

A propos de l'hyperœstrogénurie postménopausique

par M. LECLERCQ

Institut de Clinique et de Polyclinique Médicales (Prof. L. Brull)

Introduction

On peut réaliser actuellement en clinique le dosage de la folliculine et des phénolstéroïdes dans l'urine. La technique que nous utilisons est celle de Jayle et Crépy (1950). Pour interpréter un tel dosage, il faut connaître très exactement la diurèse de 24 heures; 300 cc sont nécessaires pour l'analyse. Le malade ne doit pas prendre de médicaments (phénols, cascara) pendant le prélèvement.

Les résultats, exprimés en gamma d'œstrone par 24 heures, donnent le dosage spécifique de la folliculine (œstrone) et des phénolstéroïdes (c'est-à-dire l'ensemble de la folliculine et du groupe des stéroïdes apparentés). Ils concordent avec les résultats des analyses biologiques.

Cette technique complète utilement les procédés histologiques (biopsie de l'endomètre et frottis vaginaux). Dès lors, on peut étudier avec plus de précision les phénomènes physiologiques et pathologiques de la puberté, de la menstruation, de la grossesse et de la ménopause, ainsi que les endocrinopathies de la cortico-surrénale.

Voici un aperçu des chiffres normaux :

Chez l'homme normal, la folliculine varie de 5 à 15 γ par 24 heures et les phénolstéroïdes de 25 à 65 γ par 24 heures. Ces œstrogènes sont d'origine surrénalienne.

Chez une femme normalement réglée, la folliculine varie de 0 à 30 γ par 24 heures au cours du cycle, 0 à 5 γ pendant la menstruation, 20 à 30 γ à l'ovulation et la phase lutéale; les phénolstéroïdes varient de 20 à 80 γ par 24 heures avec sommet à l'ovulation et la phase lutéale.

Au début clinique d'une grossesse, la folliculine varie entre 40 et 100 γ par 24 heures. Quant aux phénolstéroïdes :

5^e semaine après le début des dernières règles :
100 à 150 γ par 24 h.

13^e semaine après le début des dernières règles : 800 à 1000 γ par 24 h.

25^e à 30^e semaine après le début des dernières règles : 5000 à 6000 γ par 24 h.

35^e semaine après le début des dernières règles : 10.000 à 20.000 γ par 24 h.

En ce qui concerne la ménopause, les choses ne sont pas aussi simples qu'on pourrait l'imaginer.

Dans un travail récent, Klotz et Jayle (1951) ont en effet montré la forte élimination des phénolstéroïdes (œstrogènes totaux) et de la folliculine chez des femmes ménopausées (ménopause naturelle et chirurgicale) présentant des troubles postménopausiques : *ostéoses raréfiantes* ou *troubles vasomoteurs*.

Cette élimination est faite d'œstrogènes à fort pouvoir chromogène et à activité biologique faible. C'est ce qui expliquerait la coexistence, chez ces femmes, à une phénolstéroïdurie forte, d'un frottis vaginal de type hypoœstrogénique, ainsi que l'action thérapeutique courante chez ce type de malades des œstrogènes.

Lorsque les troubles disparaissent, la phénolstéroïdurie s'estompe.

Du point de vue hormonal, ils distinguent 4 stades successifs dans la ménopause :

1^o *hyperfolliculinie préménopausique*, vraisemblablement d'origine ovarienne,

2^o *hypofolliculinie de castration ou de ménopause*, suivie immédiatement du fait de la libération de l'hypophyse (la folliculine est le frein physiologique de F.S.H.),

3^o d'une *hyperprolanurie* et d'une *hyperphénolstéroïdurie* ou *hyperœstrogénurie surrénalienne* (action de F.S.H. sur la zone fuchsino-phile de la surrénale) contrastant avec une élimination basse des 17-cétostéroïdes.

Enfin,

4^o *retour au repos hormonal* avec abaissement progressif de la prolanurie et de la phénolstéroïdurie.

Études personnelles de cas de ménopause

Nous avons étudié l'excrétion urinaire des phénolstéroïdes et de la folliculine dans 23 ménopauses : 8 ménopauses normales, 8 castrations et 7 ménopauses naturelles avec troubles postménopausiques. Les résultats sont consignés dans les tableaux I et II.

TABLEAU I. — Dosage des phénolstéroïdes et de la folliculine urinaires chez des femmes ménopausées ne présentant plus de troubles postménopausiques

Age	Ménopause	Phéno- stéroïdes	Folli- culine
58 ans	Naturelle à 52 ans	12,5	o
71 ans	Naturelle à 47 ans	20	o
60 ans	Naturelle à 53 ans	35	o
47 ans	Naturelle à 45 ans	24	o
54 ans	Naturelle à 42 ans	11	o
54 ans	Naturelle à 51 ans	16	o
		Moyenne 19,2	o

Dans les ménopauses sans troubles postménopausiques proprement dits, nous trouvons en moyenne 19,2 γ par 24 heures de phénolstéroïdes et en général, pas de folliculine (tableau I). Dans ces cas, Jayle (1951) admet que les phénolstéroïdes sont en général inférieurs à 30 γ et la réaction de Kober est négative, pas de folliculine.

Dans les ménopauses avec troubles, nous avons retrouvé cette hyperœstrogénurie qui paraît plus élevée dans les castrations chirurgicales (moyenne 75,5 γ , Jayle, 61 γ) que dans les ménopauses naturelles avec troubles (moyenne 65,4 γ , Jayle, 55 γ).

L'étude critique des troubles postménopausiques observés chez nos malades permet les remarques suivantes :

1° Deux castrées (I 13 et II 120) présentent des kystes mammaires. L'une est un cas typique de maladie de Reclus (1).

Dans une étude sur l'éventuelle influence de la suppression de l'hormone ovarienne sur le développement et l'évolution des cancers mammaires, Desai (1946) conclut que le déséquilibre folliculine-lutéine, cause immédiate d'apparition du fibro-adénome et de la

mastite chronique, est caractérisé par une hypersécrétion folliculaire *continue* chez la première et *discontinue* chez la seconde.

En ce qui concerne les cancers mammaires et utérins, Neukomm (1951) a montré que chez les femmes après 50 ans, les œstrogènes et les 17-cétostéroïdes sont respectivement augmentés et diminués assez fortement.

2° Plusieurs castrées et ménopausées naturelles présentent de l'ostéoporose (I 30, I 46, I 120). Klotz et Jayle ont démontré que ces ostéoporoses post-ménopausiques, s'accompagnant parfois de douleurs rhumatismales intenses et d'hyperœstrogénurie notable, sont améliorées nettement par la thérapeutique androgénique. Dans ce cas, le traitement œstrogénique donne des résultats partiels et est parfois mal toléré.

Pourtant, dans ces ostéoporoses postménopausiques ou séniles, l'administration d'œstrogènes rend le bilan calcique positif; la testostérone exerce aussi le même effet; mais si ces deux hormones sont administrées simultanément, leur influence est beaucoup plus grande que si elles sont fournies isolément (Dallmagne, 1951).

3° Deux cas de tétanie spontanée ont été observés : chez une castrée récente (III 179) et dans une ménopause débutante (I 143) (Brull et Brakier, 1952).

Le pouvoir hypocalcémiant de l'hormone sexuelle femelle est bien connu. Mathieu (1934) a démontré que dans la tétanie latente expérimentale, l'injection de folliculine aggrave l'hypocalcémie et déclenche la tétanie vraie. D'après Dallmagne (1951), ce pouvoir hypocalcémiant constitue un argument contre la théorie tendant à présenter l'ostéoporose comme la conséquence d'une insuffisance de sécrétion d'œstrogène. Elle permet en outre de mettre en opposition l'influence des œstrogènes chez les oiseaux et chez la femme.

4° Trois malades présentent de l'hyperthyroïdie : l'une (I 38) après sa castration, les deux autres au moment de la ménopause (I 132, III 191); chez la première, un traitement œstrogénique a été mal toléré et a produit de nouvelles métrorragies après un arrêt de règles de 6 mois.

Les relations entre l'hyperfolliculinie et l'hyperthyroïdie ont été discutées dans un travail récent (Olmer, Erlande, Abignoli, 1950).

(1) Dosage demandé par le Professeur Desai.

TABLEAU II.

Dosage des phénolstéroïdes et de la folliculine urinaires chez des femmes atteintes de troubles postménopausiques

	Age	Age de la ménopause chirurgicale	Troubles postménopausiques	Phénolstéroïdes	Folliculine	Remarques	
I	13	51	30	Mastite scléro-kystique (maladie de Reclus).	64	38	
II	120	50	38	Adiposité considérable localisée à la poitrine : tissu lipo-fibro-adénomateux kystique avec signes de sécrétion (biopsie Prof. J. Firket). Perte de quelques gouttes de sang chaque mois.	34 33,5 47	25,5 18 23,5	
I	30	57	28	Ostéoporose, thyroïdectomie à 56 ans.	57	29	Traitement œstrogénique mal toléré
I	46	55	46	Ostéoporose.	60	23,3	
III	179	37	36	Tétanie spontanée, adiposité.	254,4	63,6	Calcémie 9,5 mgr. %, potassémie 17 mgr. %, phosphorémie 3,45 mgr. %, traitement œstrogénique mal toléré.
I	38	58	32	Goitre nodulaire avec légère hyperthyroïdie après castration.	60	16	
III	182	27	25	Leucorrhée, vomissements aqueux.	87	59,2	
II	79	52	35	Adiposité après castration, hypertension, troubles vasomoteurs, diabète floride récent.	69	10	
			Age de la ménopause naturelle	Moyenne 75,5 (Jayle 61)	Moyenne 30,6		
I	20	54	49	Ostéoporose, hyperlaxité ligamentaire.	65 80 90	20 60 40	
I	97	47	43	Troubles vasomoteurs, adiposité, leucorrhée.	50,3	21,3	17-cétostéroïdes 8,5 mgr. 24 h.
II	110	53	52	Métrorragies récentes, dyspepsie hypersthénique.	49	21	
I	18	49	47	Adiposité, hypertension, diabète.	40	8	
II	113	57	47	Polyarthrite chronique évolutive.	124	62	17-cétostéroïdes 5,2 mgr/24 h. 11-oxystéroïdes 1,45 mgr/24 h.
I	143	47	{ Incipiens D. R. 8-9-XII-51 }	Tétanie spontanée, troubles vasomoteurs, cataracte.	21-XII-51 : 45	18	
I	132	45	Incipiens	Basedow sérieux, métrorragies récentes.	37,5	12,5	Traitement œstrogénique mal toléré ayant produit de nouvelles métrorragies après un arrêt de règles de 6 mois.
III	191	52	Incipiens	Hyperthyroïdie.	53,6	23	
				Moyenne 65,4 (Jayle 55)	Moyenne 29,5		

Il est banal, en effet, de relever au cours de la plupart des hyperthyroïdoses, des signes de dysfonctionnement ovarien. Les auteurs insistent sur le fait que l'exagération de la fonction femelle précède presque toujours et peut, dès lors, expliquer le dérèglement thyroïdien. Ils argumentent que l'action déprimante des œstrogènes sur le métabolisme basal entraîne une réaction thyroïdienne compensatrice. Ainsi, au moment des vagues hyperfolliculiniques de la puberté, de la prémenstruation, de la grossesse ou de la pré-ménopause, la thyroïde accroît la fabrication et l'excrétion de la thyroxine. Cette exagération peut ainsi conduire facilement à de l'hyperthyroïdie.

Chez ces hyperfolliculiniques, la coexistence d'un goitre et d'un fibrome utérin n'est pas rare. De cette façon, l'hyperfolliculinie est le trait d'union entre le goitre et le fibrome et la cause dominante des deux.

De cette étude, il ressort que les frénateurs hypophysaires et les androgènes (propionate et méthyltestostérone) ont une place de choix dans la cure des réactions thyroïdiennes au cours des états hyperfolliculiniques.

Conclusions

1. Nous avons pu vérifier l'hyperœstrogénurie dans des castrations et des ménopauses naturelles avec troubles post-ménopausiques.

2. Il n'entre pas dans nos intentions de mettre tous les cas de troubles ménopausiques ou post-ménopausiques sur le compte de cette hyperœstrogénurie, car de nouvelles études sur un plus grand nombre de malades sont indispensables.

3. Au point de vue traitement, nous soulignons l'intérêt de ce dosage. Lorsqu'une

hyperœstrogénurie est manifeste, il paraît illogique de saturer encore le malade avec des œstrogènes. Ceci est d'autant plus vrai, que l'on parle beaucoup de l'action cancérogène des œstrogènes, tandis que testostérone, progestérone, et désoxycorticostérone sont inhibiteurs de la croissance de certaines tumeurs (Lipschutz, 1950).

Dans ces cas, nous donnons de la testostérone (propionate intra-musculaire ou méthyltestostérone per os) à la dose de 10 à 50 mgr. une à deux fois par semaine suivant l'importance de l'hyperœstrogénurie. On peut parfois associer de très faibles doses d'œstrogène.

BIBLIOGRAPHIE

- BRULL, L. et BRAKIER, T. — *Rev. Méd. de Liège*, 1952, 7, 77-78.
- DALLEMAGNE, M. J. — Squelette et hormones sexuelles. *Biochimie Médicale* (13^e série), 1951, 17.
- DESAIVE, P. — *Acta Chirurgica Belgica*, 1946, 45, 41-64.
- JAYLE, M. F. et CREPY, O. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1950, 32, 1067-1071.
- JAYLE, M. F. — *Ann. Endocrinologie*, 1951, 12, 404-450.
- KLOTZ, H. P. et JAYLE, M. F. — *Ibidem*, 1951, 12, 931-937.
- LECLERCQ, M. — *Rev. Méd. de Liège*, 1952, 7, 549-559.
- LIPSCHUTZ, A. — Steroid Hormones and Tumors. Tumorigenic and Antitumorigenic action of Steroid and the Steroid Homeostasis. Ed. Williams et Wilkins Co, Baltimore 1950.
- MATHIEU, F. — *Arch. Internat. Physiol.*, 1934, 38, 365-388.
- NEUKOMM, S. — *Jl. Suisse Médecine*, 1951, 81, 833.
- OLMER, J., ERLANDE, G. et ABIGNOLI, E. — *Presse Médicale*, 1950, 58, 1342-1346.