

**DONNÉES NOUVELLES SUR LE MÉCANISME
DE L'ACTION INHIBITRICE DE LA TESTOSTÉRONE
SUR L'OVAIRE CHEZ LE COBAYE**

PAR

MARESCAUX (J.) et DEMINATTI (M.)

La base de nos expériences repose sur l'étude, chez le Cobaye, des réactions fonctionnelles de greffons intra-testiculaires d'ovaires empruntés à des cobayes adultes et de l'évolution de greffons intra-testiculaires d'ovaires de fœtus et de nouveau-nés.

Dans une communication précédente, nous avons démontré que le seuil de réaction à la gonadostimuline hypophysaire de greffons intra-testiculaires d'ovaires empruntés à des cobayes adultes, correspond à une dose 5 fois plus élevée que pour l'ovaire en place (1). Dans une autre publication, nous avons également mis en évidence que des greffons ovariens intra-testiculaires, empruntés à des fœtus de cobayes et à des nouveau-nés ont une croissance ralentie ou nulle: pourtant leurs aptitudes réactionnelles sont conservées, puisque sous l'influence de doses répétées d'extrait préhypophysaire administrées à l'animal porte-greffe, nous avons pu observer une croissance plus ou moins accusée des follicules de ces implants (2).

Pour tenter d'interpréter ces résultats, il nous a paru important de reconsidérer le problème de l'action de l'hormone mâle sur la gonade femelle.

L'action inhibitrice de l'hormone mâle sur l'ovaire a déjà fait l'objet de nombreux travaux. ZUCKERMANN (3), HARTMANN (4) ont constaté une inhibition de l'ovaire chez la guénon par les androgènes qui seraient également susceptibles de freiner l'activité ovarienne chez la femme [PAPANICOLAOU, RIPLEY et SHOR (5)]. Enfin GLEY et DELOR (6) ont

montré que la testostérone empêchait l'action de l'hormone gonadostimulante sur l'ovaire infantile.

Mais les modalités de ce phénomène semblent mal élucidées. De nombreux auteurs [GLEY et DELOR (6), LACASSAGNE et RAYNAUD (7), HAMILTON et WOLFE (8)] pensent que l'hormone mâle agit par l'intermédiaire de l'hypophyse en réduisant son activité gonadostimulante. Pour SIMONNET et ROBÉY (9), au contraire, une action sur le récepteur ovarien doit être tenue pour vraisemblable, mais ces auteurs n'apportent pas de preuves directes d'un tel processus.

MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

Nous avons utilisé 42 cobayes femelles dont les poids ont varié entre 180 et 300 g et qui ont été soumis aux conditions expérimentales suivantes :

A) Chez 18 cobayes femelles, à l'aide d'un fin trocart nous avons introduit, dans l'un des deux ovaires, une petite quantité d'hormone mâle cristallisée hydrosoluble de l'ordre de 1 mg. Parmi les animaux ainsi traités, 6 reçurent en outre une injection unique d'extrait préhypophysaire correspondant à 0,0025 g, d'hypophyse fraîche, dose pour laquelle on obtient normalement la formation de pseudo-corps jaunes qui expriment un processus de lutéinisation expérimentale [M. ARON (10); H. FIRKET, A. PETROVITC, J. MARESCAUX et M. ARON (11); C. ARON et L. ASCII (12)].

L'autopsie fut pratiquée 40 heures après le début de l'expérience et dans chaque cas les deux ovaires furent soumis à un examen histologique comparatif.

Des expériences-témoins ont montré que le traumatisme provoqué par l'inoculation intra-ovarienne de différentes substances ou de fragments de divers organes n'entraînait aucune modification significative de l'ovaire.

B) 14 cobayes femelles ont reçu pendant 5 jours une injection quotidienne de 10 mg de propionate de testostérone (*) ; 6 d'entre elles ont reçu, en même temps que la dernière injection d'hormone mâle, une dose unique d'extrait

(*) Nous remercions les laboratoires Roussel qui ont mis à notre disposition le propionate de testostérone (Stérandryl).

hypophysaire correspondant également à 0,0025 g d'hypophyse fraîche de l'œuf. Les animaux ont été autopsiés 40 heures après la dernière injection.

C) Enfin, dans une dernière série d'expériences, 10 cobayes femelles nouveau-nées ont été soumises, dès le jour de leur naissance, à une injection quotidienne de 5 mg de propionate de testostérone. L'autopsie a été pratiquée, au bout de 25 jours, 48 heures après la dernière injection.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1. *Inoculation intra-ovarienne d'hormone mâle*

Dans les 12 cas d'introduction d'hormone mâle dans l'un des deux ovaires, celui-ci a présenté une image caractéristique d'inhibition plus ou moins accusée, cette variabilité étant vraisemblablement en rapport avec les quantités inégales de testostérone introduites.

Dans 4 cas, nous avons observé dans l'ovaire inoculé une atrésie marquée de la plupart des follicules de grand et moyen diamètre, alors que ceux épargnés par l'atrésie présentaient un aspect de croissance lente (cellules folliculeuses pauvres en cytoplasme, thèque à cellules fibrocytiformes, absence de mitoses) (13).

Dans les 8 autres cas, l'ovaire inoculé n'offrait que très peu d'images d'atrésie, mais tous les follicules avaient un aspect quiescent (13).

Par contre, dans 11 cas sur 12, l'autre ovaire a présenté l'image d'hyperactivité réactionnelle décrite par M. ARON, C. ARON et J. MARESCAUX (14).

Dans les 6 cas d'introduction d'hormone mâle combinée avec une injection d'extrait préhypophysaire, l'ovaire inoculé contenait un certain nombre de follicules épargnés par l'atrésie et offrant l'aspect d'une vive stimulation. En revanche, l'ovaire de l'autre côté montrait soit une atrésie généralisée, soit des pseudo-corps jaunes.

2. *Injection d'hormone mâle*

Les ovaires des 8 cobayes ainsi traités ont présenté chaque fois l'image d'inhibition que nous avons décrite ci-dessus à propos de nos expériences d'inoculation intra-ovarienne.

Par contre, dans les 6 cas où les animaux ont reçu, en même temps que la dernière injection d'hormone mâle une dose unique d'extrait hypophysaire correspondant à 0,0025 g de préhypophyse fraîche, un certain nombre de follicules ont présenté l'aspect classique d'une vive stimulation.

Enfin les injections de testostérone, chez le cobaye femelle nouveau-née, ont montré que la plupart des follicules sont restés au stade primordial ou primaire, alors que, chez les animaux témoins du même âge, on observe déjà de nombreux follicules cavitaires.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Nous avons confirmé la donnée classique de l'inhibition de la gonade femelle par la testostérone administrée par voie parentérale: c'est ce qui ressort non seulement de l'effet d'inhibition que nous avons obtenu, dans ces conditions, chez le cobaye femelle prémature ou mûr, mais encore de nos observations chez le cobaye nouveau-né et enfin de nos expériences d'administration combinée de testostérone et d'extrait hypophysaire qui nous ont permis de démontrer que l'hormone mâle élevait le seuil de réponse des ovaires à la gonadostimuline hypophysaire.

Mais jusqu'à présent, la majorité des auteurs a interprété l'action inhibitrice de la testostérone sur l'ovaire comme due au freinage, par cette hormone, de la sécrétion gonadostimulante de la préhypophyse.

Or le mécanisme en cause peut résulter d'une action purement locale, ainsi que le démontrent nos expériences d'inoculation de testostérone cristallisée dans l'ovaire, soit seule, soit combinée à une injection d'extrait hypophysaire. Les résultats que nous avons obtenus dans ces conditions sont superposables à ceux obtenus après administration de l'hormone mâle par voie générale, c'est-à-dire que l'inoculation intra-ovarienne de testostérone entraîne les mêmes signes d'inhibition que l'administration de cette hormone par voie générale et que le seuil de réponse à la gonadostimuline, exprimée par la stimulation folliculaire, est de même ordre, soit dans le cas d'inoculation, soit dans celui d'injection de testostérone.

En outre, cette action inhibitrice locale de l'hormone mâle permet d'interpréter l'élévation du seuil de réponse des greffons intra-testiculaires d'ovaires adultes à la gonadostimuline, de même qu'elle explique la croissance ralentie ou nulle des implants ovariens intra-testiculaires provenant d'ovaires de fœtus ou de nouveau-nés.

Nous établissons donc que la testostérone est apte à exercer sur l'ovaire un effet inhibiteur direct. Toutefois, nous ne pouvons exclure, dans l'état actuel de nos expériences, qu'avec ce mécanisme direct ne se combine un mécanisme indirect par relais hypophysaire, quand la testostérone est introduite dans la circulation générale.

(*Institut d'Histologie — Faculté de Médecine de Strasbourg.*
 Directeur: M. ARON.)

BIBLIOGRAPHIE

1. MARESCAUX (J.) et DEMINATTI (M.). — *Ann. Endocrinol.*, 1954, **15**, 572.
 2. MARESCAUX (J.) et DEMINATTI (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 570.
 3. ZUKERMANN (S.). — *Lancet*, 1937, **233**, 676.
 4. HARTMANN (G.-G.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1937, **37**, 87.
 5. PAPANICOLAOU (G.N.), RIPLEY (H.-S.) et SHOR (E.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1938, **37**, 689.
 6. GLEY (P.) et DELOR (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 52.
 7. LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 689.
 8. HAMILTON (B.) et WOLFE (J.-M.). — *Endocrinol.*, 1938, **22**, 360.
 9. SIMONNET et ROBÉY. — *Les androgènes*, 1941, Masson, édit., Paris.
 10. ARON (M.). — *Arch. Anat. Histol., Embryol.*, 1932, **15**, 237.
 11. FIRKET (H.), PETROVIC (A.), MARESCAUX (J.) et ARON (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 501.
 12. ARON (C.) et ASCH (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 400.
 13. ARON (C.) et ARON (M.). — *Arch. Anat. Histol., Embryol.*, 1952, **34**, 27.
 14. ARON (M.), ARON (C.) et MARESCAUX (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1009.
-