

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: Etude des indications thérapeutiques du Ro 4-8347

Autor: Guéguen, J.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307798>

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>

Etude des indications thérapeutiques du Ro 4-8347

J. GUÉGUEN

Notre travail concernant les indications thérapeutiques du Ro 4-8347 se divise en trois chapitres différents: I. Le déclenchement de l'ovulation. II. Le traitement des oligo-asthénospermies. III. L'inhibition de l'ovulation soit dans un but thérapeutique, soit dans un but anticonceptionnel.

I. Etude du déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347

Les premiers travaux réalisés avec le Ro 4-8347 ont fait penser que ce produit avait peut-être la capacité de déclencher l'ovulation. Peu de produits possèdent actuellement cette propriété. S'il se confirmait que le Ro 4-8347 peut provoquer l'ovulation, nous serions en présence d'un produit particulièrement original.

Tenu compte de ces premiers travaux, nous avons recherché si le Ro 4-8347 était capable de déclencher l'ovulation. Cette étude a été faite chez trois groupes de sujets: 1. des femmes aménorrhéiques, 2. des femmes présentant une spanioménorrhée, 3. des femmes présentant un cycle régulier avec ovulation.

Remarquons au préalable qu'une telle étude nécessite une grande rigueur, à la fois dans la conduite des essais et dans l'interprétation des résultats.

1. Femmes aménorrhéiques: 29 séquences thérapeutiques

Nous avons résumé nos résultats sur le Tableau I. Comme on peut le constater, dans notre série, aux posologies et avec les durées de traitement utilisées, le produit s'est révélé incapable de déclencher l'ovulation: un seul résultat positif pour 29 tentatives. Dans 7 cas, nous avons fait suivre le traitement de Ro 4-8347 d'un traitement de gonadotrophines chorioniques. Dans aucun de ces sept cas, l'ovulation n'a pu être déclenchée. Parfois plusieurs traitements successifs ont été faits chez le même sujet. Ce fut toujours sans succès.

Les Fig. 1 a, b, c et d montrent l'évolution de la courbe thermique et les résultats des dosages du prégnandiol et des œstrogènes dans quatre cas: le seul cas (Fig. 1 a) où le Ro 4-8347 pourrait avoir déclenché l'ovulation; trois cas d'échec du traitement, dont l'un (Fig. 1 d) en dépit de trois tentatives successives à des posologies différentes.

Tableau I
Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347
Administration à des femmes aménorrhéiques

Nature et durée du traitement	Posologie quotidienne	Nombre de cas	Déclenchement d'une ovulation			
			oui	non	dou- teux	non clas- sable
10 jours	20 mg	1	/	1	/	/
	6 mg	10	/	9	/	1
	4 mg	6	/	4	2	/
15 jours	6 mg	1	1	/	/	/
20 jours	6 mg	2	/	2	/	/
	4 mg	1	/	1	/	/
	2 mg	1	/	1	/	/
Ro 4-8347/5j. + Ch*	20 mg	2	/	2	/	/
Ro 4-8347/10j. + Ch	4 mg	5	/	5	/	/
Nombre total des cas		29	1	25	2	1

* Chorioniques.

Ajoutons que les *dosages des œstrogènes* pratiqués 22 fois, soit au début, soit à la fin, soit aussitôt après le traitement n'ont montré d'élévation appréciable que deux fois.

2. Spanioménorrhées (cycles irréguliers, allongés avec ovulation retardée, parfois anovulaires): 39 séquences thérapeutiques

Le but poursuivi ici était d'essayer d'avancer la date de l'ovulation chez des femmes qui présentaient toutes une ovulation retardée et dont quelques-unes avaient même des cycles anovulaires. Nos résultats sont résumés sur le Tableau II. Dans cette série, comme dans celle des aménorrhées, aux posologies et avec les durées de traitement utilisées, le produit s'est révélé incapable de déclencher l'ovulation: un seul cas positif sur 39 tentatives.

Les Fig. 2 a, b, c, d et e montrent l'évolution de la courbe thermique et les résultats des dosages du prégnandiol et des œstrogènes dans 5 cas: le seul cas (Fig. 2a) où le Ro 4-8347 pourrait avoir déclenché l'ovulation; quatre cas d'échec du traitement avec des posologies variées et des durées différentes.

3. Cycles réguliers avec ovulation: 10 séquences thérapeutiques

Le but poursuivi ici était d'essayer de déclencher l'ovulation quelques jours avant la date à laquelle elle se produisait habituellement. Tous nos essais ont été faits en donnant le Ro 4-8347 durant une courte période de 3 jours débutant selon les cas entre le 5^e et le 9^e jour du cycle. Nos résultats

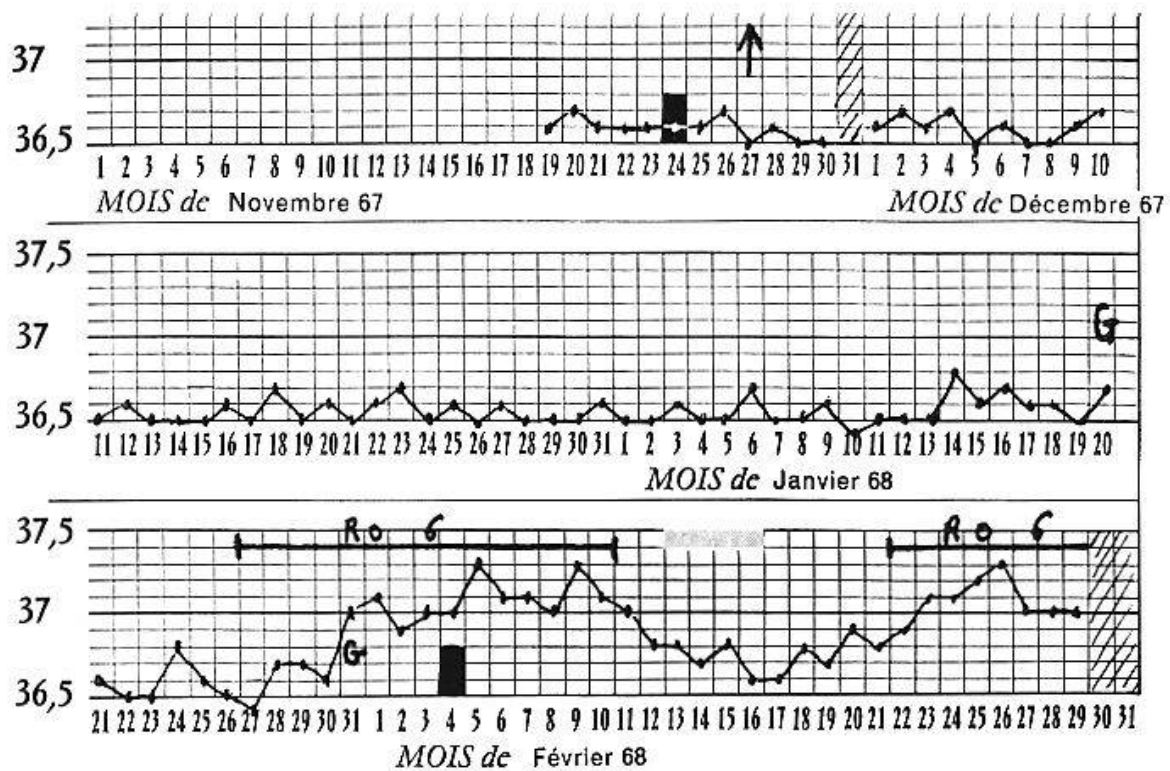


Fig. 1 a. Obs. 55. Femmes aménorrhéiques. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Impression de réussite.

Avant traitement

Pg. = traces

$O_1 + O_2 + O_3 = 10$

Durant traitement Ro 6/21 j.

Pg. = 1,5 mg

$O_1 + O_2 + O_3 = 30$

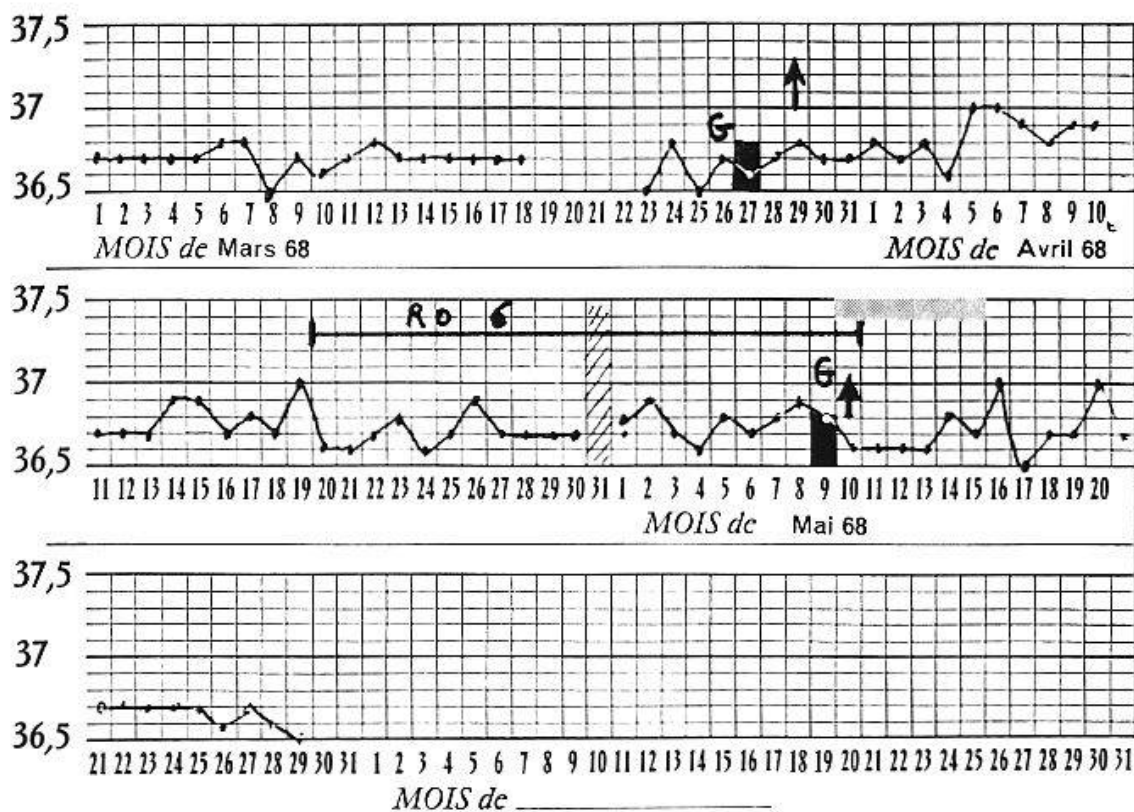


Fig. 1 b. Obs. 52. Femmes aménorrhéiques. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Échec.

Avant traitement

Pg. = traces

Durant traitement Ro 6/21 j.

Pg. = traces

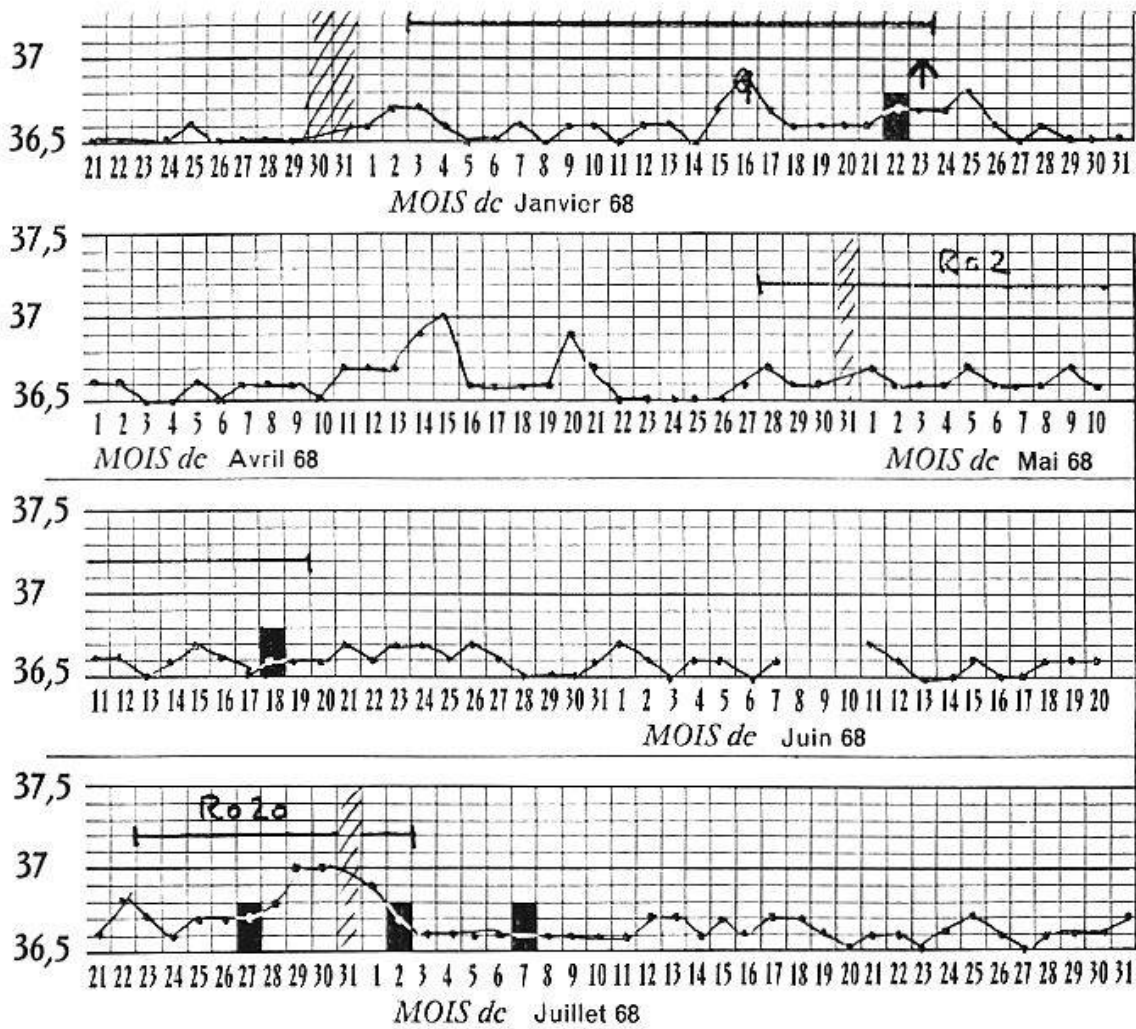


Fig. 1 c. Obs. 23. Femmes aménorrhéiques. Tentatives de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Echee.

Avant traitement	Durant traitement		
	Ro 6/21 j.	Ro 2/21 j.	Ro 20/10 j.
Pg. = traces	Pg. = traces	traces	/
$O_1 + O_2 + O_3 = 10$	$O_1 + O_2 + O_3 = \text{traces}$	10	10

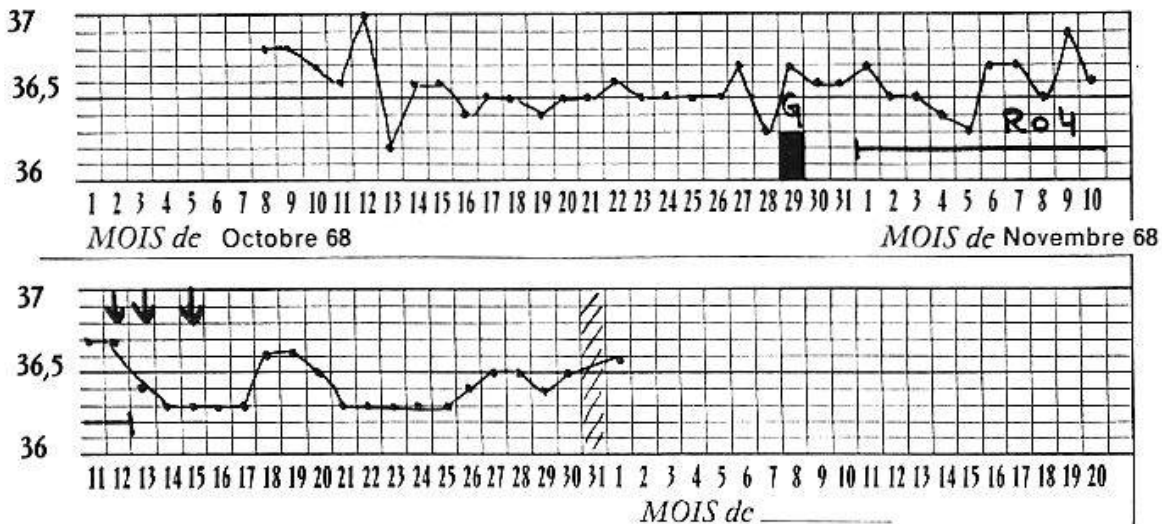


Fig. 1 d. Femmes aménorrhéiques. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Ro 4/12 j. + chorioniques. Echee. - ↓ = 5000 unités de gonadotrophines

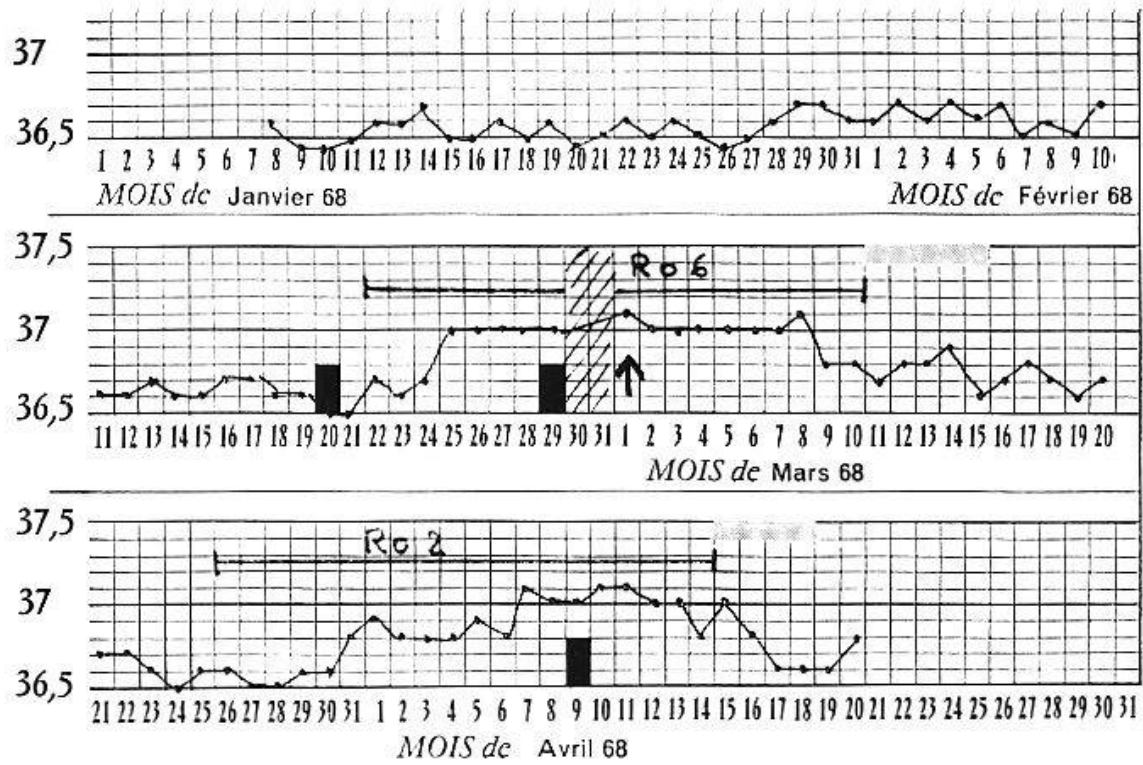


Fig. 2 a. Obs. 14. Spanioménorrhées. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Impression de réussite.

Avant traitement (phase lutéale)	Durant traitement	
	Ro 6/21 j.	Ro 2/21 j.
Pg. = traces	3 mg	1,5 mg
$O_1 + O_2 + O_3 = 25$	35	35

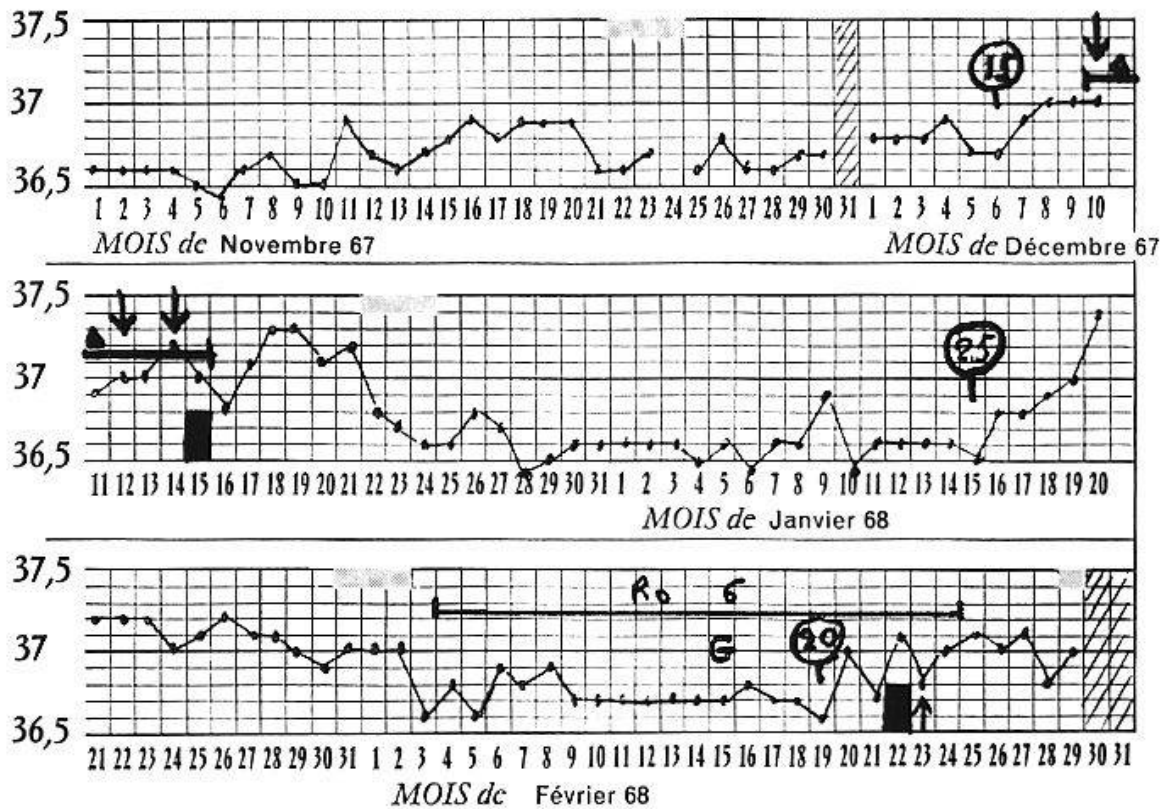


Fig. 2 b. Obs. 4. Spanioménorrhées. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Echec.

Avant traitement (phase lutéale)	Durant traitement Ro 6/21 j.
Pg. = 4 mg	Pg. = 2 mg

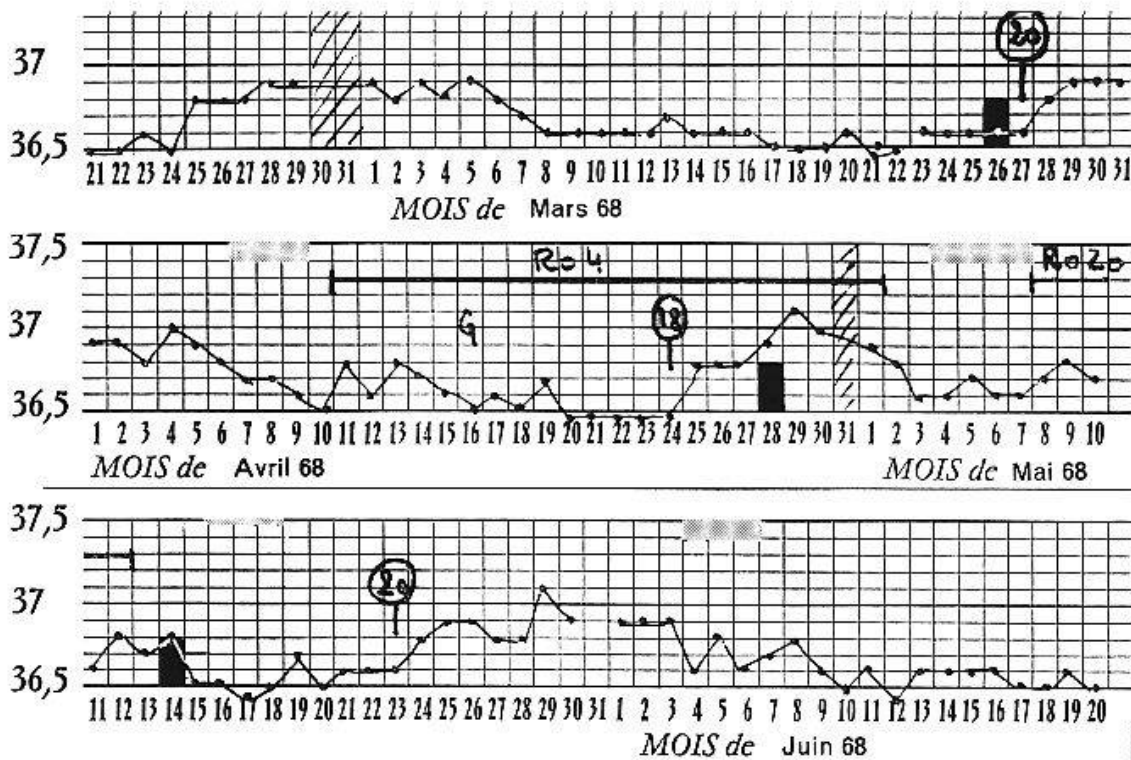


Fig. 2 c. Obs. 47. Spanioménorrhées. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Echec.

Avant traitement (phase lutéale)	Durant traitement	
	Ro 4 (5-25)	Ro 20 (5-9)
Pg. = 2,5 mg	Pg. = 2 mg	/
O ₁ +O ₂ +O ₃ = 30	O ₁ +O ₂ +O ₃ = 65	30

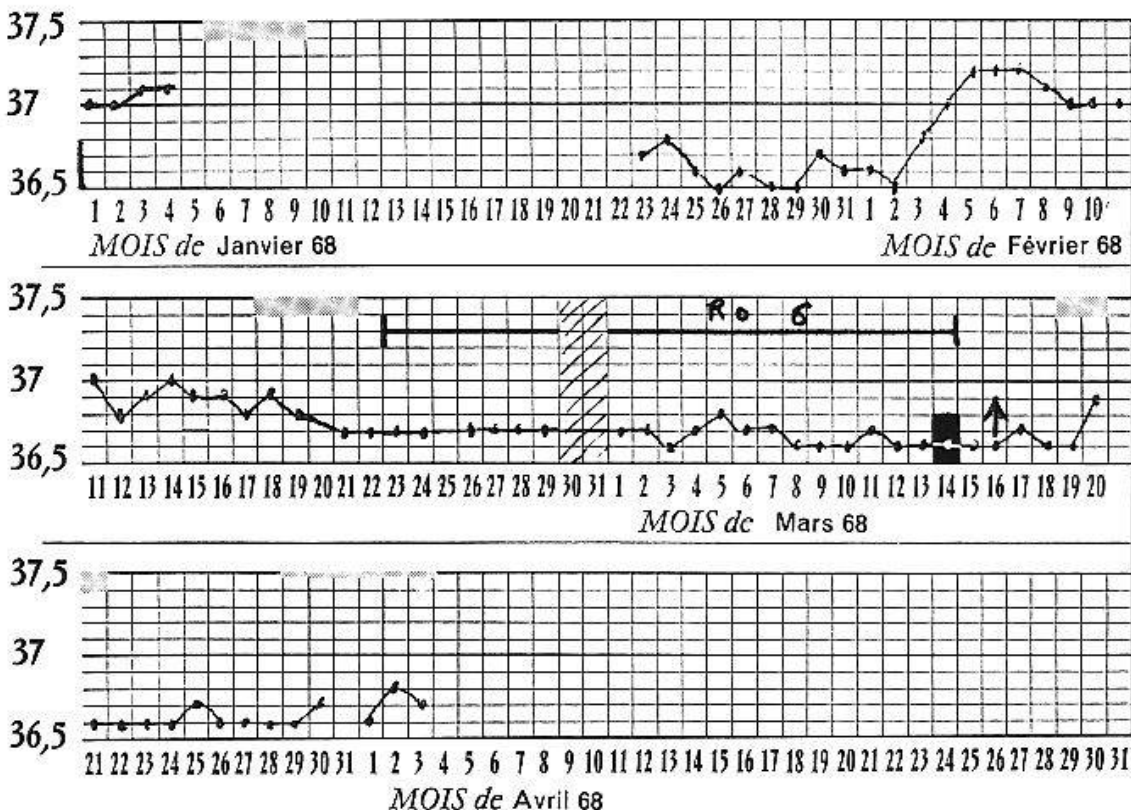


Fig. 2 d. Obs. 33. Spanioménorrhées. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Echec.

Avant traitement (phase lutéale)	Durant traitement Ro 6 (5-25)
Pg. = 8 mg	Pg. = 3,5 mg

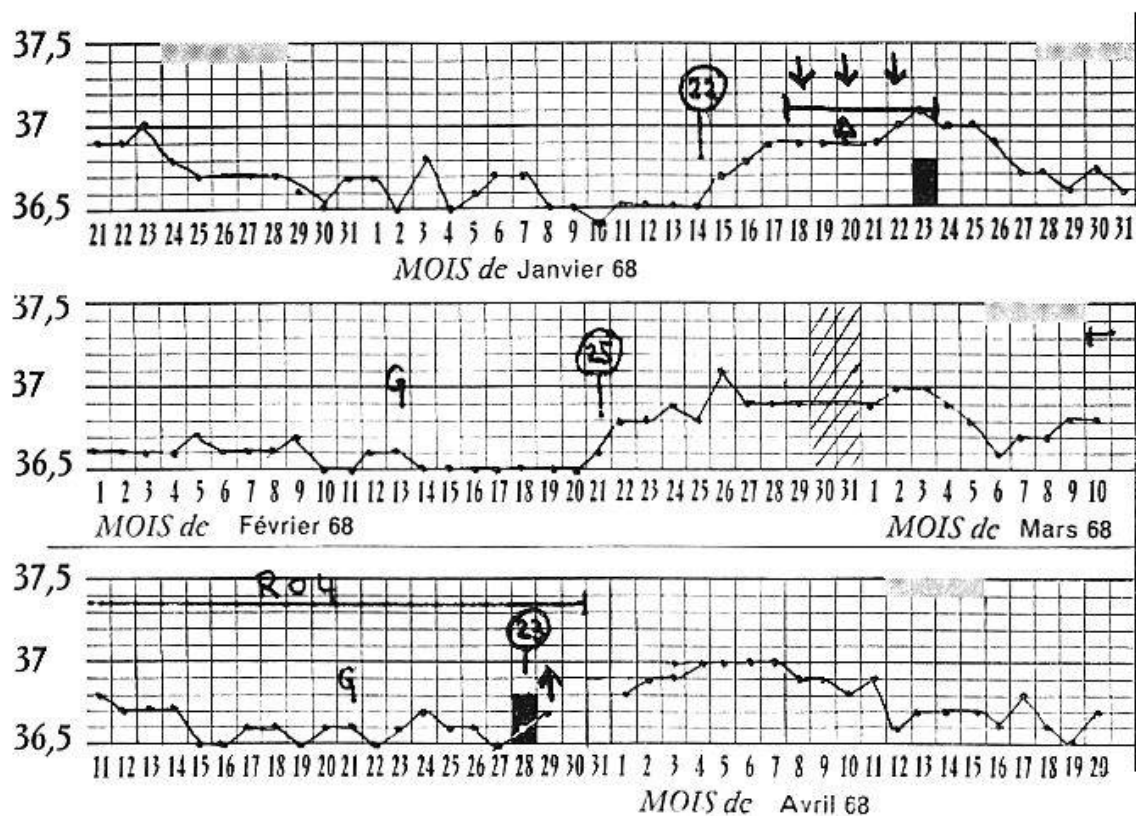


Fig. 2 e. Obs. 25. Spanioménorrhées. Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347. Echec.

Avant traitement (phase lutéale)	Durant traitement Ro 4 (5-25)
Pg. = 2,5 mg	Pg. traces
$O_1 + O_2 + O_3 = 30$	$O_1 + O_2 + O_3 = 30$

sont résumés sur le Tableau III. En aucun cas, le Ro 4-8347 n'a été capable d'avancer la date de l'ovulation.

Les Fig. 3 a, b et c montrent l'évolution de la courbe thermique dans trois cas.

Ajoutons que dans la série de 21 cycles normaux où le Ro 4-8347 fut donné du 5^e au 25^e jour du cycle, à des posologies qui n'ont pas inhibé l'ovulation, en aucun cas le produit n'a avancé la date de l'ovulation. En revanche, il semble l'avoir parfois retardée.

Notre impression au stade actuel de ce travail est donc nettement défavorable.

Le Ro 4-8347 n'aurait déclenché l'ovulation que dans un seul cas sur 29 séquences thérapeutiques dans les aménorrhées. Il n'aurait avancé la date de l'ovulation que dans un seul cas sur 39 séquences thérapeutiques dans les spanioménorrhées, en aucun cas sur 31 séquences thérapeutiques dans les cycles normaux. Dans les aménorrhées, sur 22 dosages des œstrogènes ceux-ci n'ont montré d'élévation appréciable que deux fois.

Cette impression défavorable est confirmée par deux autres faits:

Tableau II
Tentative de déclenchement de l'ovulation par le Ro 4-8347
Administration à des femmes présentant une spanioménorrhée

Nature et durée du traitement	Posologie quotidienne	Nombre de cas	Déclenchement d'une ovulation		
			oui	non	douteux
3 à 5 jours	30 mg	2	/	/	2
	20 mg	3	/	3	/
	6 mg	4	/	4	/
10 jours	20 mg	3	/	2	1
	6 mg	2	/	2	/
	4 mg	3	/	3	/
	2 mg	1	/	1	/
16 jours	8 mg	1	/	1	/
20 jours	6 mg	10	1	7	2
	4 mg	2	/	2	/
	2 mg	5	/	4	1
Ro 4-8347/5j. + Ch*	20 mg	1	/	/	1
Ro 4-8347/10j. + Ch	4 mg	2	/	1	1
Nombre total des cas		39	1	30	8

Tableau III
Cycles normaux. Tentative pour avancer la date de l'ovulation*

Nombre de jours de traitement	Posologie quotidienne	Nombre de cas	Déclenchement d'une ovulation	
			oui	non
3 jours	20 mg	2	/	2
3 jours	6 mg	8	/	8
Total		10	/	10

* Début du traitement: entre le 5^e et le 9^e jour du cycle

1. Nous avons vu que déjà à la posologie quotidienne de 6 mg, le Ro 4-8347, donné du 5^e au 25^e jour du cycle, a bloqué l'ovulation 3 fois sur 7 cas traités. On peut douter qu'un produit qui inhibe l'ovulation chez une femme qui ovule spontanément, soit, à la même posologie, capable de la déclencher chez une femme qui n'ovule pas.

2. Nous avons étudié l'action du Ro 4-8347 sur les stéroïdes testiculaires selon le schéma représenté sur la Fig. 4. Nous avons résumé nos résultats sur le Tableau IV. Sur 28 cas traités nous avons observé un seul cas d'augmentation de A + E; pas un seul cas d'augmentation des œstrogènes.

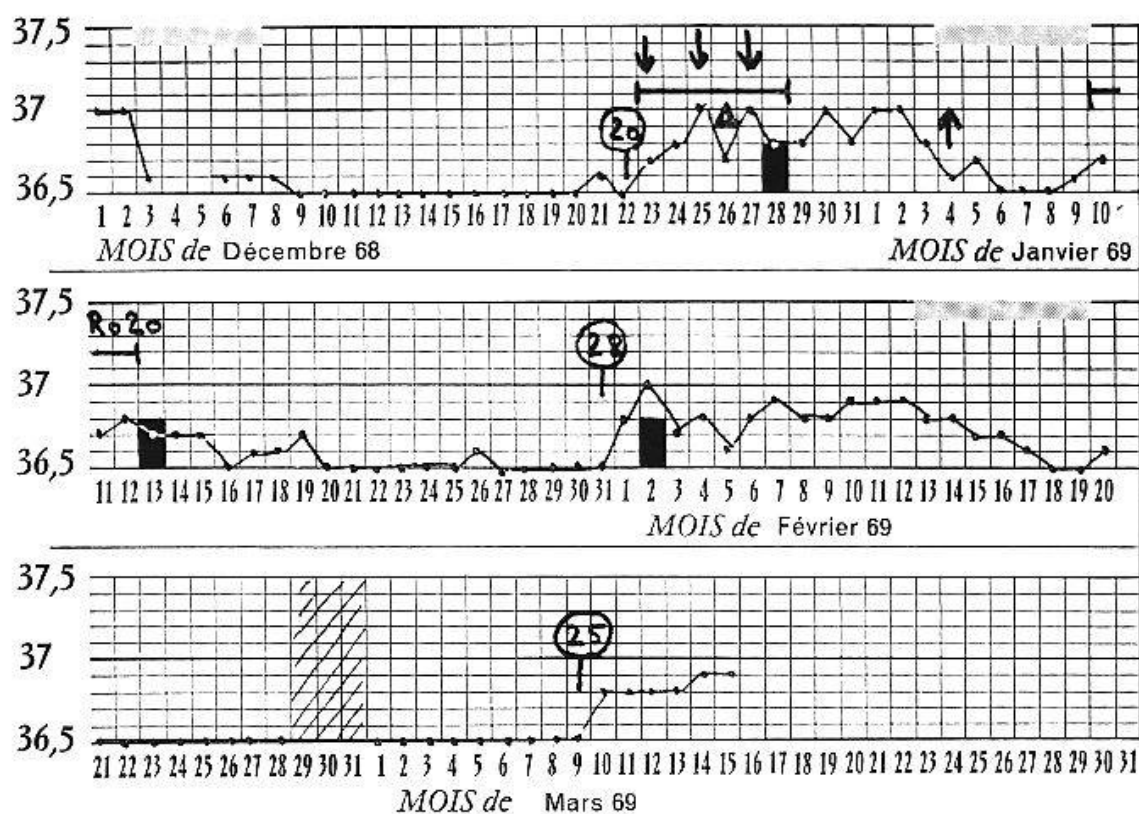


Fig. 3a. Obs. 119. Cycles normaux. Tentative pour avancer la date de l'ovulation. 20 mg de Ro 4-8347 administré durant 3 jours. Echec.

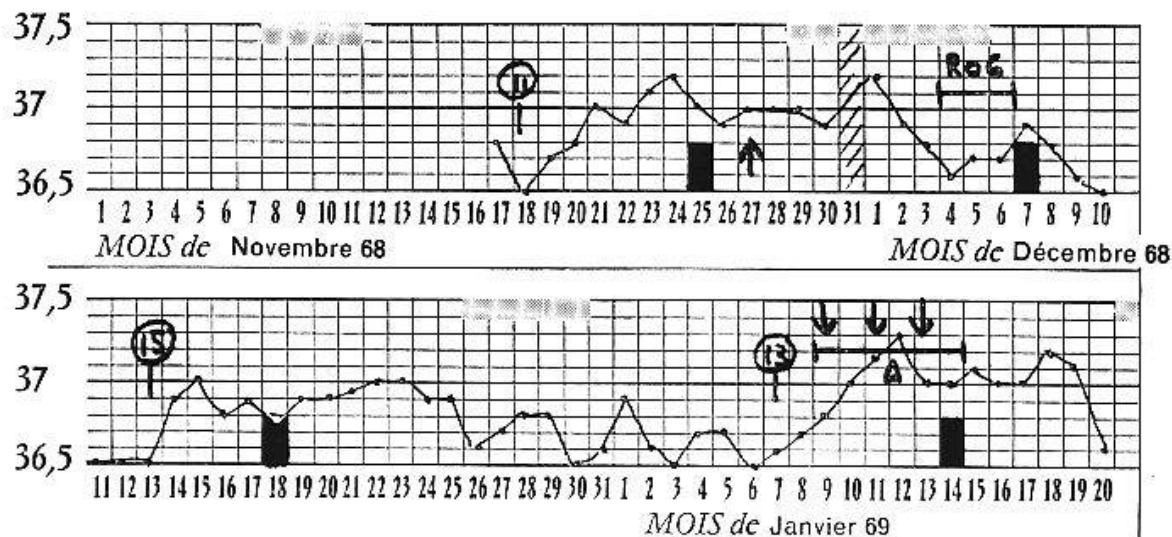


Fig. 3b. Obs. 98. Cycles normaux. Tentative pour avancer la date de l'ovulation. 6 mg de Ro 4-8347 administré durant 3 jours. Echec.

Ces résultats ne sont, évidemment, pas en faveur de propriétés stimulantes du Ro 4-8347, tout au moins sur LH.

Malgré cet ensemble de résultats défavorables, nous hésitons, néanmoins, à conclure que le Ro 4-8347 est incapable de stimuler soit l'ovulation, soit la sécrétion ovarienne.

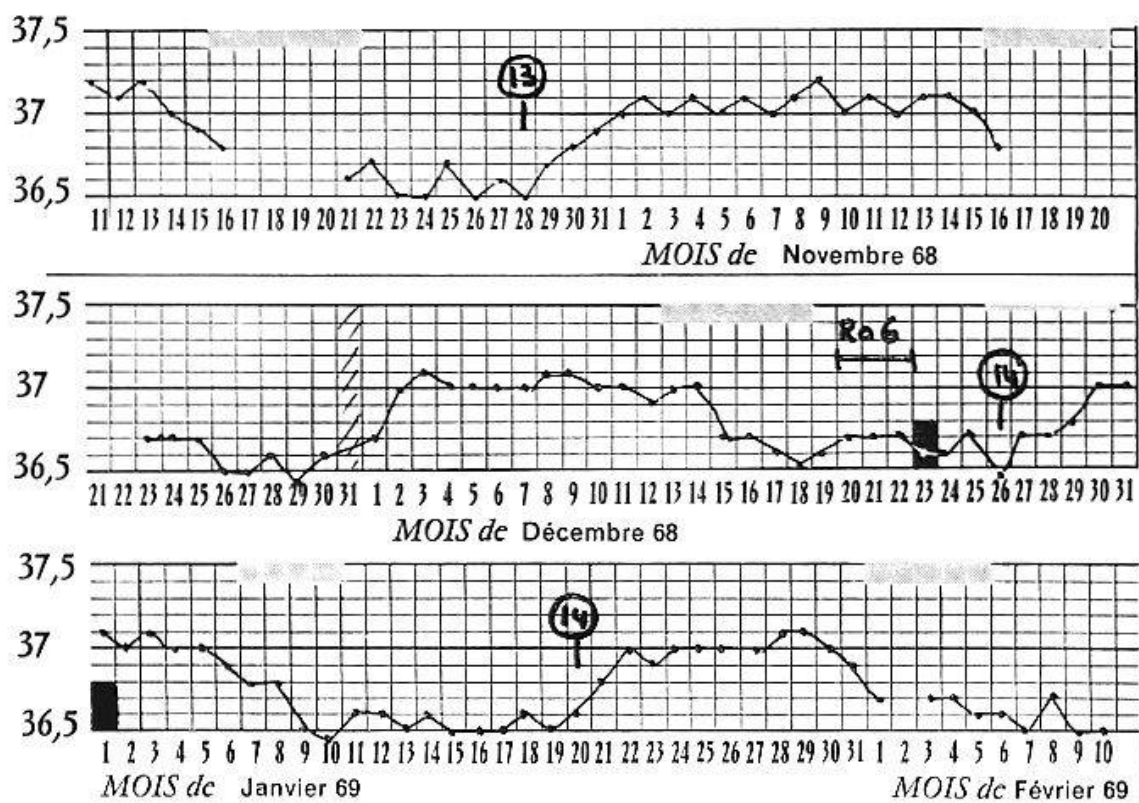


Fig. 3c. Obs. 114. Cycles normaux. Tentative pour avancer la date de l'ovulation. 6 mg de Ro 4-8347 administré durant 3 jours. Echec.

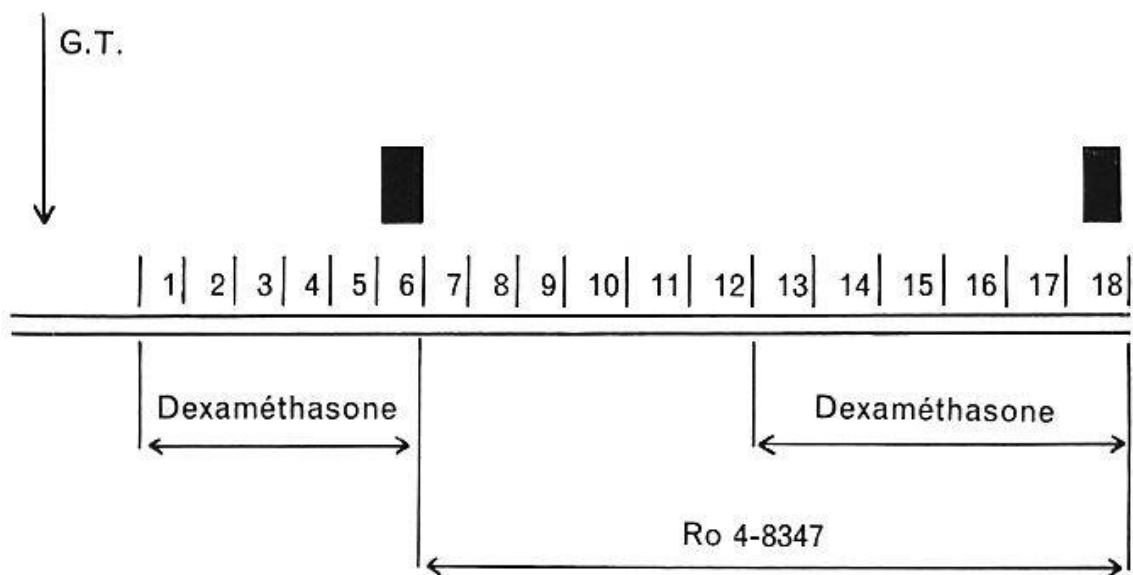


Fig. 4. Etude de l'action du Ro 4-8347 sur les stéroïdes urinaires d'origine testiculaire. ■ = Dosage des stéroïdes, G. T. = Dosage des gonadotrophines totales.

Tableau IV

Administration du Ro 4-8347 à l'homme. Action sur l'élimination urinaire de l'androstérone + étiocolanolone et des œstrogènes ($O_1+O_2+O_3$)

Méthode: Comparaison entre les dosages réalisés *avant* puis *durant* l'administration du Ro 4-8347, conformément au schéma de la Fig. 4.

Répartition des cas selon la posologie			
Avec 2 mg	6 cas	Avec 20 mg	5 cas
4 mg	5 cas	30 mg	6 cas
6 mg	3 cas	40 mg	1 cas
8 mg	2 cas	Cas traités	28 cas

Action sur A + E:	Taux stables	15 cas
	Diminution	11 cas
	Augmentation	1 cas
	Dosage non fait	1 cas
Action sur $O_1+O_2+O_3$:	Diminution	1 cas
	Taux stable	27 cas

Nous devons, en effet, faire remarquer: 1. que le nombre d'aménorrhées que nous avons étudié est restreint, 2. que des résultats favorables seraient peut-être obtenus soit par des traitements plus courts (3 à 5 jours), suffisants pour stimuler, mais trop courts pour inhiber LH, soit par des traitements combinés comportant d'abord l'administration du Ro 4-8347, puis aussitôt après l'injection de gonadotrophines chorioniques. Le Ro 4-8347 serait supposé stimuler FSH, tandis que les chorioniques agiraient ensuite sur un follicule préparé par cette sécrétion de FSH.

La persistance de la sécrétion des œstrogènes et même l'augmentation assez fréquente que nous avons notée en administrant 20 mg par jour de Ro 4-8347 du 5e au 25e jour du cycle plaide en faveur de tels essais.

Notons toutefois que dans les 7 cas d'aménorrhée où un traitement combiné de Ro 4-8347 avec les chorioniques a été essayé, nos tentatives de déclenchement de l'ovulation ont toutes échoué.

II. Le traitement des oligo-asthénospermies

Action du Ro 4-8347 sur le spermogramme

Nous avons administré le Ro 4-8347 durant 4 mois, à des posologies variées, à des hommes présentant diverses anomalies de leur spermogramme, le plus souvent des oligo-asthénospermies.

Nous avons actuellement 21 cas: 11 ont terminé leur traitement, 10 sont en cours de traitement dont 2 à leur seconde cure. En aucun cas nous n'avons constaté d'amélioration. Il nous paraît prématuré de conclure.

III. Inhibition de l'ovulation, soit dans un but thérapeutique, soit dans un but anticonceptionnel

1. Action du Ro 4-8347 sur l'ovulation

On peut la déduire de l'examen des courbes thermiques et de l'action du produit sur l'excrétion du prégnandiol (voir p. 428).

Aux faibles posologies (2-4 mg par jour) le produit n'empêche pas l'ovulation qui, en général, survient à sa date habituelle. Il n'a jamais provoqué une ovulation plus précoce. A partir de la posologie de 20 mg par jour, le Ro 4-8347 inhibe l'ovulation. Aux posologies de 6 et 10 mg, le produit tantôt inhibe l'ovulation, tantôt ne l'inhibe pas.

La dose limite qui inhibe régulièrement l'ovulation mérite d'être précisée. Il est probable qu'elle se situe entre 15 et 25 mg.

2. Incidents cliniques, fréquence des métrorragies

Nul signes cliniques notables d'intolérance n'ont été observés, exception faite des métrorragies, mais nous avons seulement enregistré *5 cas de métrorragies pour 60 cycles traités* et tous ces cas ont été constatés avec les faibles posologies (1 cas avec 6 mg et 4 cas avec 2 mg). Aucun cas n'a été observé aux posologies qui inhibent l'ovulation.

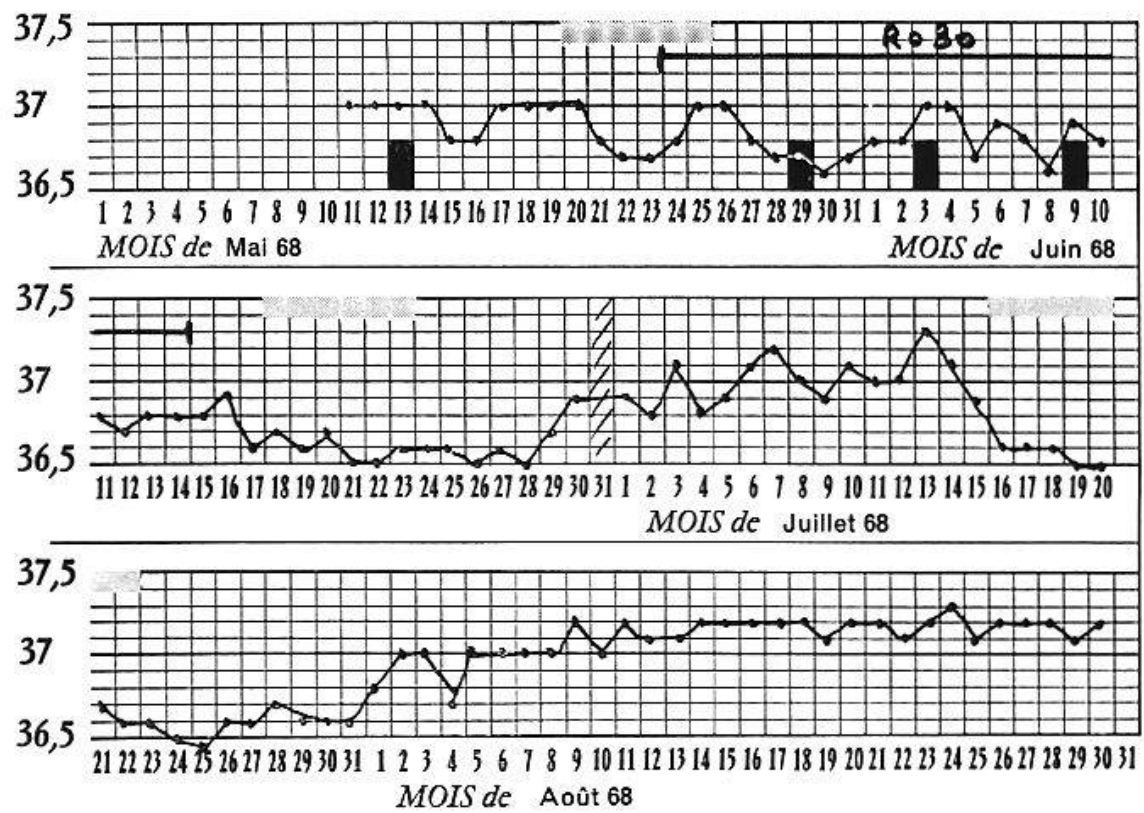
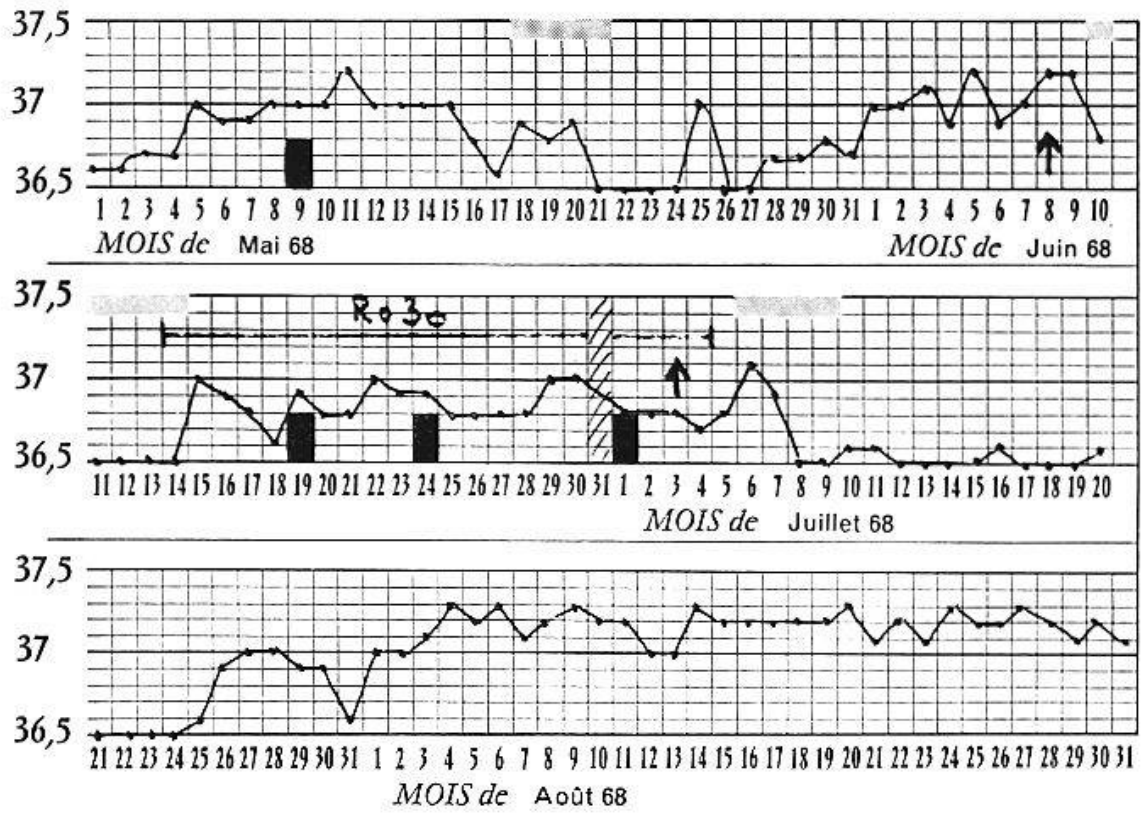
Ces faits nous paraissent particulièrement importants. Ils s'expliquent, peut-être, par le caractère apparemment œstro-progestatif qui aurait été trouvé au Ro 4-8347 lors des biopsies d'endomètre faites chez les femmes aménorrhéiques.

Ce problème des métrorragies mériterait d'être étudié sur un nombre plus important de cycles. Il conviendrait également de voir ce qui se passe lorsque le traitement est continué durant plusieurs cycles consécutifs. Nous étudions actuellement ce problème.

Si la rareté des métrorragies se confirmait, le Ro 4-8347 posséderait un important avantage par rapport aux autres progestatifs. On sait, en effet, que les progestatifs administrés seuls entraînent avec une grande fréquence des métrorragies. Ces métrorragies sont l'une des raisons pour lesquelles un œstrogène est presque toujours associé aux progestatifs lors des blocages prolongés de l'ovulation, soit dans un but thérapeutique, soit dans un but anticonceptionnel.

On sait, d'autre part, les nombreux reproches qui ont été faits aux œstrogènes (nausées, prise de poids, phlébites, etc.).

Aussi s'il se confirmait que le Ro 4-8347 ne détermine qu'exceptionnellement des métrorragies, il supplanterait tous les autres produits actuellement utilisés pour réaliser le blocage de l'ovulation, car la possibilité d'inhiber l'ovulation sans provoquer de métrorragies en donnant le Ro 4-8347 seul ou associé à de très faibles doses d'œstrogènes apporterait sans aucun doute *un important progrès aux méthodes de blocage de l'ovulation*. Son indication majeure serait alors celle d'un inhibiteur de l'ovulation donné, soit dans un but anticonceptionnel, soit à titre thérapeutique. *La fréquence des indications*



de ce procédé est sans commune mesure avec celle que trouverait le Ro 4-8347 comme inducteur de l'ovulation, ce qui avait été le point de départ des travaux concernant ce produit.

On sait, en effet, que les indications du blocage de l'ovulation sont très nombreuses. Outre l'anticonception, elles englobent tous les troubles prémenstruels, les oligoménorrhées, certaines spanioménorrhées, les ovarites polykystiques, etc. Dans le cas du Ro 4-8347, nous avons vu qu'on peut y inclure également les hyperandrogénies ovariennes.

Toutefois, nous devons insister sur l'aspect hypothétique de ces perspectives. Une étude portant sur un nombre important de femmes traitées par le Ro 4-8347 seul ou associé à de faibles doses d'œstrogènes, durant de nombreux cycles consécutifs est nécessaire avant de conclure.

Grossesse après traitement par le Ro 4-8347

L'existence de 13 grossesses (dont 10 chez des femmes présentant des cycles normaux) survenant au cours de l'un des 3 cycles suivant le traitement par le Ro 4-8347 mérite d'être soulignée. Les Fig. 5 a et b montrent l'évolution de la courbe thermique dans deux de ces cas. Nous nous garderons de tirer des conclusions d'un si petit nombre de cas.

Conclusions

Les faits les plus notables de notre étude sont les suivants:

1. Lors des tentatives de déclenchement de l'ovulation (29 tentatives dans les aménorrhées, 39 dans les spanioménorrhées, 31 dans les cycles normaux), le Ro 4-8347 a toujours échoué, sauf dans deux cas pour lesquels le rôle du Ro 4-8347 semble donc discutable.

Peut-être d'autres posologies ou d'autres schémas thérapeutiques, en particulier un schéma combinant l'administration de Ro 4-8347 et de gonadotrophines chorioniques donnerait-il des résultats différents, mais ceci nous paraît douteux.

2. Dans la série que nous avons étudiée, le Ro 4-8347 donné seul sans œstrogènes du 5^e au 25^e jour du cycle à des femmes normalement réglées, n'a que très exceptionnellement provoqué des métrorragies. Si ce fait se confirme, le Ro 4-8347 supplanterait les autres produits actuellement utilisés pour réaliser le blocage de l'ovulation, car il permettrait de réaliser cette inhibition sans association d'œstrogènes ou associé à de très faibles doses d'œstrogènes. Le Ro 4-8347 trouverait ici son indication majeure, car la fréquence des indications du blocage de l'ovulation est sans commune mesure avec celle que trouverait le Ro 4-8347 comme inducteur de l'ovulation.

3. Treize grossesses ont été notées chez des femmes stériles au cours de l'un des trois cycles qui suivirent l'administration du Ro 4-8347, donné du 5^e au 25^e jour du cycle.

Adresse de l'auteur: Dr Jean Guéguen, 10, rue Raynouard, Paris XVII^e/France.

Discussion

J. FÉRIN: This is not a question but a remark. I have been very impressed by the fact that you have not observed a breakthrough bleeding. If you give e.g. lynestrenol 5 mg daily continuously without estrogens, you will observe during the first cycle of treatment approximately 75% breakthrough bleeding. So, there is a great difference between the two compounds.

J. GUÉGUEN: J'ai moi-même été très frappé par cette absence de métrorragies, car avec d'autres progestatifs noréthindrone, chlormadinone, j'avais observé des métrorragies avec une fréquence qui se situait entre 35% et 65% des cas, selon la posologie. Je pense qu'il serait intéressant de poursuivre l'étude de ce produit en le donnant durant plusieurs cycles consécutifs. Jusqu'ici, je ne l'ai donné que durant un seul cycle. Si nous répétons le traitement plusieurs cycles consécutifs, nous verrons peut-être apparaître des métrorragies qui n'existaient pas lors du premier cycle du traitement.

O. STAMM: Ne croyez-vous pas qu'il faille prolonger les traitements au-delà d'un mois pour pouvoir se prononcer sur l'éventuel effet de stimulation de l'ovulation? En soignant des aménorrhées de longue durée, nous avons parfois obtenu aucun effet dans les premiers 10 jours du traitement. Par contre, en le répétant, l'ovulation a le plus souvent pu être déclenchée au cours du 2^e ou du 3^e mois du traitement.

J. GUÉGUEN: Je crois que vous avez tout à fait raison. En ce qui me concerne dans les cas que je vous ai présentés, certains sujets ont été traités avec plusieurs séquences thérapeutiques. - Je vous ai d'ailleurs montré une observation avec trois séquences thérapeutiques sans succès. Néanmoins, même si je n'avais fait qu'un seul cycle de traitement, 28 échecs me paraissent beaucoup, même si l'on admet qu'il faudrait répéter le traitement plusieurs cycles consécutifs pour obtenir un résultat positif. Je me demande si les échecs que j'ai enregistrés ne sont pas plutôt en relation avec un problème de schéma thérapeutique, de posologie, de durée de traitement, d'association peut-être avec un autre produit.

B. LUNENFELD: How many amenorrhoeic patients whom you failed to get to ovulate here eventually ovulated with another treatment and became pregnant?

J. GUÉGUEN: Malheureusement, nous n'avons pas pu faire de traitement avec du clomiphène, mais nous espérons pouvoir leur en donner. Ce que je peux vous indiquer, c'est qu'un autre expérimentateur à Paris, le Prof. MAUVAIS-JARVIS que vous connaissez certainement, a traité sept ou huit cas successivement avec le Ro 4-8347, puis le clomiphène. Chez les sujets chez qui le clomiphène a provoqué une ovulation il n'a jamais obtenu d'ovulation avec le Ro 4-8347.