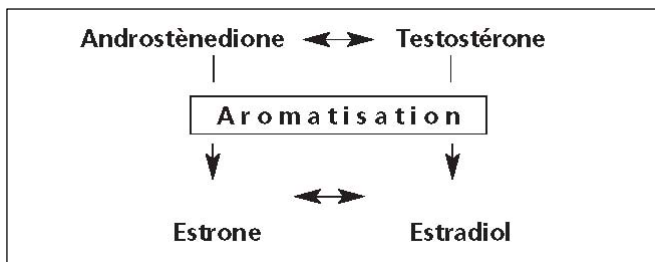


ESTRADIOL

DEFINITION

L'œstrogène (E2), de masse moléculaire 272 Da, est l'œstrogène majeur circulant. Il est synthétisé dans les gonades (ovaires, testicules) et le placenta à partir de la testostérone qui subit une aromatisation. E2 est en équilibre avec l'estrone (E1) qui provient de l'aromatisation de l'androstènedione.



Chez la femme en période de vie génitale, E2 a une origine unique, la sécrétion ovarienne. Après la ménopause, la sécrétion ovarienne s'effondre et E2 comme E1 proviennent de la conversion périphérique des androgènes. Cette aromatisation a lieu non seulement dans le foie mais également dans le tissu adipeux, le système nerveux central et le tissu musculaire.

Chez l'homme, E2 provient, pour une faible part, de la sécrétion testiculaire et, pour une large part, de la conversion périphérique de l'androstènedione.

Quelle que soit son origine, E2 circule dans le plasma essentiellement lié à des protéines porteuses : TeBG (*Testosterone – estradiol Binding Globulin*) ou SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) et l'albumine sérique.

L'œstrogène est soit conjugué dans le foie en sulfate et en glucuronide, soit transformé en estriol (E3) (cf. Estriol). Dans les tissus périphériques et surtout le tissu adipeux, E2 peut être interconverti en estrone (E1) (cf. Estrone). Ce dernier peut être conjugué en glucuronide ou en sulfate.

Les conjugués des trois œstrogènes (E1, E2 et E3) ont deux destinées : soit passer dans la circulation générale pour être éliminés par le rein, soit être excrétés dans la bile et participer à un cycle entéro-hépatique.

Synonymes : Estradiol = E2 = 17β-œstrogène.

BIOPATHOLOGIE

■ L'œstrogène possède quatre types d'effets principaux :

Effets sur le tractus génital féminin : dans l'utérus, E2 stimule la prolifération et la vascularisation

endométriales. Au niveau du col utérin, il provoque la sécrétion d'une glaire claire et filante. Au niveau du vagin, E2 entraîne une prolifération de la muqueuse à partir des couches basales et la desquamation des couches superficielles.

Effets sur le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires : les œstrogènes sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté : modification des organes génitaux externes, féminisation de la silhouette, caractères féminins des phanères et de la peau, développement de la glande mammaire.

Effets métaboliques : sur le métabolisme osseux, E2 exerce des effets indirects par l'intermédiaire de la calcitonine et de la parathormone et des effets directs par action sur les ostéoblastes.

E2 diminue le cholestérol total et les triglycérides et augmente le rapport HDL/LDL. En plus de cet effet antiathérogène, il a une action bénéfique directe sur l'endothélium. Ceci pourrait expliquer la relative protection contre les maladies vasculaires de la femme en période d'activité ovarienne.

Au niveau du foie, E2 stimule la synthèse des protéines porteuses (*SHBG, TBG ou Thyroxin Binding Globulin, CBG ou Corticosteroid Binding Globulin*), la céruléoplasmine et la prothrombine.

Effets au niveau hypothalamo-hypophysaire : au cours de la phase folliculaire, E2 exerce un rétrocontrôle positif à la fois sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Le pic ovulatoire de LH est ainsi induit par le pic préovulatoire de E2. Au cours de la phase lutéale, E2 inhibe la sécrétion de FSH.

INDICATIONS DU DOSAGE

Chez la petite fille, le dosage de E1 et de E2 est préconisé pour mettre en évidence une hyperœstrogénie et diagnostiquer une puberté précoce puis en surveiller le traitement avec les agonistes de la GnRH.

Chez la femme adulte, la concentration sérique de E2 est un bon indicateur du statut folliculaire ovarien (E2 dosé à J3-J4 du cycle et associé à FSH, LH, inhibine B, AMH). Chez la femme (non traitée), le dosage d'E2 est aussi indiqué en cas de suspicion d'insuffisance ovarienne ou hypothalamo-hypophysaire (associé à FSH et LH), de syndrome des ovaires polykystiques (associé à LH, progestérone, androgènes) et éventuellement comme marqueur de ménopause (associé à la FSH).

Au cours du suivi de l'ovulation en AMP, le dosage de E2 permet d'apprécier les phénomènes de croissance et de maturation folliculaires et ceci au cours d'un cycle spontané, induit ou stimulé. Dans ces derniers cas, l'E2 est dosé avant la stimulation (vérification de la désensibilisation ovarienne au cours des protocoles longs sous agonistes de la GnRh), pendant la stimulation, comme marqueur de la maturation folliculaire et pour permettre la modulation de l'administration quotidienne des inducteurs de

l'ovulation, associé à l'échographie; et en fin de stimulation, pour programmer le déclenchement de l'ovulation par injection d'hCG exogène.

Chez la femme ménopausée, E2 est dosé pour évaluer le traitement substitutif, à condition toutefois qu'il s'agisse de l'administration de E2 et non d'un autre œstrogène.

Chez le garçon et l'homme, les dosages de E1 et de E2 sont effectués en présence d'une gynécomastie pour mettre en évidence une hyperœstrogénie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Le dosage de l'estradiol peut être effectué aussi bien dans le sérum que dans le plasma (EDTA, hépariné). Les échantillons hémolysés ou lipémiques doivent être écartés. Dosage à J3 ou J4 du cycle menstruel lorsqu'il est dosé comme marqueur de la qualité folliculaire ovarienne (associé aux dosages de FSH, AMH, inhibine B).

■ RENSEIGNEMENTS NECESSAIRES

En plus des renseignements cliniques (puberté précoce, ménopause, gynécomastie, etc.), les traitements œstrogéniques doivent être signalés. La date des dernières règles doit être précisée. Il est aussi nécessaire de savoir s'il s'agit d'une épreuve de stimulation par hCG chez l'homme ou le garçon.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Le plasma ou le sérum décantés sont stables à + 4 °C pendant 1 semaine. Ils peuvent être conservés 6 mois à 1 an congelés à -20 °C.

METHODES DE DOSAGE

La technique de référence est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le dosage de E2 peut aussi être effectué par une technique d'immunoanalyse. Le choix du marqueur doit tenir compte du profil clinique : les méthodes ayant recours à un traceur radio-isotopique (RIA) sont les plus adaptées, ceci pour des raisons de spécificité et de sensibilité. En effet, certains dosages nécessitent une extraction couplée ou non à une chromatographie; certains des antisérums utilisés sont suffisamment spécifiques pour permettre le dosage directement dans l'aliquote plasmatique ou sérique sans extraction préalable. Les immunodosages avec traceurs non isotopiques sont moins sensibles mais ils peuvent être utilisés quand il s'agit de suivre une cinétique (grossesse ou femme au cours du cycle menstruel) ou que les niveaux attendus sont élevés, comme on peut l'observer au cours des stimulations ovariennes. Il est conseillé d'utiliser les techniques RIA dans les cas suivants : chez l'homme, l'enfant, les femmes ménopausées, en cas d'insuffisance

ovarienne ou hypophysaire ou de déficit enzymatique (Taieb J., 2011).

UNITES ET VALEURS DE REFERENCE

Les résultats sont exprimés soit en pg/ml soit en pmol/l. La conversion en pmol/l se fait en multipliant les pg/ml par 3,468. Les valeurs de référence varient selon l'âge et le sexe (cf ci-dessous).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

A la naissance, les concentrations sériques des œstrogènes (E1 et E2) sont élevées puis diminuent très rapidement au cours des 5 premiers jours de vie pour atteindre des valeurs très faibles comparables dans les deux sexes. Entre 3 et 10 mois, on observe une augmentation de E2 chez la fille puis les concentrations chutent et restent faibles jusqu'au début de la puberté.

Chez la femme en période d'activité ovarienne, les concentrations circulantes sont très faibles au début du cycle menstruel puis s'élèvent progressivement au cours de la phase folliculaire. A la fin de cette phase, l'augmentation devient exponentielle pour atteindre un pic préovulatoire, puis les concentrations chutent avant l'ovulation. Elles remontent ensuite au cours de la phase lutéale. Quelle que soit la phase du cycle, la sécrétion de E2 est pulsatile et les concentrations sériques sont plus élevées le matin que l'après-midi.

Au cours de la phase folliculaire, le rapport E2/E1 est inférieur à 1, mais devient supérieur à 1 au cours de la phase lutéale.

| | PF (1 ^{re} semaine) | PF (2 ^e semaine) | Pic Pré-ovulatoire | PL |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------|
| Estradiol (pg/ml) | 20 - 94 | 57 - 260 | 100 - 420 | 60 - 230 |

PF = phase folliculaire; PL = phase lutéale (J+4 à J+9 après le pic de LH)

Au cours de la grossesse, les concentrations de E2 augmentent du début à la fin selon une courbe ayant la forme d'une sigmoïde : valeurs jusqu'à 3 500 pg/ml au 1^{er} trimestre, jusqu'à 17 000 pg/ml au 2^e trimestre et jusqu'à 38 000 au 3^e trimestre.

Au cours d'une stimulation ovarienne, les valeurs observées vont de < 30 à 4000 pg/ml.

Au cours de la périménopause, marquée par l'augmentation progressive de la FSH, la sécrétion œstrogénique ovarienne persiste, mais les cycles deviennent de plus en plus anovulatoires. Aussi existe-t-il une hyperœstrogénie relative du fait de la disparition de la sécrétion de progestérone.

A la ménopause, la sécrétion ovarienne de E2 disparaît et les concentrations circulantes, provenant de la conversion périphérique de l'androstènedione et de E1, sont faibles et continuent à baisser avec l'âge (cf. tableau).

| | Age (ans) | | |
|--------------------------|-----------|----------|----------|
| | < 60 | 60 – 70 | > 70 |
| Estradiol (pg/ml) | < 3 – 50 | < 3 – 30 | < 3 – 30 |

Chez la femme ménopausée, c'est E1 et le sulfate de E1 qui représentent les œstrogènes circulants les plus importants quantitativement. De ce fait, le rapport E1/E2 est supérieur à 1.

Chez l'homme, les concentrations de E2 sont toujours inférieures à celles de E1 (rapport E2/E1 < 1) et comprises entre 10 et 40 pg/ml avant 60 ans, puis elles augmentent progressivement avec l'âge.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

| Augmentation de l'œstradiolémie | Diminution de l'œstradiolémie |
|---|---|
| - Traitements contraceptifs ou substitutifs de la ménopause | - Insuffisance ovarienne |
| - Tumeurs sécrétantes ovariennes ou surrénaliennes | - Insuffisance hypothalamo-hypophysaire |
| | - Cycles courts (phase lutéale < 10 j) |
| | - Syndrome des ovaires polykystiques |
| | - Aménorrhée |

La concentration sérique de E2 étant un bon index de l'activité folliculaire, seul le dosage de E2 constitue un paramètre important pour l'évaluation de l'imprégnation œstrogénique chez la femme. Ceci est surtout indiqué au cours de la période pré- ou péripubertaire, lors de l'installation de la ménopause et en présence d'une aménorrhée.

Chez la femme, E2 est à des concentrations faibles dans tous les hypogonadismes quelle que soit leur origine : primitivement ovarienne ou secondaire à un déficit hypothalamo-hypophysaire.

En revanche, E2 est élevé dans les tumeurs féminisantes de l'ovaire : tumeurs de la granulosa, dysgerminomes ou gynadoblastomes, choriocarcinomes et tumeurs à cellules de Sertoli.

L'hypersécrétion d'œstrogènes se traduit chez la petite fille par une puberté précoce iso-sexuelle avec apparition des caractères sexuels secondaires et des règles. Chez la femme en période d'activité ovarienne, les signes d'hyperœstrogénie sont les métrorragies, les mastodynies, les syndromes prémenstruels.

Chez le garçon et l'homme, l'hyperproduction d'œstrogènes avec augmentation concomitante de E1 et de E2 entraîne l'apparition d'une gynécomastie.

Cette hyperœstrogénie peut :

- provenir d'une sécrétion tumorale et la tumeur peut séder dans le testicule ou dans la cortico-surrénale ou
- être secondaire à un choriocarcinome sécrétant de la choriogonadotropine (hCG) qui stimule les cellules de Leydig.

L'hyperœstrogénie chez l'homme peut aussi être la conséquence :

- d'un trouble du métabolisme des œstrogènes comme on peut l'observer dans les hépatopathies (plus particulièrement les cirrhoses) ou

- de l'augmentation de l'activité de l'aromatase dans les tissus périphériques.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Nahoul K., Roger M., *Dosages hormonaux*. Dans: Papiernik E., Rozenbaum H., Bellaisch-Allart J., Paris, Medecine-Sciences Flammarion, 1990:201-21.
- Pujol P., Maudelonde T., *Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire*. Dans : Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie-Nutrition, Paris, Elsevier, 1997:10-034-E10, 10 p.
- Carr B.R., *Disorders of the ovaries and female reproductive tract*. Dans: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998 :751-817.
- Taieb J. Lachgar-Keltoum M. *Caractéristiques immunoanalytiques de l'œstradiol*. Immunoanal Biol Spec 2011;26(5-6):280-6.