

phrodismes mâles, le problème de l'origine de cette ambiguïté sexuelle à laquelle concourent vraisemblablement les deux facteurs génétiques et endocrinien. Cette observation nous semble cependant intéressante tant par les problèmes biologiques qu'elle pose que par ses incidences psychologiques et sexologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- CASTILLO, TRABUCCO et BALZE. — *Journ. of clinic. endocrin.* 1947, 7, 493.
 HELLER et NELSON. — *Journ. of clinic. endocrin.* 1945, 5, 1.
 JAYLE, DECOURT et CREPY (O.). — Élimination des glycuronides butylosolubles et de leur fonction acéto-insolubles contenant le pregnandiol chez l'homme normal et, dans certains cas, de féminisme (gynécomastie, homosexualité). *Annales d'Endocrinol.*, 1949, 161-166.
 KLINFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT. — *Journ. of clinic. endocrin.* 1942, 2, 615.
 MELICOW et CAHILL. — *Journ. of Clin. Endocrin.*, 1950, 1, 24.
 RAYNAUD et FRILLEY. — *Annales d'Endocrinol.*, 1950, 2, 32.

ACTIVITÉ SÉCRÉTRICE DES GLANDES MAMMAIRES
 CONSÉCUTIVE A DES DOSES MASSIVES DE TESTOSTÉRONE CHEZ LA FEMME
 APRÈS CASTRATION

par

R. BOURG

SELYE, Mc EVEN et J. B. COLLIP ont montré en 1936 que 200 γ d'acétate de testostérone injectés quotidiennement pendant vingt-trois jours à la rate impubère, provoquent une action proliférative et sécrétoire au niveau des acini mammaires.

REECE et MIXNER ('39) confirment que chez les rates castrées, 200 γ de propionate de testostérone pendant quinze jours déterminent l'accroissement des alvéoles avec sécrétion et aussi une augmentation du contenu pituitaire en prolactine de 40 p. 100.

Les premiers résultats concordants chez *Macacus rhesus* ont été publiés en 1937 par GESCHICKTER et ASTWOOD.

Van WAGENEN et FOLLEY ('39) ont décrit chez le *Rhesus immature* castré, sous l'action de cette hormone, une distension des conduits mammaires qui se gorgent de sécrétion; lorsqu'il existe déjà des alvéoles, celles-ci se développent et entrent en sécrétion. Ces résultats ont été confirmés par FOLLEY, GUTHKELCH et ZUCKERMAN ('39). ZUCKERMAN ('37) démontre cette poussée sécrétoire chez deux macaques dont l'activité génitale avait été inhibée par cette hormone de façon prolongée.

Cependant ces résultats chez le singe ne furent obtenus que par des doses importantes comprises entre 350 milligrammes et 2 grammes pour des animaux pesant entre 2 kilogrammes et 2,500 kg. Ils furent d'autant plus marqués que les doses injectées étaient considérables ; notons que la durée de ces expériences influençait aussi l'intensité des réactions (65 jours, Van WAGENEN et coll., 90 et 151 jours, FOLLEY et coll.).

D'autres expérimentateurs ont obtenu des résultats similaires chez de nombreuses espèces, sans préparation préalable d'œstrogène.

Par contre, chez la femme, aucun résultat semblable n'a été publié à notre connaissance. Bien au contraire, divers auteurs ont utilisé la testostérone pour inhiber ou arrêter la lactation (KURZROCK et O'CONNELL ('38), PORTES, DALSACE et WALLIEB ('39), J. BARNES ('47)). Cependant, dans ces cas les doses utilisées furent faibles (de 30 milligrammes à 100 milligrammes) et réparties en un temps fort court (2 à 3 jours). Pareil effet a également été rapporté chez le rat.

De plus, les résultats régressifs obtenus par divers auteurs dans le traitement de certaines tumeurs mammaires ou des métastases osseuses secondaires à ces mêmes tumeurs sont bien présents à l'esprit.

Il nous a paru intéressant de rechercher au niveau des glandes mammaires les effets possibles de l'action de très fortes doses de testostérone que nous avons administrées à certaines cancéreuses des organes génitaux. Des 8 cas en période d'extension progressive de leur tumeur ainsi traités, 3 sont décédés dans notre service ; ils furent autopsiés après quelques heures et des prélèvements furent faits des glandes endocrines, des glandes mammaires et de ce qui restait des tractus génitaux. Comme ces malades avaient ou bien été irradiées à très forte dose par voie vaginale ou par voie abdominale pour leur tumeur ou hystérectomisées et castrées antérieurement, les points de départ mammaire pouvaient être supposés comparables sans préjuger cependant des variations dans la « compétence » de la réceptivité dans chacun des cas, toujours possible il est vrai.

Nous rapporterons pour chaque observation : 1° un bref résumé clinique ; 2° les constatations autopsiques générales ; 3° les doses de testostérone administrées ; 4° l'étude histologique détaillée des glandes mammaires ; 5° à titre de « parallélisme hormonal » l'étude de ce qui restait du tractus génital.

Nous noterons aussi l'aspect particulier des frottis vaginaux à la fin de l'évolution de la maladie.

Obs. 1. Str... Observation n° 973. — 49 ans. Opérée en novembre 1945 de tumeur kystique de l'annexe droite. Hystérectomie totale. Biopsie : carcinome de l'ovaire. Récidive en janvier 1949 d'abord sous-hépatique puis secondairement pelvienne. Décès en avril 1950.

Autopsie. — Métastases sous-péritonéales du carrefour épigastrique, métastases hépatiques ; infiltrations multiples du péritoine viscéral.

Doses de testostérone administrées. — Début en avril 1949 : injections parentérales 500 milligrammes ; première implantation au début juin : 600 milligrammes ; seconde implantation en octobre 1949 ; troisième en février 1950 soit au total 1, 800 g.

Résidus des comprimés de la seconde implantation retrouvés à l'autopsie : ± 300 milligrammes. Doses absorbées du total des implantations ± 1 gramme. Dose totale reçue en un an : $\pm 1,500$ g. Hirsutisme à peine ébauché.

Aspect histologique des glandes mammaires. — Glandes mammaires atrophiées tant dans leur ensemble qu'à la section. Les canaux galactophoriques sont aplatis et contiennent à peine un peu de sécrétion ; ils sont tapissés d'un épithélium bistratifié dont les deux assises sont formées de noyaux étroits, tassés, d'aspect sombre. Parfois cependant, on constate que le pôle basal des cellules de la couche externe tapissant les canaux est occupé par un cytoplasme plus abondant et fortement éosinophile.

Les lobules glandulaires sont très pauvres ; les acini sont atrophiés sans lumière apparente et formés d'amas cellulaires à noyaux uniformément denses et compacts.

Aspect histologique du vagin. — Epithélium dense, 8 à 12 couches cellulaires, membrane basale aplatie ; hypertrophie de la couche intermédiaire, formée de cellules pauvres en cytoplasme à noyaux arrondis. Couches superficielles aplaties, mais non pycnotiques. Infiltration leucocytaire importante.

Frottis. — Androgéniques mais avec persistance d'un pourcentage d'éléments atrophiques.

Conclusion. — Modifications testostéroniques sur un aspect atrophique persistant.

Observation 2, Ober... Observations n^{os} 702 et 746. — 59 ans. Laparotomie exploratrice le 19-4-1949 ; cancer ovarien bilatéral avec métastases péritonéales et épiploques multiples ; biopsie : adénocarcinome. Irradiation aux X de tout l'abdomen du 11 au 27 mai, dose totale 3 300 r. Evolution progressive ; ascite, cachexie et subobstruction. Décès le 14-2-1950.

Autopsie. — Mort par métastases généralisées. A la section des glandes mammaires peu de sécrétion.

Doses de testostérone administrées. — A reçu entre le 19-4-1949 et le 14-2-1950 une dose totale de plus de 5 grammes de testostérone en injections parentérales et 1,20 g en implantation. Résidu des comprimés implantés : 120 milligrammes. Dose totale : 6 grammes en dix mois. Notons l'administration de 750 milligrammes par voie parentérale au cours du dernier mois. Hirsutisme à peine ébauché.

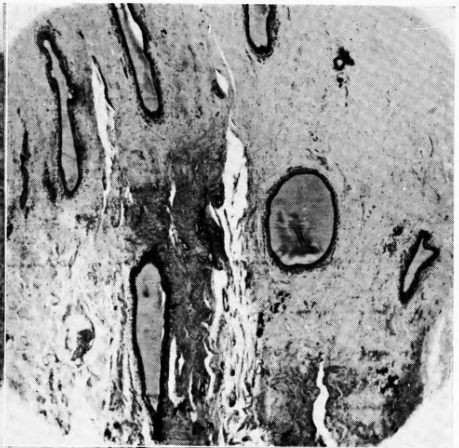
Aspect histologique des glandes mammaires. — Distension manifeste des canaux galactophores par une sécrétion abondante ; l'épithélium qui les tapisse est souvent pluristratifié. La couche interne est formée de cellules à noyau plus volumineux et d'aspect plus clair ; il y a parfois tendance à la formation de papilles. Entre la couche interne et la sécrétion intratubulaire se dessinent fréquemment de grosses vacuoles à limites précises. On trouve des cellules dans l'épithélium qui présentent un noyau aplati, refoulé par une vacuole distendant toute la cellule. Les acini sont peu modifiés dans l'ensemble ; certains lobules sont cependant nettement hypertrophiés et constitués d'acini très rapprochés les uns des autres qui présentent une petite cavité apparemment vide de sécrétion. L'épithélium qui les tapisse montre alors de nombreuses

PLANCHE I.

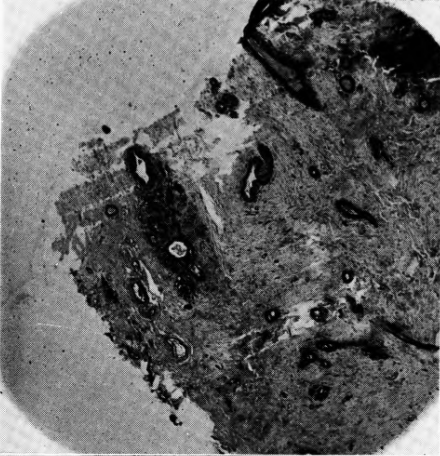
- FIG. 1 (en haut, à gauche). — Glande mammaire atrophique. Obs. 1. 1,500 g de testostérone en un an. Cet aspect sert en somme de témoin. Obj. 2.
- FIG. 2 (en haut, à droite). — Dilatation des canaux galactophoriques qui sont remplis de sécrétion. Obs. 2. 6 g de testostérone en dix mois. Obj. 2.
- FIG. 3 (au milieu, à gauche). — Dilatation modérée des canaux galactophoriques terminaux avec développement net mais peu accusé des acini au niveau d'un lobule. Même observation. Obj. 2.
- FIG. 4 (au milieu, à droite). — Même aspect à plus fort grossissement. Obj. 5.
- FIG. 5 (en bas, à gauche). — Hypertrophie importante d'un lobule glandulaire constitué d'acini en pleine activité sécrétrice. Notez dans le voisinage, d'autres lobules peu ou pas modifiés. Obs. 3. ± 7 g de testostérone en trois mois. Obj. 2.
- FIG. 6 (en bas, à droite). — Distension des acini gorgés de sécrétion. Cellules d'aspect fonctionnels ; quelques noyaux sont pycnotiques ; granulations intracytoplasmiques. Même observation. Obj. 7. Les figures 1, 2, 3 et 5 sont faites au même grossissement.



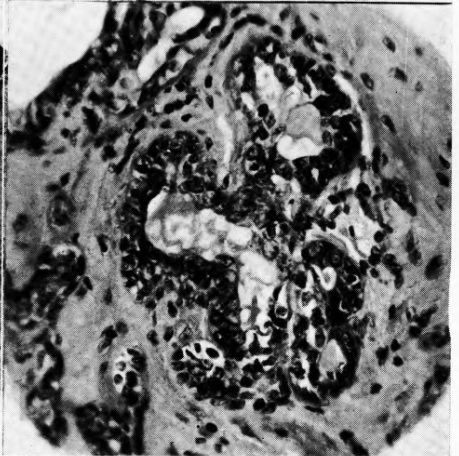
1



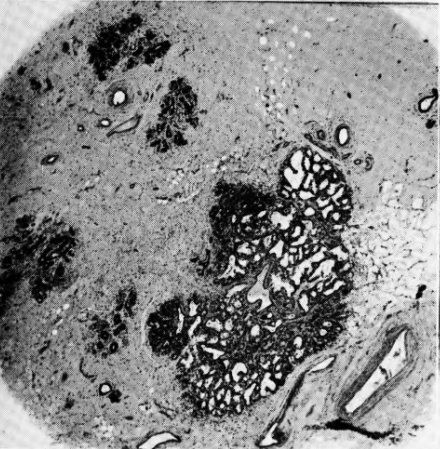
2



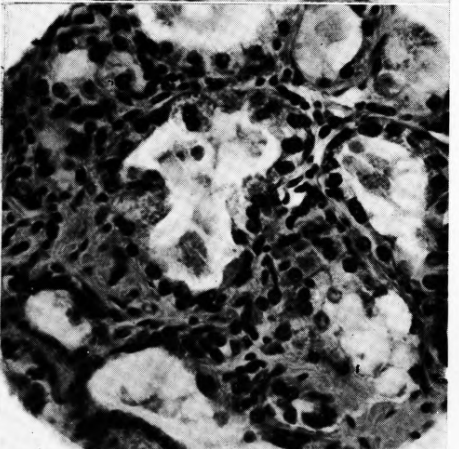
3



4



5



6

PLANCHE I.

cellules à noyau ovalaire volumineux ou arrondi, à cytoplasme clair et abondant occupé par une grosse vacuole vide d'aspect. De plus, on note des mitoses rares et une infiltration leucocytaire assez marquée.

Conclusion. — Dilatation des canaux, sécrétion à leur niveau et ébauche d'activité sécrétoire des acini.

Aspect histologique de l'endomètre et du vagin. — Endomètre : H. G. K. à forme certainement régressive par les caractères étroits et inactifs des noyaux et le chorion strictement conjonctif. Seule persiste la dilatation des cavités glandulaires.

Vagin : Fortement épaissi ; basale très plicaturée, couche intermédiaire très développée, noyaux cellulaires restés réguliers et non pycnotiques ; disparition des couches superficielles.

Frottis. — Androgéniques purs au décès.

Conclusion. — Action testostéronique marquée sur une ancienne hyperactivité folliculinique vraisemblable.

Observation 3, Bou... Observations nos 334 et 658. — 34 ans. Accouchement décembre 1947 à terme ; six semaines après, épithélioma du col. Pas d'allaitement à cause d'un chancre ϵ au quatrième mois de la gestation. Ra : dose totale 58 m. c. d. Suspicion de récurrence en février 1949. Wertheim. Métastases sous-cutanées d'abord peu nombreuses, puis progressivement multiples. Cachexie progressive. Décès le 26-6-1949.

Autopsie. — Métastases cardiaques multiples ; broncho-pneumonie. Les glandes mammaires, malgré leur apparence réduite laissent sourdre un liquide lactescent abondant, à la section

Doses de testostérone administrées. — Entre avril et juin, a reçu 6,375 g en injection parentérales et 1,20 g en deux implantations dont 566 milligrammes ont été résorbés, les poids des résidus secs étant respectivement 204 milligrammes et 400 milligrammes. Dose totale : 6,975 g environ en trois mois. Hirsutisme très accusé, virilisation.

Aspect histologique des glandes mammaires. — Les canaux galactophoriques sont distendus par une sécrétion abondante et amorphe. Leur épithélium est constitué uniquement de deux assises cellulaires dont l'interne, d'aspect plus clair est faite de cellules à noyaux plus réguliers et plus arrondis. Certains lobules sont à peine modifiés, tandis que d'autres sont devenus volumineux, considérablement hypertrophiés et montrent des images d'une évidente activité sécrétrice : acini distendus de sécrétion, tapissés de cellules aplaties cu acini formés de cellules à cytoplasme très abondant uni-ou binucléées et contenant de grosses granulations éosinophiles de calibre varié éparses. Leurs noyaux sont arrondis, d'aspect clair, présentant des granulations chromatiques nettement distinctes. On constate parfois cependant un début de pycnose. On peut observer de rares mitoses, des images de karyorhexis et une infiltration leucocytaire accusée. Les cloisons conjonctives qui séparent les acini sont très étroites. Au niveau des lobules les moins actifs on peut observer des images superposables au cas précédent.

Aspect histologique du vagin. — Epithélium présentant des assises nombreuses, formées de cellules spacieuses à gros noyau clair : couches superficielles absentes, aspect d'androgénisation typique.

Frottis. — Frottis androgéniques purs depuis la cinquième semaine, restés tels jusqu'au décès.

CONSIDÉRATIONS

Chez 3 femmes décédées de cancer génital dont l'un cervical et les 2 autres ovariens et traitées par des doses importantes mais variables de testostérone après castration soit chirurgicale, soit radiothérapique, nous avons pu faire au cours de l'autopsie les constatations histologiques suivantes :

Dans un cas, celui qui a reçu les doses les moins élevées, les glandes mammaires avaient conservé (à peu de chose près) leur aspect atrophique.

Dans les 2 autres cas, nous avons pu mettre en évidence la présence dans les canaux galactophoriques d'une sécrétion abondante ainsi qu'une activité sécrétrice plus ou moins accusée des acini glandulaires, inégalement répartie dans les divers lobules ; parfois elle était simplement ébauchée, et évidente, parfois très marquée. Dans un cas, la sécrétion lactée s'est révélée d'emblée à la section des mammelles dont l'aspect était par ailleurs atrophique.

Dans un de ces 2 cas, l'épithélium des canaux galactophoriques était souvent pluristratifié et donnait l'apparence d'une sécrétion localisée à leur niveau. Par place également il ébauchait par ses plicatures un aspect papillaire, semblable à celui décrit par FOLLEY, GUTHKELCH et ZUCKERMAN chez la guenon dans des conditions similaires. Ni l'endomètre, ni le vagin, ni les frottis ne permettaient de supposer la persistance d'une activité œstrogénique ; bien au contraire on pouvait y observer les réactions correspondant à une inhibition ou à une androgénisation totale de ces récepteurs.

C'est donc bien à la testostérone qu'il faut attribuer cette activité sécrétrice des glandes mammaires. Ces observations confirment donc les résultats expérimentaux déjà décrits. Cette activité mammaire d'ordre testostéronique, qui n'a pas encore été mise en évidence chez la femme, est vraisemblablement la conséquence des doses considérables que nous avons administrées et cela pendant un temps prolongé. Dans les deux cas où nous l'avons observée, elle était d'autant plus accusée que la dose reçue avait été plus forte, soit 6 grammes en dix mois et environ 7 grammes en quatre mois.

Il semble que pour l'obtenir, il faille : 1° *que le récepteur soit resté suffisamment développé ou sensible*. Cela résulte de conditions d'âge, d'ancienneté de la castration et d'autres facteurs vraisemblables qui nous échappent ; 2° *que la dose administrée soit suffisamment importante et prolongée*.

L'action régressive de la testostérone sur des poussées congestives mammaires fréquemment rencontrées au cours de la préménopause et inhibitrice de la lactation chez la femme résulte de doses infiniment moindres généralement comprises entre 300 et 500 milligrammes ; le déclenchement de l'activité sécrétrice ne se produirait, chez la femme, que pour des doses beaucoup plus élevées, peut-être de l'ordre de 2 grammes et plus.

Notons que les conditions hormonales de l'influence de la testostérone dans ces deux éventualités sont très différentes de celles où nous avons observé son action sur la sécrétion mammaire : nos observations cliniques présentes se rapportant à des femmes irradiées ou ovariectomisées.

De même au niveau des frottis l'action anticœstrogénique s'observe longtemps avant que n'apparaissent les aspects cellulaires caractéristiques de l'androgénisation (PUNDEL) ('50).

Notons cependant qu'il est assez troublant de constater cette

activité sécrétrice évidente des doses fortes ou massives de testostérone alors que cette hormone est considérée actuellement par de nombreux auteurs comme préventive de la récurrence de cancers mammaires ou inhibitrices du développement de certaines tumeurs ou métastases provenant de cet organe.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° Dans 2 cas sur 3, la testostérone à doses massives administrées après castration ou irradiation a provoqué l'apparition d'une sécrétion mammaire importante et surtout galactophorique. Dans un de ces 2 cas on pouvait constater une hypertrophie considérable de certains lobules glandulaires ainsi qu'une sécrétion manifeste et abondante au niveau des acini ; dans le second les mêmes faits étaient visibles, mais toutefois moins prononcés.

2° L'étude parallèle du tractus génital et celle des frottis vaginaux suivis régulièrement montre que c'est bien la testostérone qui est responsable de cette activité sécrétrice.

3° Dans un cas existait une pluristratification localisée à certains canaux galactophoriques avec parfois début de formation de papilles, fait déjà décrit par FOLLEY, GUTHKELCH et ZUCKERMAN, chez le Rhesus dans les mêmes conditions.

4° Les mitoses sont présentes mais rares au niveau des alvéoles en activité.

(Laboratoire de la Clinique Universitaire de Gynécologie
(Hôpital Brugmann, Bruxelles).)

BIBLIOGRAPHIE

- BARNES (J.). — *Brit. Med. J.*, 1947, **5**, 167.
 FOLLEY, GUTHKELCH et ZUCKERMAN. — *Proc. R. Soc. of Biol.*, 1939, **126**, 469.
 GESCHICKTER et ASTWOOD. — *Occas. publ. Am. Ass. Advanc. Science*, 1937, 76.
 KURZROCK et O'CONNELL. — *Endocrinol.*, 1938, **23**, 476.
 PORTES, DALSACE et WALLIEB. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 1100.
 PUNDEL (P.). — Les frottis vaginaux et cervicaux. Desoer (Liège). Masson (Paris), 1950.
 REECE et MIXNER. — *Proc. R. Soc. of Biol.*, 1939, **40**, 66.
 SELYE, MC EVEN et COLLIP (J. B.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1936, **34**, 201.
 VAN WAGENEN et FOLLEY. — *J. of Endocrinol.*, 1939, **1**, 367.
 ZUCKERMAN. — *The Lancet*, 1937, **2**, 676.