R.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307796>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 19.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

F. Indications for Therapy with Progestational Agents

Maternité Universitaire, Louvain

Retardement de la menstruation par administration de 6-chloro- $9\beta,10\alpha$ -prégna-1,4,6-triène-3,20-dione

J. FERIN et R. ROMBAUT

Le fait que la menstruation puisse être retardée par l'administration combinée de doses adéquates d'œstrogènes et de progestogènes est bien établi et bien connu des cliniciens. L'explication du phénomène paraît simple: l'association œstro-progestative administrée compense, au niveau endométrial, la chute des taux endogènes de progestérone et de 17β -œstradiol, responsable de la menstruation.

Si les œstrogènes, donnés isolément, sont incapables de retarder la menstruation, les progestogènes, par contre, peuvent le faire (Fig. 1). La progestérone, à la dose quotidienne de 75 ou 100 mg par voie intramusculaire, est efficace [1]. Les doses quotidiennes de 4,25 mg de noréthistérone, 10,5 mg d'acétate de noréthistérone et 4 mg de norgestrel assurent un retard mensuel de 20 jours, au moins dans la moitié des cas, le traitement débutant au 20^e jour du cycle.

Les autres progestogènes sont beaucoup moins actifs [2]. C'est ainsi que la didrogestérone (9 essais) n'a donné aucun résultat positif, même avec une dose quotidienne de 20 mg [3]. Le phénomène du retardement de la menstruation pourrait donc ne pas être aussi simple qu'il ne paraît au premier abord.

L'addition d'un œstrogène (généralement 0,1 mg de mestranol) permet de diminuer de manière appréciable la dose nécessaire de substance progestative [2]. La didrogestérone semble faire exception à cette règle [3]. L'activité particulière de la noréthistérone et de son acétate pourrait dès lors s'expliquer par le fait que ces substances sont partiellement transformées dans l'organisme en éthinyloœstradiol [4]. Il est cependant évident qu'une telle transformation ne peut guère se concevoir que pour les C19-stéroïdes.

D'autres mécanismes doivent donc intervenir.

Plusieurs possibilités peuvent être envisagées:

1. Chez certaines femmes, le taux de sécrétion des œstrogènes pourrait ne pas diminuer de façon significative en période menstruelle. La menstruation serait donc, chez ces sujets, une hémorragie de privation progestéronique, et non une hémorragie de privation œstro-progestéronique.

Encore faudrait-il que le progestérone administré ne réduise pas ce taux de sécrétion œstrogénique. Certaines observations suggèrent cette possibilité [5].

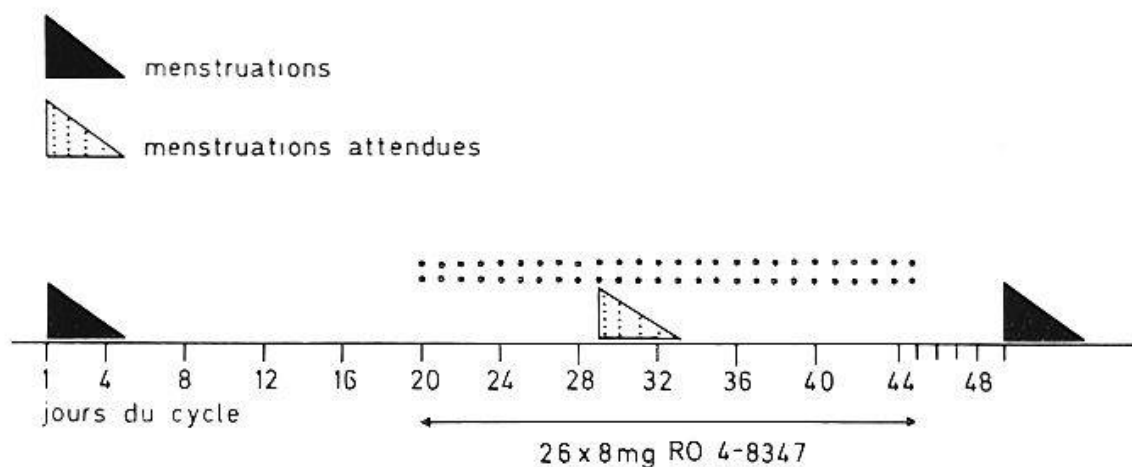


Fig. 1.

2. La substance progestative pourrait freiner la lutéolyse ou exercer un effet lutéotrope.

Chez l'animal, et cela varie en fonction des espèces, la prolactine, le LH, le FSH, les œstrogènes, agissant isolément ou synergiquement, possèdent une activité lutéotrope; d'autre part, le LH, un facteur utérin inconnu, et même la prolactine, peuvent avoir une activité lutéolytique [6, 7].

Chez la femme, les facteurs qui règlent la durée de la vie fonctionnelle du corps jaune périodique sont, en réalité, très mal connus. Certaines observations contribuent à nous faire saisir la complexité du problème:

a) En l'absence d'hypophyse fonctionnelle, le corps jaune, formé par l'administration d'HMG et d'une injection unique d'HCG, fonctionne durant 14 jours [8].

b) Un corps jaune peut, spontanément, fonctionner beaucoup plus longtemps (pseudo-grossesse ou syndrome de Halban). Dans ce cas, les taux plasmatiques de LH restent normaux [9]. Il existe donc, en dehors de la grossesse, une constellation hormonale dans laquelle les facteurs lutéolytiques sont inhibés.

c) Un facteur utérin (endométrial?) semble intervenir. Après hystérectomie au jour 17 ou 18 du cycle, la phase lutéale tend à s'allonger [10].

d) Une nette dépression de la gonadotrophinurie est observée dans les cas où le retard de la menstruation est obtenu, à la suite de l'administration de 5 mg d'acétate de mégestrol, associé au mestranol, 0,1 mg. Dans les cas traités de manière identique, où le retard menstruel n'est pas obtenu, cette dépression n'est pas observée [11].

e) Certaines constatations ovariennes faites chez des patientes traitées par contraceptifs oraux combinés depuis 1-3 cycles, suggèrent que ce traitement pourrait retarder l'involution des corps jaunes. Cet effet pourrait s'ex-

pliquer par une dépression de la sécrétion du LH, agent lutéolytique, avec simultanément une stimulation de la sécrétion de la prolactine, agent lutéotrope. Des cas de galactorrhée sont signalés, chez des sujets recevant des associations œstro-progestatives contraceptives [12].

Conclusion

Les données à notre disposition sont trop fragmentaires et semblent contradictoires. Cependant, la différence d'activité entre la didrogestérone et le nouveau dérivé de la rétroprogestérone mérite d'être soulignée.

Retardement de la menstruation

La substance progestative (6-chloro-9 β ,10 α -prégna-1,4,6-triène-3,20-dione) est administrée dès le 20^e jour du cycle, et durant 20 jours, à des patientes supposées normales et présentant des cycles réguliers. (D'après G. I. M. SWYER, L. SEBOK et D. F. BARNES, Proc. roy. Soc. Med. 53, 435 [1960].)

La réponse est positive lorsque la menstruation survient 1-3 jours après la suspension du traitement (Tab. I).

Tableau I

Dose quotidienne	Nombre d'observa- tions	Nombre de réponses positives
12 mg	4	3
8 mg	2	2

Dans 2 autres cas, les menstruations ont été retardées, après un traitement de 14 fois 8 mg débutant soit le 20^e jour du cycle, soit le 24^e jour.

1. GREENBLATT R. B., HAMMOND D. O. et CLARCK S. L.: Amer. J. Obstet. Gynec. 68, 835 (1954).
2. SWYER G. I. M. et LITTLE V.: J. Reprod. Fertil. Suppl. 5, 63 (1968).
3. SWYER G. I. M. et LITTLE V.: Proc. roy. Soc. Med. 55, 861 (1962).
4. BROWN J. B. et BLAIR H. A. F.: Proc. roy. Soc. Med. 53, 433 (1960).
5. BROWN J. B., FOTHERBY K. et LORAINE J. A.: J. Endocr. 25, 331 (1962).
6. ROTHCHILD I.: Vitam. a. Horm. 23, 209 (1965).
7. GREENWALD G. S. et ROTHCHILD I.: J. Anim. Sci. 27, Suppl. 1 (1968).
8. FERIN M., DYRENFURTH I., RIZKALLAH T. et VANDE WIELE R.: Le contrôle du cycle menstruel humain, dans: L'Ovulation. Masson & Cie., Paris (1969).
9. THOMAS K.: Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét. 38, 449 (1968).
10. ANDREOLI C.: Acta endocr. (Kbh.) 50, 65 (1965).
11. ØSTERGAARD E., ARENDS J., HAMBURGER CHR. et JOHNSEN S. G.: Acta endocr. (Kbh.) 53, 13 (1966).
12. MALL-HAEFELI M., LUDWIG K. S., KELLER M. et CLOEREN S.: Gynaecologia (Basel) 160, 269 (1965).

Adresse des auteurs: Prof. Dr J. Ferin, Professeur à l'Université et Directeur de la Maternité Universitaire Louvain, Belgique; Dr R. Rombaut, Maternité Universitaire Louvain, Belgique.

Discussion

O. KÄSER: Even if the endometrium intervenes in the ovarian cycle, this would not explain why the ovarian cycle judged by the basal body temperature is normal in the Rokitansky-Kuester syndrome in which there is no uterus or at least no endometrium.

H. DE WATTEVILLE: Je veux juste ajouter à cette observation que nous nous sommes intéressés à la fonction de l'ovaire après une hystérectomie totale. Chez les sujets que nous avons examinés la courbe de température basale était normale avec une élévation d'une durée normale.

E. DICZFALUSY: To add a piece of evidence: the studies which were reported by Professor ANDREOLI in the *Acta endocr. (Kbh.)* 50, 65 (1965) were recently repeated in New York by Prof. FUCHS and collaborators. He said in a conversation to me that they could not find the same effect and that they have not seen a prolongation of the cycle. So, this is still a controversial issue.

A. DARRAGH: In relation to that question: Was it in the first cycle following the episode of hysterectomy or radiation therapy but not in subsequent cycles that this prolongation was seen? If so, is it not possible that the prolongation was due to the cyclic stress, because this surely is one of the most potent factors in delaying menstruation? The concomitant adrenal and other biochemical changes in stress must certainly be considered in relation to this.

J. FERIN: En fait, dans les observations de ANDREOLI et dans les observations de curie-thérapie intrautérine (RIVERCE et SHERMAN: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 103, 985 [1969]), il s'agissait du prolongement de la seule phase lutéale du cycle au cours duquel l'intervention ou le traitement était fait. Je ne crois pas que le stress puisse intervenir. Une fois que le corps jaune est constitué, le stress aurait plutôt comme effet d'abrèger sa durée, c'est-à-dire de produire une menstruation prématurée plutôt que retardée.

D'autre part, en ce qui concerne l'observation du Prof. KÄSER et du Prof. DE WATTEVILLE, je suis tout à fait d'accord. Nous avons étudié plusieurs cas d'hystérectomie avec conservation ovarienne par la méthode radioimmunologique et nous avons pu mettre en évidence une courbe thermique normale et une courbe plasmatique du LH absolument normale. Là, il n'y a pas de problèmes. Le phénomène pourrait donc n'intervenir que durant un cycle et cela pose évidemment encore bien d'autres questions.

E. DICZFALUSY: Do you think that it is possible that in the studies of BRADBURY et al. (*Recent Progr. Hormone Res.* 5, 151 [1950]) involving the administration of chorionic gonadotrophin they were not prolonging the functional life of an existing corpus luteum but that they rather induced the formation of a new corpus luteum? In a recent study we injected a group of women on the 3rd day of their menstrual period with a single dose of chorionic gonadotrophins and as far as this is evidenced by urinary pregnanediol there was a corpus luteum formed which existed, however, only for some seven or eight days. Now, we cannot tell whether it was a complete corpus luteum or whether it was a detained luteinization, but there was a very marked elevation of pregnanediol.

J. FERIN: Je crois me rappeler que MATSUMOTO injectait 5000 unités par jour de gonadotrophine chorionique, pendant 4-6 jours, avant la date prévue pour l'ovulation, et que dans ces conditions il n'y avait ni ovulation ni formation de corps jaune. Ce sont donc des faits qui sont contradictoires.

H. DE WATTEVILLE: J'aimerais ajouter là encore une observation personnelle: En 1948 nous étions capables de prolonger dans 4 cas le cycle menstruel de 8-10 jours par l'injection de 10 000 à 20 000 unités de gonadotrophine chorionique par jour. Nous avons donc obtenu le retard des règles; dans un cas même l'arrêt d'un discret début

de menstruation. Nous avons observé l'élévation du taux de prégnanediol et la prolongation de la partie élevée de la courbe de température et une réaction déciduale marquée de l'endomètre, c'est-à-dire tous les signes d'un début de grossesse. Les ovaires ont été examinés, car il s'est agi de femmes qui subissaient par la suite une hystérectomie, et nous avons constaté dans tous les ovaires une lutéinisation téciale marquée et dans trois des quatre cas deux corps jaunes dont on ne savait pas s'ils s'étaient formés simultanément ou s'ils s'étaient développés l'un après l'autre.

L. MARTINI: I have a very naive question which goes back to your report of hysterectomy having some effect on the function of the corpus luteum. I am referring to those animal studies which have indicated that the uterus might produce some compound able to modify the function of the corpus luteum. I wonder whether one might hypothesize that uterine tissue might participate in the metabolism of circulating estrogen and/or gonadotrophin. I wonder whether studies are available showing that the metabolism of estrogen is different in normal women and in hysterectomized patients.

J. FERIN: Pour autant que je sache, les excrétions d'œstrogènes et de prégnanediol paraissent normales après hystérectomie.

E. DICZFALUSY: One may recall that in several species it is established that intra-uterine devices will terminate the corpus luteum in the ovary corresponding to the horn into which one introduced the I.U.D. In other species this has not been observed. In the human there are e.g. no data indicating that the I.U.D.s would interfere with estrogen and progesterone secretion.

J. FERIN: These were very sophisticated questions.

H. DE WATTEVILLE: I would just like to know what will happen after having prolonged the cycle artificially? Is there any compensation? When does the next menstruation occur? Are there any observations that the menstrual cycle has been upset over a long period after having interfered with?

J. FERIN: Nous n'avons pas observé de perturbation dans le cycle suivant.

R. WENNER: Je fais très souvent des prolongements de cycle avec des gestagènes purs sans y ajouter d'œstrogènes. Le résultat est sûr et les cycles qui suivent sont toujours normaux. Je me demande quelle est l'action, car les règles qui suivent semblent normales, elles ne sont ni prolongées ni plus fortes et n'ont pas caractère faisant penser à une hypersécrétion. Evidemment je ne dispose pas de biopsies.

J. FERIN: Dans les cas où nous disposons de biopsies, après administration d'associations œstro-progestatives il y a toujours décidualisation massive, évidemment. Mais je désirerais vous demander, Professeur WENNER, quel progestatif utilisez-vous?

R. WENNER: Je peux vous indiquer les préparations, mais je n'ai pas présent le gestagène que celles-ci contiennent. Je me sers surtout du Primolut-N et de l'Orgametril.

J. FERIN: Donc, noréthistérone ou lynestrénol.

E. DICZFALUSY: There is sometimes an unrest among the students and they ask you what they should study because it is so difficult to find a subject which had not been exhaustively investigated. Maybe we suggest them the menstrual cycle in the human and its normal regulation. It seems to require another generation to clarify this.