

ÉTUDE DU RETENTISSEMENT DE LA CONTRACEPTION ORALE SUR DIVERS MÉTABOLISMES

G. LE LORIER, G. CATHELINÉAU, J. P. GAUTRAY,
J. L. de GENNES, J. A. MARCEL et J. MENARD

*Hôpital Saint-Antoine, Service de Gynécologie-obstétrique,
184, rue du faubourg Saint-Antoine,
75012 Paris*

RÉSUMÉ

Le but de ces recherches est l'étude du retentissement de la contraception orale sur le métabolisme des lipides, le métabolisme des glucides, le système renine angiotensine, et enfin certains éléments de la coagulation sanguine, en particulier l'activité anti-thrombine progressive et les concentrations plasmatiques de trois antithrombines.

Ont été exclues de cette étude, les patientes diabétiques traitées par l'insuline ou les anti-diabétiques oraux, les obèses, les malades présentant des antécédents de phlébite, d'embolie, de thrombose artérielle, ou encore d'hépatite de moins d'un an.

Sont également exclues les cardiopathies, les hypothyroïdies, les varices importantes et l'hypertension artérielle supérieure à 16/9,5.

Sur le plan local, après élimination d'une tumeur maligne pelvienne ou mammaire on a respecté les contrindications classiques de la contraception orale : fibrome, frottis suspects, adénome ou kyste du sein.

Les explorations imposées à chacune des patientes par ce programme de recherches sont extrêmement contraignantes : les quantités de sang nécessaires pour pratiquer ces différents dosages sont relativement importantes. L'ensemble des facteurs étudiés ne peut l'être dans une seule séance, au cours d'un seul prélèvement. Par exemple, l'étude du métabolisme lipidique nécessitant deux prélèvements à 4 heures d'intervalle chez un sujet à jeun, après un repas à composition définie pris la veille dans la soirée, ne peut être réalisé le même jour que l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale.

Au cours du cycle témoin, avant la prise d'œstrogénostatifs, sont pratiquées

successivement, en deux séances, une hyperglycémie provoquée puis une étude du métabolisme lipidique avec un prélèvement pour l'étude de l'hémostase et des facteurs rénine angiotensine.

Au bout d'un mois de traitement, une troisième séance de prélèvements étudie le métabolisme des lipides et les facteurs de l'hémostase.

Au bout du 3^e mois de traitement, des prélèvements sont faits pour l'étude du système rénine angiotensine.

Au cours du 5^e ou du 6^e mois de traitement, on refait parallèlement des prélèvements pour l'étude du métabolisme glucidique, des prélèvements pour l'étude du métabolisme lipidique et du système rénine angiotensine.

Tous ces prélèvements sont répétés au cours du 12^e cycle.

Il faut noter aussi que chacun de ces prélèvements est réalisé selon un protocole précis, dans des conditions très strictes et qu'en particulier, pour l'étude du métabolisme glucidique et l'étude du métabolisme lipidique, la patiente doit passer une matinée entière à l'hôpital. Malgré ces astreintes sévères, le recrutement de ces patientes a rencontré moins de difficultés que l'on aurait pu le craindre initialement.

La motivation de la plupart d'entre elles était la crainte d'un retentissement fâcheux des œstrogénostatifs sur leur santé, et le désir d'être rassurée à ce sujet dans toute la mesure du possible. Bien entendu il leur a été clairement exposé qu'une telle surveillance n'apportait de sécurité que dans des domaines très précis et ne pouvait répondre à toutes les interrogations que pouvait soulever le traitement œstrogénostatif. Un grand nombre de patientes a été également animé par le désir de participer à une enquête rigoureuse qui puisse être utile à la collectivité.

L'œstrogénostatif utilisé a été l'association de Norgestrel 0,5 mg — Éthinyl-œstradiol 0,05 mg spécialisé sous le nom de Stediril.

Ce produit a été choisi parce qu'il est apparu qu'à la date où cette étude a été mise en route, il était le plus fréquemment utilisé (il en est semble-t-il, de même à l'heure actuelle), et surtout parce qu'il se rangeait parmi les produits auxquels on attribuait le minimum d'effets secondaires. Or il était important, compte tenu des difficultés pratiques de l'étude, de prendre le minimum de risques d'abandon.

Cette étude doit être poursuivie sur 100 femmes utilisant pour la première fois des œstrogénostatifs ou ayant interrompu le traitement depuis 3 mois au moins, mais à l'heure actuelle seules 43 femmes âgées de 20 à 40 ans ont terminé la totalité des explorations pendant 12 cycles consécutifs. Ce sont les résultats obtenus chez ces 43 femmes qui seront commentés.

Indiquons cependant que 38 autres patientes, ont par ailleurs terminé le 6^e cycle d'études, 12 le 3^e cycle, 14 le premier cycle.

Sur l'ensemble des patientes ainsi recrutées, 27 abandons ont été enregistrés chiffre assurément important mais cependant plus faible que celui auquel on pouvait s'attendre, compte tenu de la sévérité des contraintes ainsi imposées.

Par ailleurs, nous ne pouvons faire encore état de certains résultats qui seront inclus dans l'étude finale, car, par exemple la mesure de l'activité de la renine angiotensine plasmatique ne sera mesurée qu'en fin d'étude pour les 100 patientes afin d'obtenir le maximum de précision dans les immuno-essais.

En ce qui concerne les perturbations de l'hémostase, on observe une baisse constante de l'antithrombine progressive et par ailleurs un abaissement significatif de l'alpha-globuline, dite antithrombine 3.

En ce qui concerne le substrat de la renine (angiotensinogène), les valeurs qui avant traitement varient de 1 180 nanogrammes par millilitre, s'élèvent au bout d'un mois de 2 200 à 5 200 nanogrammes par millilitre. Au 6^e mois les valeurs s'étagent de 3 750 à 6 100 nanogrammes par millilitre, et se retrouvent au 12^e mois entre 3 600 et 5 600 nanogrammes par millilitre. Au total, en ne tenant compte que des chiffres significatifs, on peut considérer qu'au bout d'un mois de traitement la valeur du substrat a été multiplié par 3 ou 4 et qu'elle est alors stabilisée.

Parallèlement l'angiotensinogène mesuré chez des femmes recevant 25 microgrammes d'Éthinyl-œstradiol varie de 2 500 à 3 000 nanogrammes par millilitre. Les résultats cliniques rejoignent ainsi les résultats expérimentaux chez l'animal.

Comme l'augmentation du substrat de la renine s'accompagne d'une baisse de la sécrétion de renine, il faut disposer chez l'Homme d'une mesure de la renine indépendante du substrat. A cette fin a été étudiée une méthode de séparation de l'angiotensinogène et de la rénine qui devrait fournir la base d'une méthode de mesure de la concentration de renine.

Comme nous l'avons dit cette mesure sera appliquée en fin d'étude à l'ensemble des 100 patientes.

Dans le domaine du métabolisme lipidique, on note au cours du 1^{er} cycle une diminution non significative du cholestérol alors que les triglycérides amorcent une légère montée tout en restant dans les valeurs normales. Après le 6^e et le 12^e cycles, le taux moyen du cholestérol augmente tandis que les triglycérides continuent à s'élever mais toujours dans les limites des valeurs normales. L'étude des pourcentages de variations individuelles montre que 82 p. 100 des patientes au 6^e cycle, 88 p. 100 au 12^e cycle, ont une augmentation du taux de cholestérol inférieure à 30 p. 100 alors que seulement 61 p. 100 au 6^e cycle, 52 p. 100 au 12^e cycle ont pour les triglycérides une augmentation inférieure à 30 p. 100. Cela montre l'inégalité des réponses d'une femme à l'autre vis-à-vis de l'action hyperlipidémiant de la pilule qui s'avère tout à fait insignifiante dans la majorité des cas, mais qui pour 12 p. 100 des cas révèle une action hyperlipidémiant sans toutefois atteindre des chiffres pathologiques.

Cela confirme que pour atteindre des valeurs pathologiques sous pilule, il faut avoir un terrain prédisposant à un trouble de l'équilibre ou du métabolisme des lipides circulants.

C'est dans le domaine du métabolisme des glucides que l'étude en cours semble apporter les renseignements les plus intéressants. Pour cette étude, il a été convenu d'étudier sous hyperglycémie provoquée par voie orale, les modifications de la tolérance glucidique, de la sécrétion insulinique post-stimulative et de la sécrétion de l'hormone de croissance sur une période de 4 heures.

La tolérance glucidique est altérée par la prise de l'œstrogénostatif avec ou sans apparition d'une courbe de tolérance glucidique de type diabétique.

La sécrétion d'insuline est augmentée chez toutes les patientes. Il n'y a pas de corrélation entre les modifications et les données cliniques qui pourrait permettre d'attendre une détérioration de type diabétique de la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Il n'y a pas non plus de corrélation entre les modifications de l'hyperglycémie provoquée par voie orale et l'augmentation des constituants lipidiques plasmatiques.

Dans l'état actuel de l'étude, il semble que 25 p. 100 des patientes s'individualisent par trois points :

- 1° Elles ont une courbe d'hyperglycémie anormale au bout de six mois.
- 2° Leur insulïnémie est plus basse au départ, bien qu'elle se trouve augmentée, elle reste plus basse au bout de six mois que celle des femmes normales.
- 3° Après six mois de traitement pour une même augmentation d'insulïnémie, le contrôle de la glycémie n'est plus assuré.

Il est possible que la carence en vitamine B₆ soit responsable de la détérioration de la tolérance glucidique sous œstroprogestatifs.

Dans l'avenir, l'étude du métabolisme du tryptophane et son évolution au cours du traitement œstroprogestatif, pourraient permettre de contrôler le métabolisme de la vitamine B₆ puisque, lorsqu'il existe une carence en vitamine B₆, cela entraîne une déviation du métabolisme du tryptophane vers l'acide xanthurénique, qui est capable de modifier le transport de l'insuline et de diminuer son action biologique *in vitro* sur le tissu musculaire et adipeux.

*Colloque D. G. R. S. T., Biologie de la Procréation,
Paris, 7-8 Mars 1975.*

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide de la D. G. R. S. T., contrat n° 72- 70788.

SUMMARY

EFFECT OF ORAL CONTRACEPTION ON SOME METABOLISMS

The evolution of different biological factors is studied for a one year follow-up of estroprogestative treatment.

During hemostasis there is constant fall of progressive antithrombin and significant lowering of the 3 antithrombin. On the other hand, angiotensinogen level is 3 or 4 times higher as early as the end of the first month of treatment.

Results on lipid metabolism vary greatly from one woman patient to another. In many, the hyperlipemic action of estroprogestatives is quite trivial, but in 12 p. 100 of the women the action is manifest without reaching pathological levels. It is possible that pathological levels are only reached when the subjects are predisposed.

Modification of glucose tolerance, post-stimulative insulin secretion and growth hormone secretion are studied during four hours after an oral glucose test. There is impairment of glucose tolerance, with or without appearance of a diabetic glucose tolerance curve and a regular rise of insulin secretion.

At the beginning of the experiment, 25 p. 100 of the patients have a lower insulin level, which does not rise sufficiently to show normal glucose tolerance test six months later.