

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

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 25 (1969)

Artikel: Etude du Ro 4-8347 administré du 5e au 25e jour du cycle à des femmes présentant des cycles régulières avec ovulation

Autor: Guéguen, J.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307785>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. 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. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

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. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

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. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 03.04.2026

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

Etude du Ro 4-8347 administré du 5e au 25e jour du cycle à des femmes présentant des cycles réguliers avec ovulation

J. GUÉGUEN

Nous nous bornerons à faire la synthèse des principaux résultats de ce travail.

Nous passerons donc sur les caractéristiques des sujets chez lesquels le produit fut étudié. Nous passerons également sur les méthodes utilisées, tant au point de vue clinique que biologique.

1. Etude des modifications de l'élimination urinaire du prégnandiol et des œstrogènes

Notre étude concerne 59 cycles, la posologie a varié de 2 à 60 mg par jour. Les dosages ont tous été faits soit au milieu du plateau hyperthermique lutéal, soit vers le 21-22e jour du cycle.

A. Modifications du prégnandiol

Nous les avons schématisées sur la Fig. 1. On constate:

1. Qu'à partir de 20 mg et au-dessus *nous ne retrouvons jamais de prégnandiol* dans les urines, sauf un cas à 20 mg pour lequel le taux du prégnandiol est d'ailleurs très bas.

2. Qu'aux posologies de 2 et 4 mg *nous retrouvons toujours du prégnandiol* dans les urines et que son taux est stable par rapport à celui du cycle témoin.

3. Qu'aux posologies de 6 et 10 mg, *les taux du prégnandiol varient*. Ils sont soit stables, soit en baisse, soit nuls.

B. Modifications des œstrogènes (œstriol + œstrone + œstradiol)

Nous les avons schématisées sur la Fig. 2. *Elles ne sont pas parallèles à celles enregistrées pour le prégnandiol.*

Avec 2, 4, 6 et 10 mg les taux des œstrogènes sont, en général, *stables* (14 cas sur 25) ou en hausse (8 cas sur 25); la baisse n'est constatée que 3 fois.

Avec 20 mg, sur 11 cas, les œstrogènes sont en hausse 6 fois et stables 5 fois. Aucun cas de diminution n'est enregistré.

Avec 30 mg, la tendance s'inverse: sur 13 cas on enregistre 10 baisses, 2 augmentations, 1 cas stable.

Avec 60 mg, la baisse est notée 6 fois sur 8, les deux autres cas sont stables.

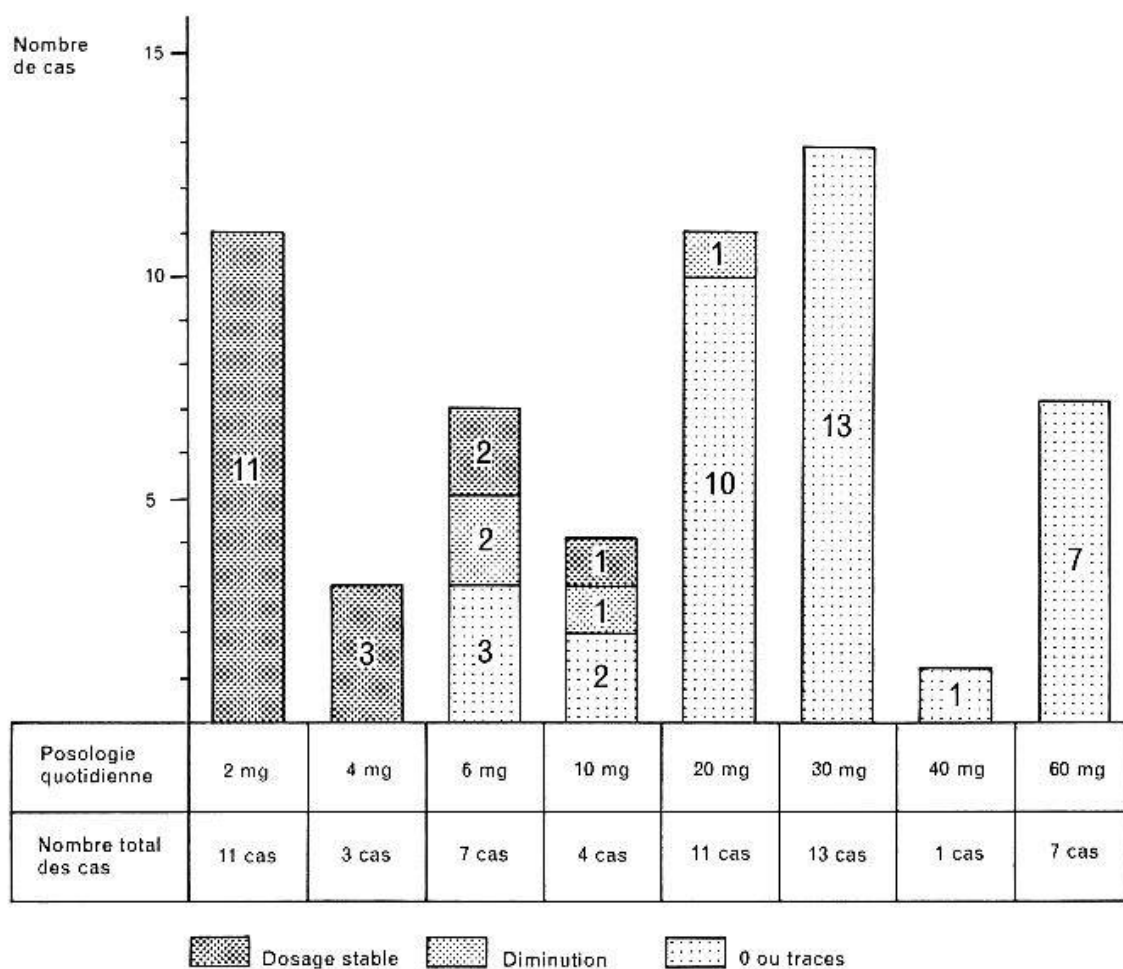


Fig. 1. Administration du Ro 4-8347 du 5e au 25e jour du cycle chez des femmes présentant des cycles normaux. Etude des modifications de l'élimination urinaire du prégnandiol.

Il existe donc une dissociation entre l'action du Ro 4-8347 sur le prégnandiol et sur les œstrogènes.

On la constate déjà avec 6 mg (Fig. 3). A cette posologie, dans la plupart des cas, les œstrogènes sont stables ou augmentés; au contraire dans la majorité des cas, les taux du prégnandiol sont nuls ou notablement diminués.

Mais cette dissociation est surtout frappante à 20 mg: alors que dans la totalité des cas sauf un le prégnandiol a disparu des urines, dans plus de la moitié des cas le taux des œstrogènes augmente et dans les autres cas il reste stable.

A partir de 30 mg, la tendance à la hausse des œstrogènes s'inverse et la dissociation avec le prégnandiol cesse. Dans la presque totalité des cas, le Ro 4-8347 provoque la chute simultanée des œstrogènes et du prégnandiol.

Nous avons réuni sur la Fig. 4 quatre observations qui résument l'action du Ro 4-8347 sur le prégnandiol et les œstrogènes. On constate: 1. A la posologie de 2 mg, l'absence de modifications des taux du prégnandiol et des œstrogènes. 2. A la posologie de 20 mg, l'effondrement du prégnandiol contrastant avec l'élévation du taux des œstrogènes. 3. Aux posologies de 30 et 60 mg, l'effondrement simultané du prégnandiol et des œstrogènes.

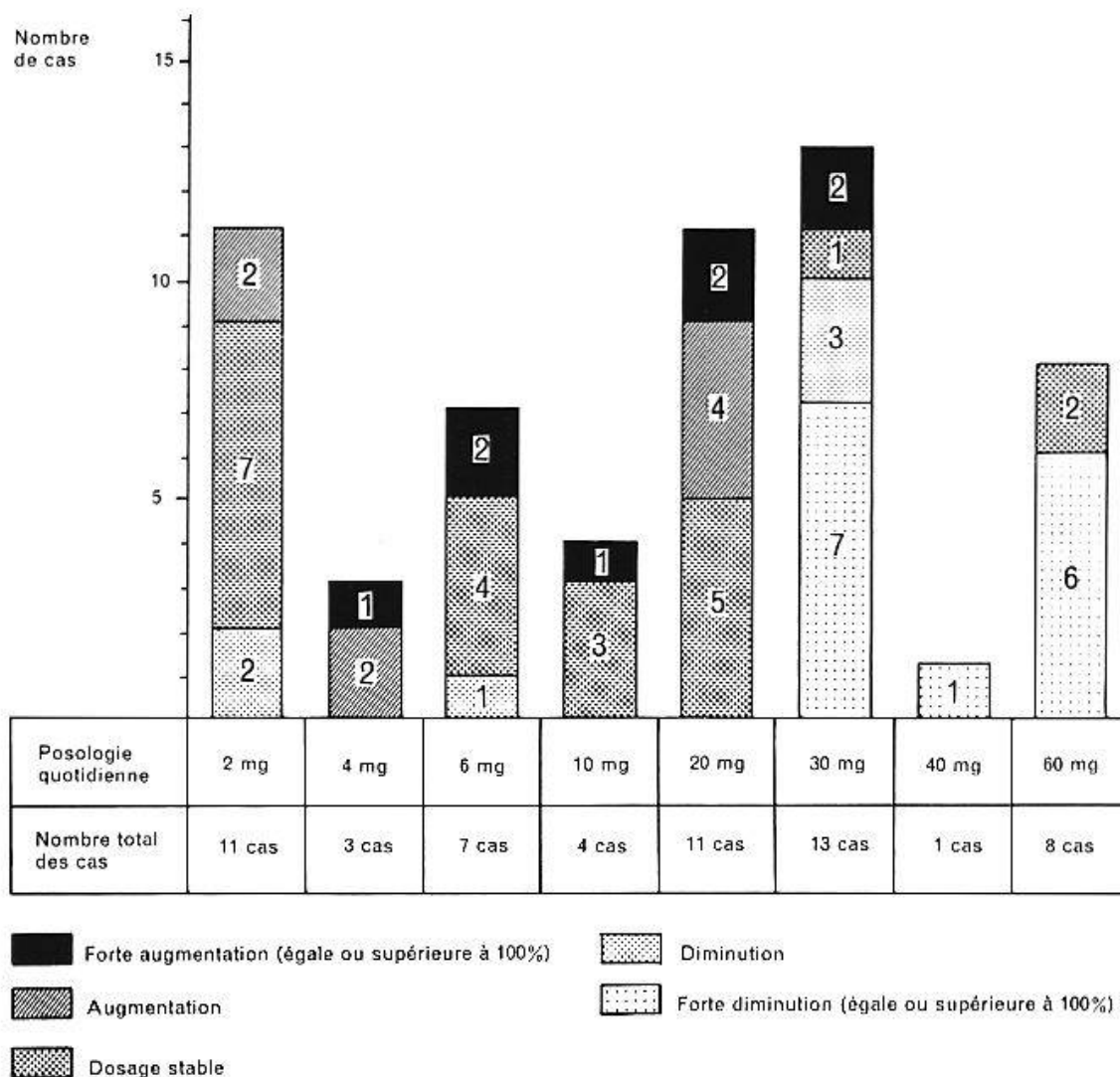


Fig. 2. Administration du Ro 4-8347 du 5^e au 25^e jour du cycle chez des femmes présentant des cycles normaux. Etude des modifications de l'élimination urinaire des œstrogènes (œstriol + œstrone + œstradiol).

2. Etude du mode d'action du Ro 4-8347

1. *L'action du Ro 4-8347 diffère selon la posologie.* – Sans préjuger du point d'impact central ou périphérique du produit, les résultats précédents montrent que l'action du Ro 4-8347 diffère selon la posologie utilisée.

A 20 mg, le produit inhibe la sécrétion, la libération ou l'action de LH (disparition du prégnandiol): n'inhibe pas ou même stimule légèrement la sécrétion des œstrogènes soit directement, soit indirectement par stimulation de FSH.

A 30 mg, le produit inhibe LH (disparition du prégnandiol) et le plus souvent inhibe également FSH (disparition ou diminution importante des œstrogènes). Toutefois, l'inhibition de FSH n'est pas constante et ne semble pas toujours complète: dans certains cas, il persiste une quantité appréciable d'œstrogènes dans les urines.

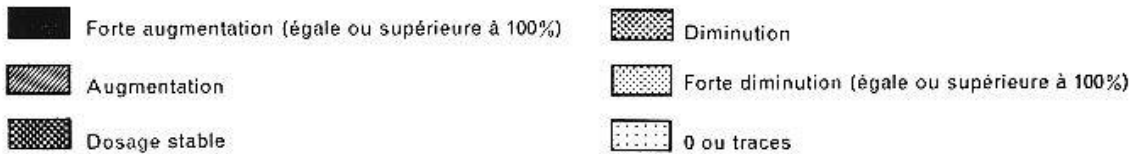
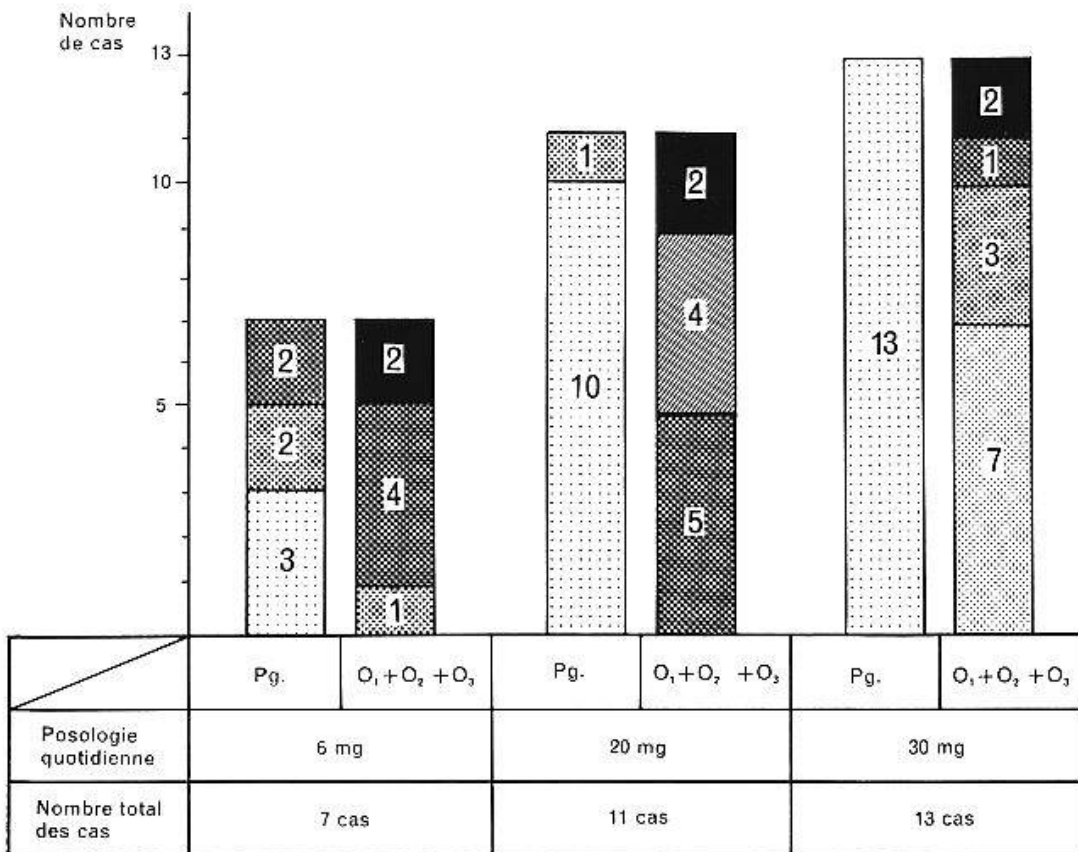


Fig. 3. Administration du Ro 4-8347 du 5e au 25e jour du cycle chez des femmes présentant des cycles normaux. Comparaison entre les modifications des éliminations urinaires du prégnandiol et des œstrogènes (œstriol+œstrone+œstradiol).

A 60 mg (et peut-être à 40 mg) le produit inhibe à la fois LH et FSH. A cette posologie, l'inhibition de FSH semble presque constante et plus complète qu'avec 30 mg.

Aux faibles posologies (2 et 4 mg) le produit est dépourvu d'action inhibitrice sur LH et FSH.

2. Il est probable que c'est en empêchant la sécrétion ou la libération de LH que le Ro 4-8347 inhibe l'ovulation. — Pour tenter d'élucider le point d'impact central ou périphérique du Ro 4-8347, nous avons pratiqué avec ce produit ce que nous avons appelé le «test d'inhibition-induction de l'ovulation»¹. Le schéma de ce test est résumé sur la Fig. 5. Nos résultats sont résumés sur le Tableau I.

¹ J. GUÉGUEN: Le «test d'inhibition-induction de l'ovulation». Son application à l'étude de l'éthinyl-œstradiol, de la chlormadinone et de la noréthindrone. Gynéc. et Obstét. 64, 5, 627-650 (1965).

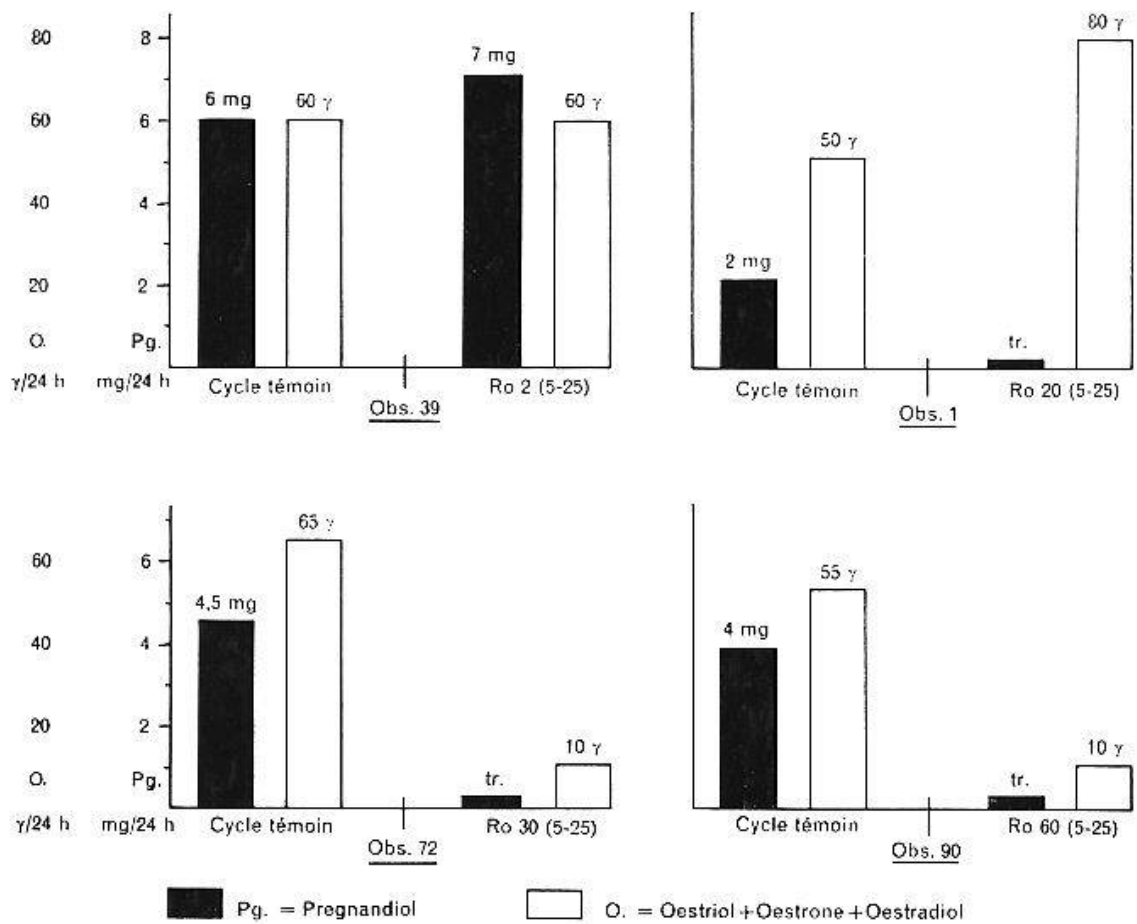


Fig. 4. Cycles normaux. Ro 4-8347 administré du 5^e au 25^e jour du cycle. Dosage du prégnandiol et des œstrogènes.

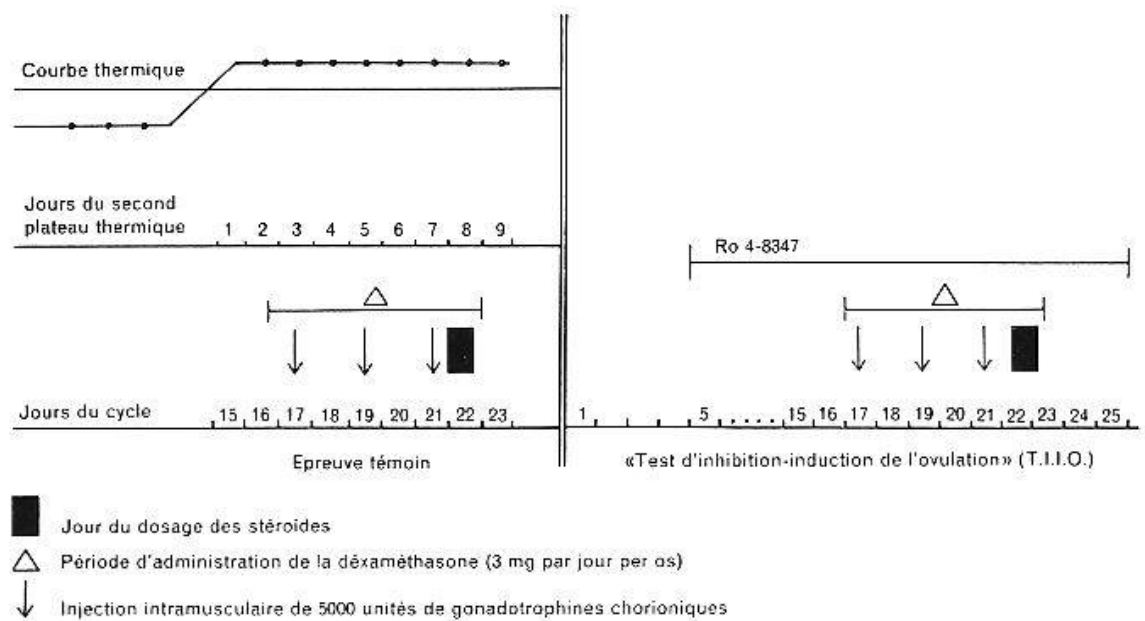


Fig. 5. Représentation schématique du «test d'inhibition-induction de l'ovulation» pratiqué avec le Ro 4-8347.

Tableau I

«Test d'inhibition-induction de l'ovulation» avec le Ro 4-8347. Tentative de déclenchement de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques chez des femmes présentant des cycles normaux et recevant du Ro 4-8347 du 5e au 25e jour du cycle

Posologie et chronologie du traitement	Nombre de cas	Déclenchement d'une ovulation (taux notable du prégnandiol dans les urines)	
		non	oui
Ro 60 (5-25) + Ch Δ *	5	5	/
Ro 40 (5-25) + Ch Δ	1	1	/
Ro 30 (5-25) + Ch Δ	4	1**	3
Total	10		

* Ro 60 (5-25) + Ch Δ signifie administration combinée de Ro 4-8347, dexaméthasone et gonadotrophines chorioniques, conformément au schéma de la Fig. 5, la posologie quotidienne du Ro 4-8347 étant ici de 60 mg.

** Pas de prégnandiol dans les urines, mais on peut se demander s'il n'en n'aurait pas été trouvé avec un dosage fait quelques jours plus tard.

Actuellement nos cas sont trop peu nombreux pour permettre de conclure. On peut toutefois, dès maintenant, constater qu'à la posologie de 30 mg, qui inhibe régulièrement l'ovulation et provoque constamment la disparition du prégnandiol dans les urines, les gonadotrophines chorioniques ont déclenché dans 3 cas sur 4 la réapparition du prégnandiol dans les urines, c'est-à-dire une ovulation.

Ceci permet de penser qu'à ces posologies, l'action inhibitrice du Ro 4-8347 est centrale et non périphérique, sinon elle eut empêché l'action des gonadotrophines chorioniques sur l'ovaire.

En revanche, à la posologie de 60 mg, l'ovaire ne répond pas à l'administration de gonadotrophines chorioniques. Dans aucun des 5 cas où fut pratiqué le test, il n'a été retrouvé du prégnandiol dans les urines.

Ceci confirme l'idée qu'à ces posologies élevées le Ro 4-8347 possède non seulement une action anti-LH, mais aussi anti-FSH. La croissance du follicule n'a pas lieu par suite de l'absence de sécrétion ou de libération de FSH inhibé par les posologies élevées de Ro 4-8347. En conséquence, les gonadotrophines chorioniques restent évidemment sans action sur un follicule non préparé.

Nous avons résumé sur la Fig. 6 quatre observations qui montrent l'action différente des gonadotrophines chorioniques selon que la posologie du Ro 4-8347 est de 60 mg ou 30 mg.

Avec 60 mg de Ro 4-8347 les gonadotrophines chorioniques sont incapables de provoquer l'augmentation ni du prégnandiol ni des œstrogènes (obs. 101 et 123).

Tableau II

Etude de l'action du Ro 4-8347 sur les hyperandrogénies ovariennes ($A + E^* \geq 3$ mg). Comparaison entre les dosages au cours d'un test de stimulation par les chorioniques avec freinage par la dexaméthasone (cycle témoin, avant Ro 4-8347) et les dosages au cours d'un «test d'inhibition-induction» pratiqué avec le Ro 4-8347

Posologie et chronologie du traitement	Nombre de cas	Taux moyen de $A + E$	
		Avant Ro 4-8347	Pendant Ro 4-8347
Ro 60 (5-25) + Ch Δ^{**}	4	4,4	1,5
Ro 30 (5-25) + Ch Δ	5	4,5	2,5
Total	9		

* $A + E =$ Androstérone + Etiocholanolone.

** Ro 60 (5-25) + Ch Δ signifie administration combinée de Ro 4-8347, dexaméthasone et gonadotrophines chorioniques, conformément au schéma de la Fig. 5, la posologie quotidienne du Ro 4-8347 étant ici de 60 mg.

En revanche, avec 30 mg de Ro 4-8347, les gonadotrophines chorioniques déterminent l'apparition d'une quantité notable de prégnandiol dans les urines (obs. 61₂ et 44₂). Or, lorsque nous avons donné seul le Ro 4-8347 à cette posologie, nous n'avons jamais retrouvé de prégnandiol dans les urines.

Ces premiers résultats nécessitent, évidemment, d'être confirmés, car le nombre de nos cas est nettement insuffisant. D'autres tests sont en cours d'exécution.

3. Action du Ro 4-8347 sur les androgènes ovariens

On sait que la plupart des hyperandrogénies ovariennes ne sont mises en évidence qu'en pratiquant le test de stimulation de l'ovaire par les chorioniques avec freinage de la surrénale par la dexaméthasone.

Pour étudier l'action du Ro 4-8347 sur les androgènes ovariens, nous avons donc comparé les taux d'androstérone + étiocholanolone ($A+E$) enregistrés au cours de ce test de stimulation de l'ovaire par les chorioniques avec freinage de la surrénale par la dexaméthasone à ceux notés au cours d'un «test d'inhibition-induction de l'ovulation» pratiqué avec le Ro 4-8347. Par ailleurs, pour faire cette étude nous n'avons utilisé que les observations où le dosage témoin donnait un taux de $A+E$ supérieur ou égal à 3 mg/24 h.

Nos résultats sont résumés sur les Tableaux II et III. Sur le Tableau II, nous avons comparé les taux moyens de $A+E$ avant et pendant le traitement de Ro 4-8347. On voit qu'aussi bien à 30 mg qu'à 60 mg, le Ro 4-8347 détermine une baisse notable de $A+E$. Cette baisse est plus importante avec 60 mg (chute de 66%) qu'avec 30 mg (chute de 44%). Sur le Tableau III, au lieu d'étudier les taux moyens, nous avons étudié cas par cas la modification des taux de $A+E$. On voit que dans tous les cas les taux de $A+E$

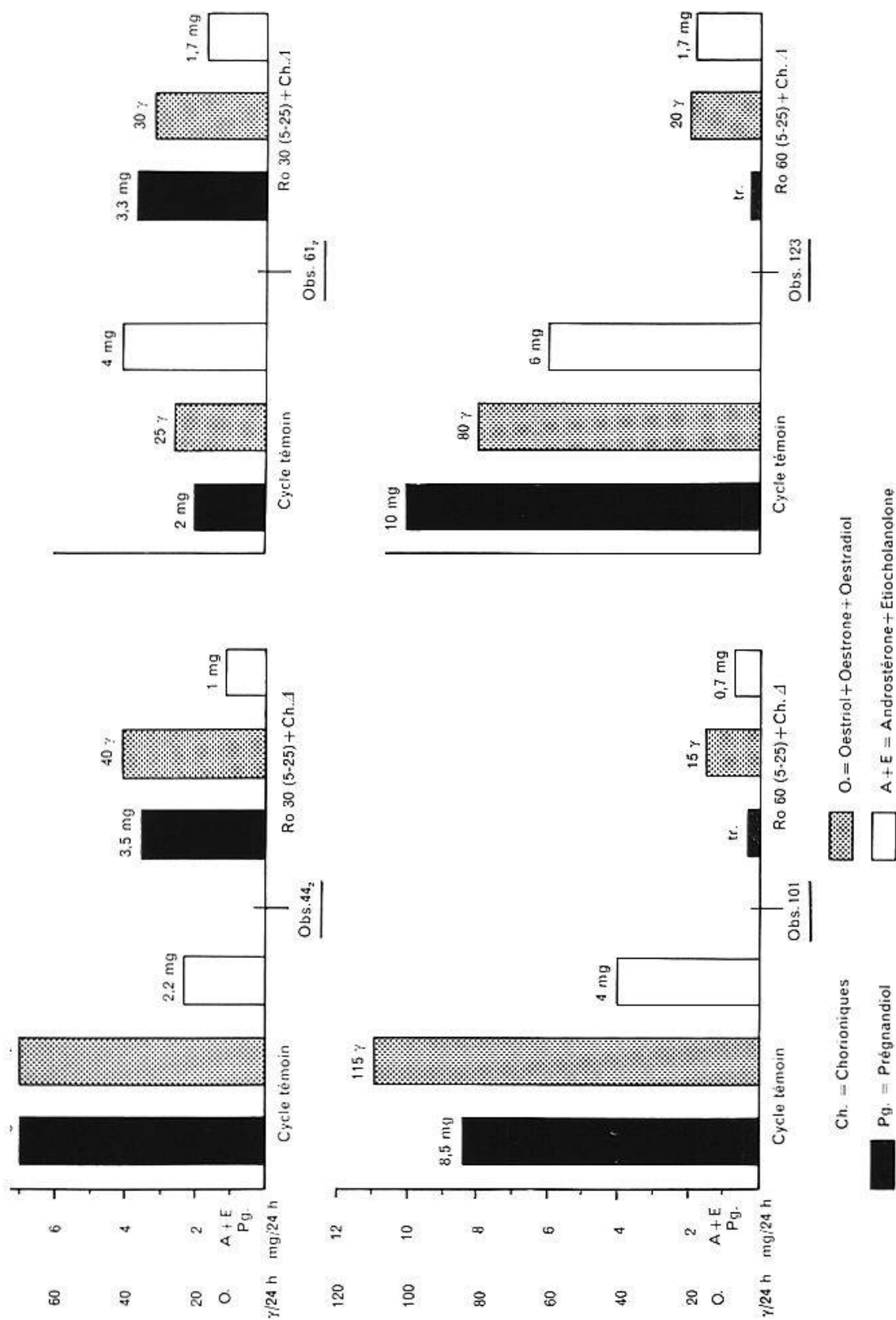


Fig. 6. Cycles normaux. Tests d'inhibition-induction de l'ovulation avec le Ro 4-8347.

Tableau III

Etude de l'action du Ro 4-8347 sur les hyperandrogénies ovariennes ($A + E^* \geq 3$ mg). Comparaison entre les dosages au cours d'un test de stimulation par les chorioniques avec freinage par la dexaméthasone (cycle témoin, avant Ro 4-8347) et les dosages au cours d'un «test d'inhibition-induction» pratiqué avec le Ro 4-8347.

Posologie et chronologie du traitement	Nombre de cas	Action sur A + E	
		↘	↓
Ro 60 (5-25) + Ch Δ **	4	3	1
Ro 30 (5-25) + Ch Δ	5	2	3

↘ Forte diminution (égale ou supérieure à 50%).

↓ Nette diminution (entre 30 et 50%).

* $A + E$ = Androstérone + Etiocholanolone.

** Ro 60 (5-25) + Ch Δ signifie administration combinée de Ro 4-8347, dexaméthasone et gonadotrophines chorioniques. Conformément au schéma de la Fig. 5, la posologie quotidienne du Ro 4-8347 étant ici de 60 mg.

Tableau IV

Administration du Ro 4-8347 du 5e au 25e jour du cycle à des femmes présentant des cycles normaux. Action du Ro 4-8347 sur l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et 17-hydroxycorticoides

Nombre de cas	17-cétostéroïdes				17-hydroxycorticoides		
	↗	↘	=	/	↘	=	/
59	2	11	44	2	2	53	4

↗ augmentation, ↘ diminution, = dosage stable, / dosage non fait ou inconnu.

diminuent. Sur la Fig. 6, trois observations mettent en évidence cette action freinatrice du Ro 4-8347 sur les androgènes d'origine ovarienne.

Ces premiers résultats nécessitent évidemment d'être confirmés, car le nombre de nos cas est nettement insuffisant. D'autres tests sont en cours d'exécution.

4. Action du Ro 4-8347 sur la courbe thermique matinale

Nous avons schématisé cette action sur la Fig. 7. Aucun effet hyperthermisant n'est constaté à 2, 4, 6 ou 10 mg (26 cas). En revanche, le produit se révèle hyperthermisant: fréquemment à 20 et 30 mg, constamment à 60 mg.

Nous avons reproduit sur les Fig. 8 a, b, c, et d les courbes thermiques de quatre observations illustrant les trois éventualités possibles: à 2 mg, pas

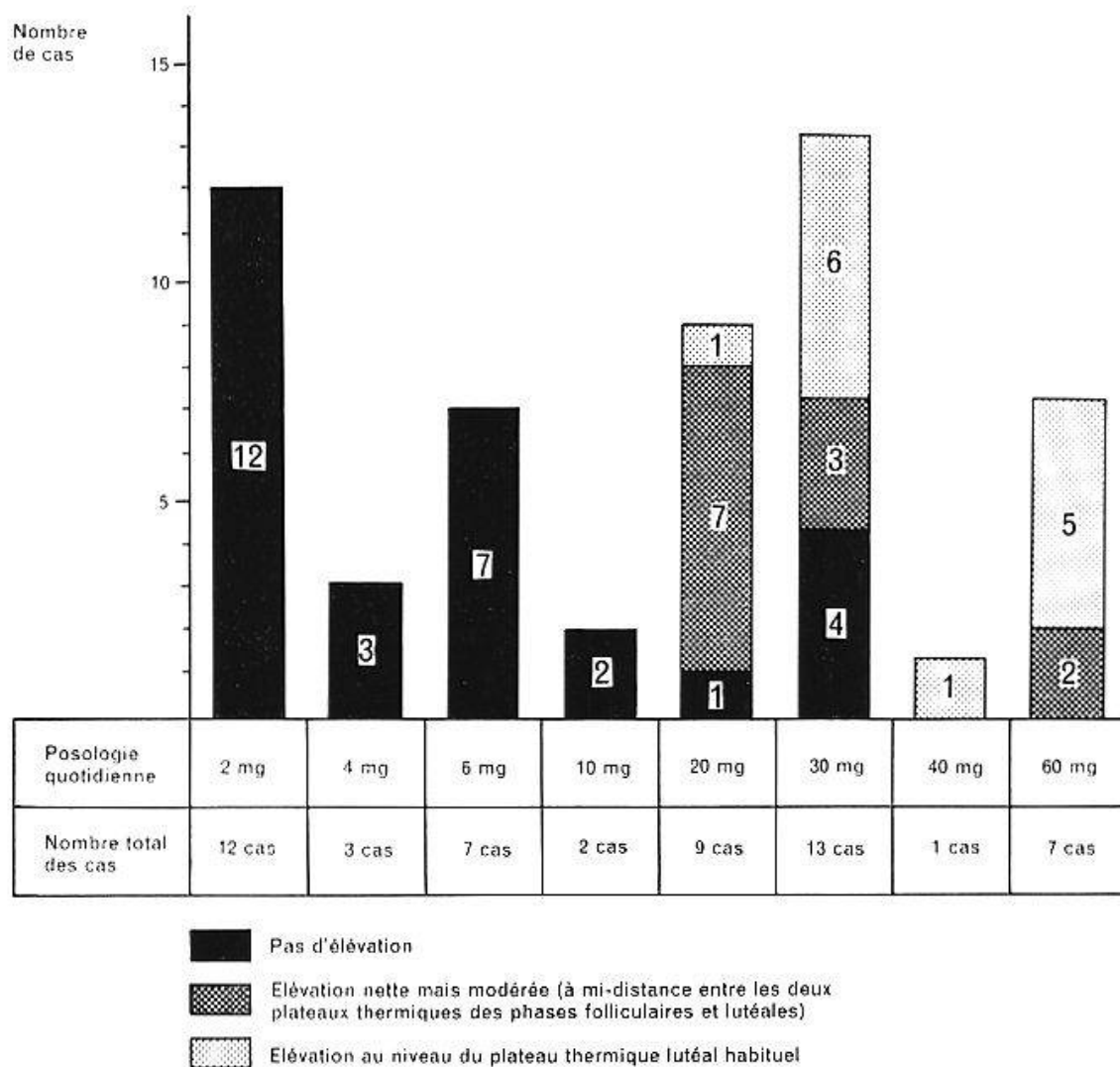


Fig. 7. Administration du Ro 4-8347 du 5e au 25e jour du cycle chez des femmes présentant des cycles normaux. Etude de l'action du Ro 4-8347 sur la courbe thermique matinale.

de modification de la température (Fig. 8 a); à 4 mg, pas de modification de la température (Fig. 8 b); à 20 mg, élévation modérée de la température à un niveau intermédiaire entre les plateaux hypo et hyperthermiques (Fig. 8 c); à 30 mg, nette élévation de la température au niveau habituel du plateau hyperthermique lutéal (Fig. 8 d).

Il convient de tenir compte de cette action hyperthermisante dans l'interprétation des courbes thermiques.

5. Action du Ro 4-8347 sur les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxycorticoïdes

Tenu compte des variations spontanées de ces deux stéroïdes, on peut considérer que dans les 59 cas étudiés ici, il n'y a eu de variations importantes ni en baisse, ni en hausse, quelle que soit la dose quotidienne de Ro 4-8347. Nous avons résumé nos résultats sur le Tableau IV.

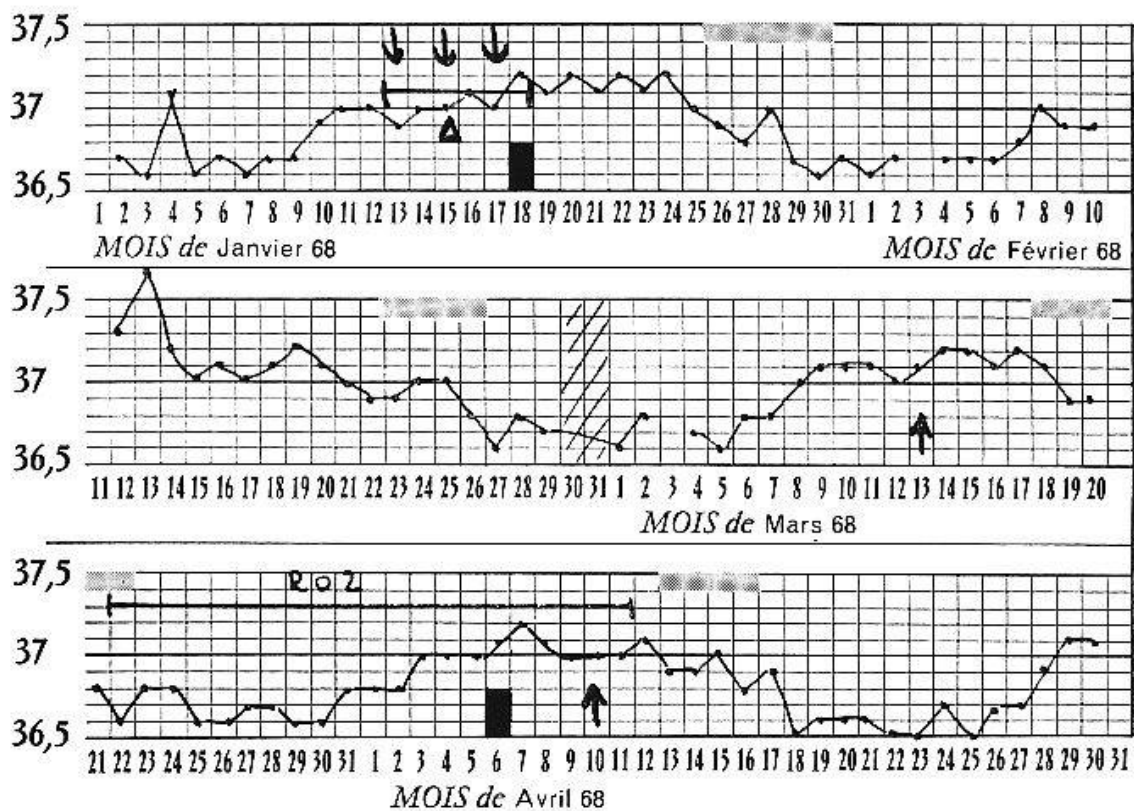


Fig. 8 a. Obs. 30. Influence du Ro 4-8347 sur la température. Cycles normaux. 2 mg de Ro 4-8347 administré du 5^e au 25^e jour du cycle. Pas de modification de la température.

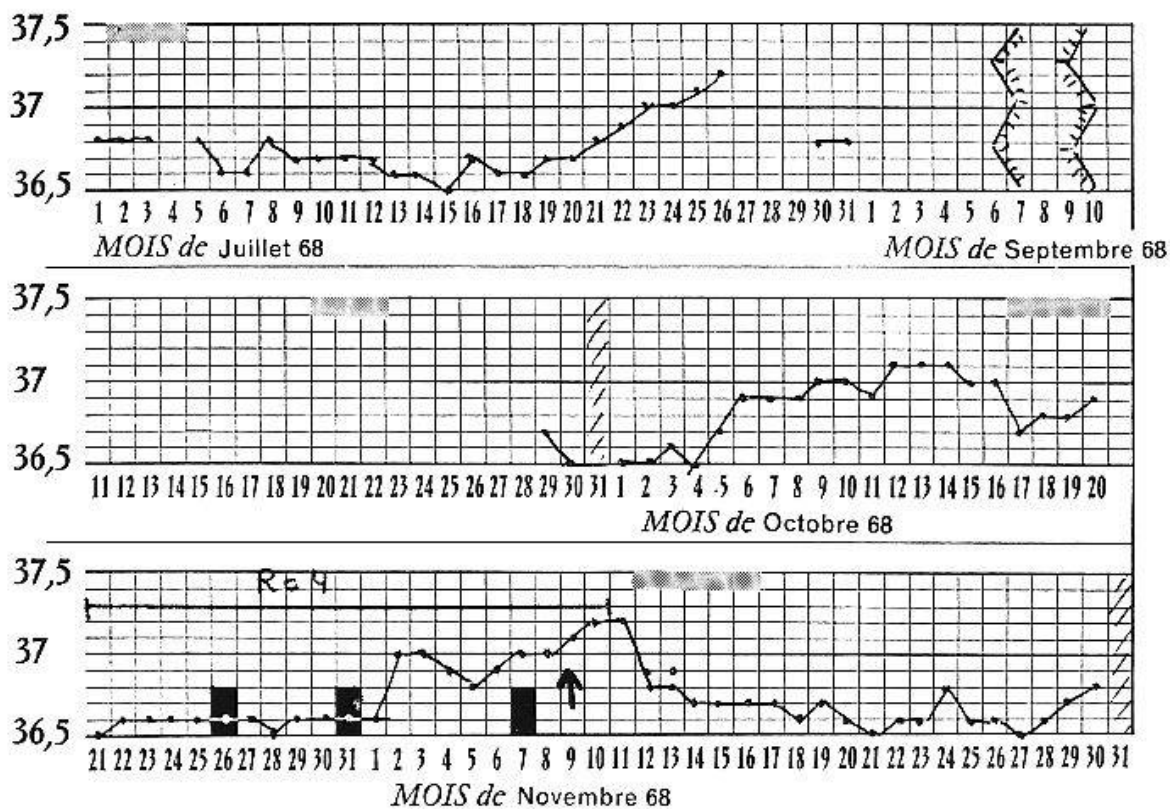


Fig. 8 b. Obs. 93. Influence du Ro 4-8347 sur la température. Cycles normaux. 4 mg de Ro 4-8347 administré du 5^e au 25^e jour du cycle. Pas de modification de la température.

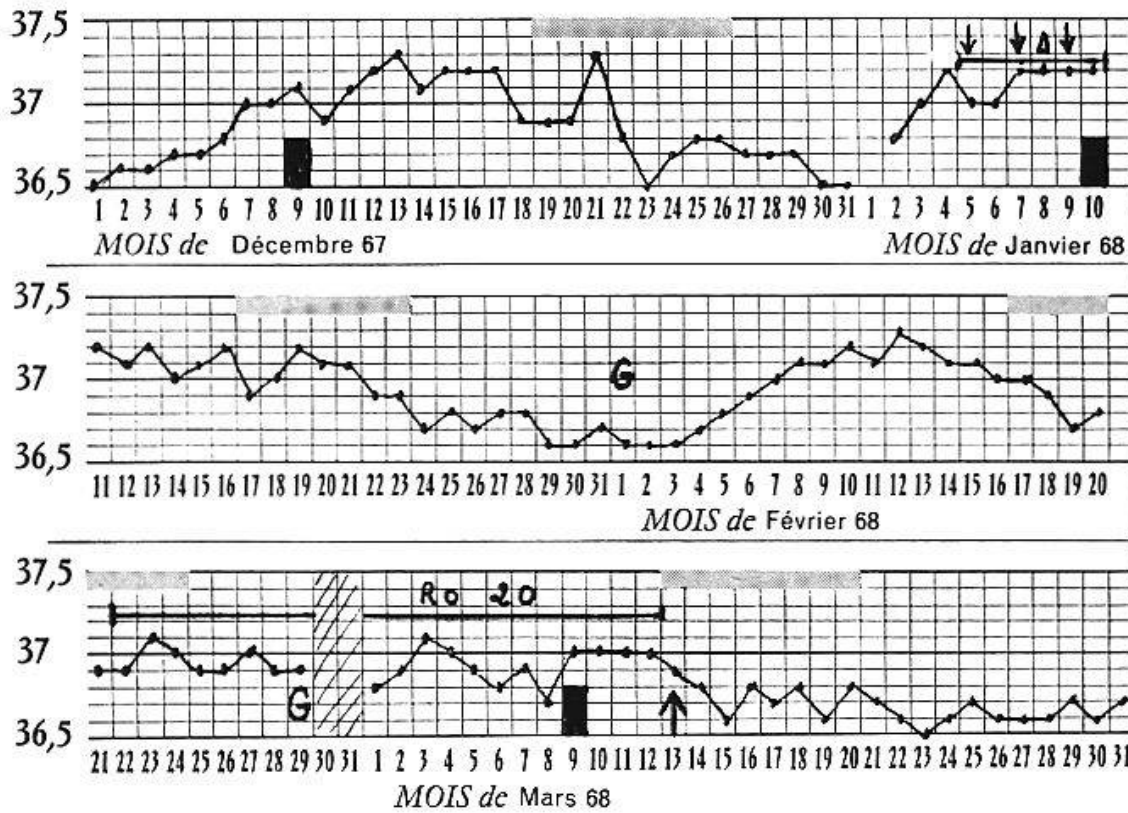


Fig. 8 c. Obs. 13. Influence du Ro 4-8347 sur la température. Cycles normaux. 20 mg de Ro 4-8347 administré du 5^e au 25^e jour du cycle. élévation modérée de la température.

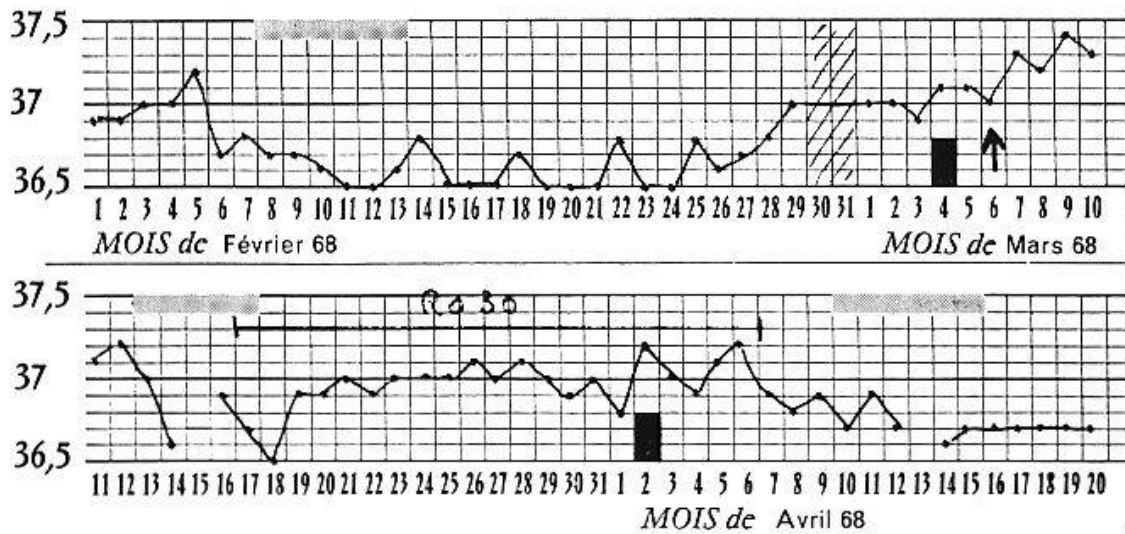


Fig. 8 d. Obs. 28. Influence du Ro 4-8347 sur la température. Cycles normaux. 30 mg de Ro 4-8347 administré du 5^e au 25^e jour du cycle. Nette élévation de la température.

Conclusions

Les faits les plus notables de notre étude concernant l'administration du Ro 4-8347 du 5^e au 25^e jour de cycle à des femmes normalement réglées sont les suivants:

1. Le Ro 4-8347 *inhibe régulièrement l'ovulation* à partir d'une posologie quotidienne probablement située entre 15 et 25 mg.

2. *Il y a dissociation entre l'action du Ro 4-8347 sur le prégnañdiol et sur les œstrogènes.* Aux faibles posologies et surtout aux posologies moyennes (20 mg) le Ro 4-8347 provoque une chute ou une disparition du prégnañdiol dans les urines, alors que le taux des œstrogènes reste inchangé ou même s'accroît légèrement. Ensuite, lorsque la posologie du Ro 4-8347 augmente (30 mg et davantage) il provoque la chute simultanée du prégnañdiol et des œstrogènes.

3. Aux posologies moyennes (20 mg) le Ro 4-8347 possède une action anti-LH et reste, en général, sans action sur FSH. Aux posologies élevées (60 mg) le Ro 4-8347 se comporte à la fois comme un anti-LH et anti-FSH. Aux faibles posologies (2 et 4 mg) il n'est ni anti-LH ni anti-FSH.

4. Sous réserve d'une confirmation par l'étude d'un nombre plus important de cas, l'action anti-LH du Ro 4-8347 est centrale et non périphérique.

5. Aux posologies où il inhibe l'ovulation, le Ro 4-8347 freine très probablement la sécrétion des androgènes ovariens.

6. A partir de la posologie quotidienne de 20 mg, le Ro 4-8347 est susceptible de provoquer une élévation de la courbe thermique matinale.

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

Discussion

A. DARRAGH: How do you determine that the androgens are of ovarian origin?

J. GUÉGUEN: Nous faisons simultanément un dosage des 17-hydroxycorticoïdes et de l'association androstérone + étiocholanolone chez les femmes qui reçoivent de la dexaméthasone les 6 jours précédant le dosage. Ainsi la dexaméthasone inhibe la sécrétion des androgènes d'origine surrénalienne. Simultanément nous donnons des chorioniques pour stimuler la sécrétion ovarienne.

J. FERIN: Je voudrais vous demander si vous avez fait des biopsies prémenstruelles de l'endomètre?

J. GUÉGUEN: Nous avons également fait des biopsies; malheureusement je n'ai reçu les résultats qu'avant-hier et je ne puis en faire état.