

**Modifications des œstrogènes sanguins
après administration intramusculaire de benzoate d'œstradiol,**

par J. VARANGOT et L. CEDARD (*).

L'étude du métabolisme des œstrogènes d'origine exogène a permis de vérifier le schéma classique de Pincus et Zahl (1) : œstradiol \leftarrow œstrone \rightarrow œstriol.

Mais les dérivés urinaires de l'œstrane ne représentant qu'une faible partie des produits de transformation auxquels l'œstrone et l'œstradiol donnent naissance dans l'organisme, la destinée de plus de 90 % des œstrogènes biologiquement actifs administrés échappait totalement.

Plus récemment, les expérimentations entreprises avec des corps marqués chez l'animal, et plus rarement chez l'Homme [Pearlman (2), Gallagher (3)] n'ont récupéré que peu de radioactivité dans les diverses fractions œstrogéniques des urines, mais en ont par contre retrouvé dans des métabolites divers, stéroïdes neutres ou même substances non stéroïdiques, montrant ainsi l'étendue de la dégradation des œstrogènes.

Estimant que les métabolites urinaires ne reflètent qu'indirectement le métabolisme des stéroïdes, nous avons voulu étudier les modifications des œstrogènes sanguins après administration intramusculaire de benzoate d'œstradiol en solution huileuse (benzo-gynœstryl Roussel).

1. CHEZ LES FEMMES NORMALES. — Nous avons dosé séparément les deux fractions œstrone-œstradiol et œstradiol, selon la technique publiée précédemment (4) 0 h, 1 h (ou plus rarement 2 heures), 6 heures, 24 heures après l'injection (tableau I).

Pour faciliter l'interprétation des résultats, nous avons choisi de préférence des femmes chez qui la fraction œstriol devait être nulle avant l'expérience (5) : ménopause ou phase folliculaire du cycle. Nous avons étudié une série de 5 femmes hospitalisées pour des interventions chirurgicales portant essentiellement sur les trompes ou sur le périnée. La fraction œstrone-œstradiol dont la valeur moyenne est avant l'injection de $16,8 \pm 10 \mu\text{g}$ par 10 cm^3 de sang, s'élève après une heure (ou 2 heures dans un cas) à $23,2 \pm 13,5 \mu\text{g}$. 6 heures après

(*) Nous remercions très vivement Madame C. Guiguet pour sa très précieuse collaboration dans cette expérimentation clinique.

(**) Nous remercions sincèrement les Laboratoires Roussel qui nous ont très aimablement fourni les produits nécessaires à cette expérimentation.

(1) G. Pincus et P. Zahl, *J. gen. Physiol.*, 1937, t. 20, p. 879.

(2) W. H. Pearlman, M. R. J. Pearlman et A. E. Rakoff, *J. Biol. Chem.*, 1954, t. 209, p. 803.

(3) T. F. Gallagher et C. T. Beer, *J. Biol. Chem.*, 1955, t. 214, p. 335.

(4) J. Varangot, A. Seeman et L. Cedard, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 20 mars 1955, N° 18, p. 2.

(5) J. Varangot, A. Seeman et L. Cedard, *C. R. Soc. Biol.*, 1956, t. 150, p. 923.

Nom	Cas	Dose	0 heure	1 heure	2 heures	6 heures	24 heures
Sai.	Stérilité. Salpingectomie bilatérale 20 ^e j du cycle	25 mg	Œstrone 7,7 Œstriol négatif	—	Œstrone 13,0 Œstriol 2,30	Œstrone 16,6 Œstriol 0,40	Œstrone 9,0 Œstriol 0,73
Org.	Salpingectomie pour hydrosalpinx	25 mg	Œstrone 20,0 Œstriol négatif	Œstrone 20,6 Œstriol 0,85	—	Œstrone 22,6 Œstriol 0,80	Œstrone 12,3 Œstriol 0,40
Tou.	72 ans. Ménopause à 47 ans. Périnée	50 mg	Œstrone 27,8 Œstriol négatif	Œstrone 36,9 Œstriol 2,69	—	Œstrone 36,6 Œstriol 2,40	Œstrone 37,7 Œstriol 2,00
Fal.	Myomectomie	50 mg	Œstrone 4,8 Œstriol négatif	Œstrone 8,0 Œstriol 0,80	—	Œstrone 10,0 Œstriol 1,50	Œstrone 5,8 Œstriol 0,45
Gau.	Périnée, 45 ans, 6 ^e j du cycle	50 mg + 20 mg de progesté- rone	Œstrone 24,0 Œstriol négatif	Œstrone 37,5 Œstriol 0,66	—	Œstrone 35,0 Œstriol 1,20	Œstrone 20,0 Œstriol 1,00
Moyenne ± déviation standard :			Œstrone Œstriol	16,8 ± 10 négatif	23,2 ± 13,5 1,46 ± 0,95	24,1 ± 11,5 1,26 ± 0,76	16,9 ± 12,7 0,91 ± 0,70

Tableau I. Modification des œstrogènes sanguins après administration I.M. de benzoate d'œstradiol en solution huileuse à des femmes normales (en µg par 10 cm³ de sang).

Nom	Cas	0 heure	1 heure	6 heures	24 heures
Duf.	Hystérectomie sub-totale avec conservation des annexes	Œstrone 13,8 Œstriol négatif	Œstrone 17,7 Œstriol négatif	Œstrone 16,6 Œstriol négatif	Œstrone 16,0 Œstriol négatif
Ali.	Hystérectomie totale avec ablation des annexes	Œstrone 19,0 Œstriol négatif	Œstrone 29,8 Œstriol négatif	Œstrone 47,0 Œstriol négatif	Œstrone 17,0 Œstriol négatif
Dur.	Hystérectomie totale avec ablation des annexes	Œstrone 10,2 Œstriol négatif	Œstrone 21,7 Œstriol négatif	Œstrone 11,5 Œstriol négatif	Œstrone 14,4 Œstriol négatif
Kim.	Opération de Sorési-Brocq	Œstrone 9,0 Œstriol négatif	Œstrone 8,7 Œstriol négatif	Œstrone 22,0 Œstriol négatif	Œstrone 15,0 Œstriol négatif
Rio.	Hystérectomie totale avec conservation des annexes	Œstrone 6,8 Œstriol négatif	Œstrone 10,0 Œstriol négatif	Œstrone 15,6 Œstriol négatif	Œstrone 8,9 Œstriol négatif
Moyenne \pm déviation standard : Œstrone. Œstriol...		11,7 \pm 4,7 négatif	17,6 \pm 8,6 négatif	22,5 \pm 14,1 négatif	14,2 \pm 3,2 négatif

Tableau II. Modification des œstrogènes sanguins après administration I.M. de 50 mg de benzoate d'œstradiol en solution huileuse à des femmes hystérectomisées (en μg par 10 cm^3 de sang).

l'injection, le taux moyen est $24,1 \pm 11,5 \mu\text{g}$ par 10 cm^3 de sang, et au bout de 24 heures, il redescend au taux de départ, $16,9 \pm 12,7 \mu\text{g}$.

Les dosages en double ont permis d'affirmer la réalité de cette élévation : par exemple 27,1 et 28,5 avant l'injection, 36,1 et 37,7 une heure après, montrant qu'elle dépassait largement les limites d'erreurs de la technique.

La fraction œstriol uniformément nulle avant l'injection montre : 1 ou 2 heures après l'injection, $1,46 \pm 0,95 \mu\text{g}$ par 10 cm^3 de sang ; 6 heures après, $1,26 \pm 0,76 \mu\text{g}$; 24 heures après, $0,91 \pm 0,70 \mu\text{g}$.

L'œstriol est toujours en voie de diminution au bout de 24 heures, mais il n'est pas encore disparu. Nous en avons d'ailleurs, dans un cas, retrouvé dans le sang circulant, 48 heures après l'injection, mais en quantité beaucoup plus faible que la veille ($0,55 \mu\text{g}$ au lieu de $1 \mu\text{g}$ par 10 cm^3 de sang).

Chez une de nos malades (Gau.), la progestérone cristallisée en solution huileuse (lutogyl Roussel) administrée simultanément, n'a pas influencé les modifications sanguines. Remarquons que la malade, âgée de 72 ans et ménopausée depuis 25 ans, a pu, semble-t-il métaboliser l'œstradiol administré aussi bien qu'une femme normale en période d'activité génitale, car nous avons retrouvé dans son sang comme dans ses urines, des quantités d'œstradiol élevées (comparables à celles trouvées chez une femme enceinte de six mois).

Nom	Dose	0 heure	6 heures
Del. 32 ans.	25 mg	Œstrone 8,6 Œstriol négatif	Œstriol négatif
Cham. 74 ans.	25 mg	Œstrone 4,9 Œstriol négatif	Œstrone 7,5 Œstriol négatif
Gar. 50 ans.	25 mg	Œstrone 12,0 Œstriol négatif	Œstrone 14,0 Œstriol négatif
Dur. —	25 mg	Œstrone 5,0 Œstriol négatif	Œstrone 7,4 Œstriol négatif
Houf. 27 ans.	25 mg	Œstrone 9,1 Œstriol négatif	Œstrone 11,6 Œstriol négatif
Moyenne \pm deviation standard ..		Œstrone $7,9 \pm 3,0$ Œstriol négatif	Œstrone $10,1 \pm 3,25$ Œstriol négatif

Tableau III. — Modifications des œstrogènes sanguins après injection I.M. de benzoate d'œstradiol à des hommes (en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ de sang).

2. CHEZ LES FEMMES HYSTÉRECTOMISÉES ET CHEZ L'HOMME. — Le rôle de l'utérus avait déjà été étudié par Pincus et Zahl (1) qui, après administration d'œstrogènes au Lapin, concluaient que l'œstrone était convertie en œstriol chez l'animal, avec un utérus fonctionnel. Heugshen (6) a récemment constaté l'activité *in vitro* de la muqueuse utérine humaine avec de l'œstrone marquée.

(6) Heugshen, Contribution à l'étude analytique et biochimique des œstrogènes naturels, Masson Editeurs, Paris 1957.

Nous avons dans une deuxième série d'expériences, essayé de mettre en évidence l'influence de l'utérus sur le métabolisme des œstrogènes d'origine exogène. Nous nous sommes adressés à des malades hystérectomisées depuis quelques jours, de préférence avec conservation annexielle. Le protocole opératoire fut le même que précédemment : dosages des œstrogènes dans le sang, prélevé 0 heure, 1 heure, 6 heures, 24 heures après l'injection intramusculaire de benzoate d'œstradiol (tableau II). La fraction œstrone-œstradiol a une valeur moyenne de $11,7 \pm 4,7 \mu\text{g}$ par 10 cm^3 de sang, au début de l'expérience. Elle s'élève après 1 heure à $17,6 \pm 8,6 \mu\text{g}$, après six heures à $22,5 \pm 14,1 \mu\text{g}$ pour redescendre au bout de 24 heures à $14,2 \pm 3,2 \mu\text{g}$.

1) Fraction œstrone-œstradiol.

Temps après l'injection	Augmentation moyenne en $\mu\text{g}/10 \text{ cm}^3$ sang	Ecart type de la moyenne	Variable réduite de Student
1 h.....	+ 7,5	$\pm 1,76$	4,25
6 h.....	+ 12,7	$\pm 3,26$	3,89
24 h.....	+ 3,15	$\pm 2,18$	1,42

2) Fraction œstriol.

Sujets	Valeurs moyennes \pm déviation standard en μg par 10 cm^3			
	0 heure	1 heure	6 heures	24 heures
Femmes normales.....	négatif	$1,46 \pm 0,95$	$1,26 \pm 0,76$	$0,95 \pm 0,70$
Hystérectomies..	négatif	négatif	négatif	négatif
Hystérectomies + injection simultanée de 20 mg de progestérone.....	négatif	$0,91 \pm 0,92$	$2,50 \pm 1,74$	$0,40 \pm 0,70$

Tableau IV. — Modifications des œstrogènes sanguins après injection I.M. de benzoate d'œstradiol en solution huileuse à treize femmes.

Par contre, dans aucun des 21 dosages effectués, nous n'avons pu mettre en évidence de l'œstriol, même dans le cas de M^{me} Kim. qui avait subi une opération de Sorési Brocq, c'est-à-dire qui avait encore une partie de son muscle utérin.

Nous n'avons pas non plus retrouvé d'œstriol dans le sang circulant de 5 hommes, à qui nous avons injecté (6 heures avant) 25 mg de benzoate d'œstradiol intramusculaire, et où le taux moyen de la fraction œstrone-œstradiol était passé de $7,9 \mu\text{g}$ par 10 cm^3 à $10,1 \mu\text{g}$ (tableau III).

Il semble donc que l'utérus, et plus particulièrement la muqueuse utérine, ait un rôle important dans le métabolisme des œstrogènes et en particulier dans la transformation de l'œstrone en œstriol (dont on sait que les propriétés biologiques sont très différentes de celles de ses précurseurs) puisqu'on ne peut déceler d'œstriol dans le sang circulant, en son absence.

Par contre, après administration simultanée de 20 mg de progestérone cristallisée et de 50 mg de benzoate d'œstradiol, la fraction œstrone-œstradiol s'élève, comme précédemment, une heure et six heures après l'injection, chez trois femmes hystérectomisées, et de l'œstriol apparaît dans tous les cas, une heure après l'injection (tableau IV).

Signalons le cas curieux d'un syndrome de Turner, de sexe génétiquement mâle, et où la laparotomie exploratrice avait vérifié l'agénésie ovarienne et la présence d'un utérus minuscule de la taille d'un petit doigt. Après administration intramusculaire de 50 mg de benzoate d'œstradiol, nous avons pu constater une élévation importante de la fraction œstrone-œstradiol, et l'apparition d'œstriol dans le sang circulant, dès la première heure, s'élevant à 0,90 μg par 10 cm^3 .

Il existe une augmentation significative de la fraction œstrone-œstradiol, une heure après l'injection I.M. de 25 ou 50 mg de benzoate d'œstradiol : $\alpha < 0,01 \%$. Il en est de même 6 heures après l'injection : $\alpha < 0,01 \%$. On ne constate plus d'augmentation significative 24 heures après l'injection ($\alpha > 0,10 \%$).

Conclusion. — On observe dans le sang des femmes normales et hystérectomisées une élévation significative de la fraction œstrone-œstradiol, une heure et six heures après l'injection intramusculaire de benzoate d'œstradiol, avec retour à la normale après 24 heures.

L'œstriol est uniformément nul avant l'injection, mais alors que chez les femmes normales on observe de l'œstriol dans le sang circulant, une heure, six heures et 24 heures après l'injection (7), on n'en constate jamais chez la femme hystérectomisée ni chez l'homme, chez qui la fraction œstrone-œstradiol s'élève cependant (**).

(Clinique Obstétricale de la Faculté de Médecine,
Maternité de Port-Royal).

(7) Des dosages colorimétriques effectués par Miss Roy dans le Laboratoire du Dr Brown à Edimbourg, ont confirmé dans un cas la réalité de l'élévation des trois fractions œstrogéniques du sang.

(**) Travail réalisé avec l'aide du Centre National de la Recherche Scientifique.