

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1955

No 33

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

DEMINATTI Marc-Marie

né à MALAUCOURT (Moselle) — le 24 Février 1928

ASSISTANT A L'INSTITUT D'HISTOLOGIE

Recherches sur le fonctionnement ovarien, chez le Cobaye, dans les conditions de la greffe intratesticulaire ou intra-utérine. Contribution à l'étude de l'action, sur l'ovaire, de la testostérone et de la gonadostimuline préhypophysaire.

Président: M. Max ARON, Professeur

• 1955 •

SOCIÉTÉ D'ÉDITION DE LA BASSE-ALSACE - 6, RUE FINKMATT - STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen MM. FONTAINE
Doyen honoraire et Assesseur CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

<i>Anatomie</i>	MM. BELLOCQ
<i>Anatomie Pathologique</i>	FRUHLING
<i>Biologie Médicale</i>	KLEIN
<i>Chimie Biologique</i>	MANDEL
<i>Embryologie</i>	VINTEMBERGER
<i>Histologie</i>	ARON M.
<i>Hydrologie et Climatologie</i>	WAITZ
<i>Hygiène et Bactériologie</i>	LAIGRET
<i>Médecine Légale et Médecine Sociale</i>	SIMONIN
<i>Parasitologie et Médecine Tropicale</i>	CALLOT
<i>Pharmacologie et Médecine Expérimentale</i> ..	SCHWARTZ
<i>Physiologie</i>	KAYSER
<i>Physique Biologique</i>	CHEVALLIER
<i>Clinique Chirurgicale A</i>	FONTAINE
<i>Clinique Chirurgicale B</i>	WEISS
<i>Clinique Médicale A</i>	WARTER
<i>Clinique Médicale B</i>	STAHL
<i>Clinique Dermatologique</i>	RÆDERER
<i>Clinique Infantile</i>	SACREZ
<i>Clinique Neurologique</i>	THIEBAUT
<i>Clinique Gynécologique et d'Accouchement</i> ..	GINGLINGER
<i>Clinique Ophtalmologique</i>	NORDMANN
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	MOUNIER-KUHN
<i>Chaire de Clinique et de Prophylaxie de la Tuberculose</i>	OUDET
<i>Clinique Psychiatrique</i>	KAMMERER
<i>Biologie Bactérienne</i>	TULASNE
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	JUNG
<i>Chaire de Thérapeutique</i>	METZGER H.
<i>Chaire d'Electro-Radiologie</i>	GROS

PROFESSEURS SANS CHAIRE

<i>Anatomie</i>	MM. WINCKLER
<i>Embryologie</i>	CLAVERT

A MES PARENTS,

Faible témoignage d'affection et de reconnaissance.

A MES SŒURS.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Max ARON

Directeur de l'Institut d'Histologie de la Faculté de Médecine
de Strasbourg,

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

*qui m'a accueilli dans son laboratoire et m'a prodigué,
depuis 4 ans, conseils et directives. Je lui dois toute ma
formation scientifique.*

*Qu'il veuille bien trouver, ici, l'expression de ma res-
pectueuse reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur Jean MARESCAUX,

Chef de Travaux à l'Institut d'Histologie de la Faculté de
Médecine de Strasbourg,

*dont la collaboration me fut précieuse pour ce travail élaboré
en commun.*

Je le remercie de l'amitié qu'il veut bien me porter.

A Monsieur le Docteur Alexandre PETROVIC,

Attaché de Recherches de l'Institut National d'Hygiène,

*en toute amitié et en souvenir de mes premières recherches
de Laboratoire que nous avons menées en commun.*

A MES JUGES DE THÈSE.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE STRASBOURG.

I. - AVANT-PROPOS

Depuis quelques années se poursuivent à l'Institut d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, sous la direction de notre Maître, le Professeur Max ARON, des recherches qui tendent à éclairer, entre autres problèmes, les relations hypophyso-gonadiques. Ces recherches ont abouti notamment à reconsidérer le problème de la conception dualiste de l'activité gonadotrope de la préhypophyse (108 - 1953 ; 107 - 1954 ; 110 - 1954 ; 51 - 1953 ; 50 - 1953 ; 3 - 1954 ; 9 - 1954 ; 10 - 1954 ; 6 - 1954).

D'autre part, la mise au point d'une technique de greffe intra-testiculaire a permis d'établir une méthode précise de travail, qui fut à la base de recherches d'ordre biologique et endocrinologique : greffe de préhypophyse, qui permet d'analyser l'action directe de la gonadostimuline sur les éléments gonadiques (108 - 1953 ; 107 - 1954) ; étude de la réactivité fonctionnelle de greffons thyroïdiens à la thyrostimuline et à la thyroxine (31 - 1953) ; greffes de différents organes et de cancer humain (109 - 1953 ; 5 - 1953).

C'est dans le cadre des greffes et du problème de la dualité des gonadostimulines, que nous avons entrepris ce travail, dont l'objet a été d'élucider, par la méthode de greffes ovariennes intra-testiculaires et intra-utérines, certains points concernant les relations hypophyso-ovariennes.

A cet effet nous avons adopté le plan de travail suivant : tout d'abord, nous avons étudié l'évolution des greffons ovariens

adultes et foetaux ainsi que leur réactivité à la gonadostimuline injectée à l'animal porte-greffe (91 - 1954 ; 93 - 1955). Nous avons ensuite envisagé l'action directe de la gonadostimuline sur les greffons ovariens par la méthode de greffe combinée intratesticulaire d'ovaire et de préhypophyse (94 - 1955). Enfin, pour interpréter certains faits observés lors de ces expériences, nous avons été amené à étudier l'action de la testostérone sur l'ovaire (92 - 1955).

Au préalable, pour situer le problème que nous considérons, nous ferons un bref rappel historique.

II. - HISTORIQUE

A — LES TRANSPLANTATIONS CHEZ LES MAMMIFÈRES :

GREFFES EN GÉNÉRAL.

« Le but de la transplantation est de prélever, chez un animal, un fragment de tissu, sinon un organe entier, et de le replacer, soit en un autre point chez le donneur, soit chez un animal de même espèce ou d'espèce différente » [M. ARON (7 - 1955)].

Selon l'origine du transplant, on distingue trois variétés de greffes : si donneur et receveur se confondent, il s'agit d'une autogreffe ; dans l'homogreffe, donneur et receveur sont différents, mais appartiennent à la même espèce ; enfin on parle d'hétérogreffe quand donneur et receveur sont d'espèce différente.

A côté de ces trois types principaux, il nous faut signaler deux formes spéciales. Ce sont : la syngénésiogreffe, où donneur et receveur sont liés par une étroite consanguinité, et la greffe bréphoplastique, où le greffon est d'origine embryonnaire et le receveur un adulte [R. MAY (96 - 1934 ; 98 - 1952)].

Mais la greffe effective n'est pas l'aboutissement de toute transplantation. En effet, il n'y a greffe, au sens strict, que si le greffon est vivant au moment de son implantation, et que si, une fois implanté, il présente une survie biologique vraie, c'est-à-dire s'il conserve durablement son intégrité morphologique et ses capacités fonctionnelles. La greffe ainsi entendue présente un double intérêt théorique et pratique.

Sur le plan théorique, elle permet l'étude du comportement du transplant soumis à de nouvelles corrélations, et de l'action du transplant sur le porte-greffe à son voisinage immédiat, sinon à distance.

C'est ainsi qu'en Embryologie, la transplantation rend possible l'étude non seulement des potentialités, mais aussi du pouvoir d'induction d'un tissu. De nombreux travaux de grande importance ont enrichi ce domaine. Pratiquée chez l'adulte, elle permet l'étude de l'action du greffon soumis à des influences hormonales, nerveuses ou autres, échappant aux conditions normales.

Sur le plan pratique, il suffit de rappeler les nombreuses tentatives faites chez l'homme pour remplacer certains organes déficients ou lésés. Nous rappellerons à ce sujet une tentative de transplantation rénale [MICHON, HAMBURGER, ECONOMOS, DELINOTTE, RICHET, VAYSSE et ANTOINE (101-1953)], qui fut l'objet d'une étude anatomique et biochimique ; cette greffe syngénésioplastique se termina par la « sidération » brutale des fonctions rénales le 21ème jour après l'opération, avec une augmentation des gammaglobulines.

Quant aux greffes osseuses et vasculaires, le terme de « prothèse » leur semblerait mieux adapté, car le transplant est mort avant l'implantation. D'ailleurs, il sert plutôt de charpente, et sa reviviscence est sujette à caution.

Aussi le terme de greffe chez l'Homme ne s'appliquerait qu'à l'autogreffe de tissus vivants, par exemple, de fragments d'os ou de peau prélevés chez le donneur lui-même. Par contre, l'homogreffe serait généralement vouée à l'échec.

Ceci nous amène à envisager le problème des causes d'échec des greffes.

Ces causes échappent dans la plupart des cas à l'investigation directe. Toutefois, il est permis d'en tenter une interprétation logique.

En effet, pour qu'un tissu transplanté vive, il lui faut un certain apport nutritif, qui lui est apporté, soit par imbibition, soit surtout par les vaisseaux sanguins et lymphatiques : ceci implique leur néoformation rapide, sinon le tissu transplanté dégénère, s'autolyse, pour être secondairement l'objet d'une résorption de la part du porte-greffe.

Du reste, la revascularisation du greffon est, sans doute, elle-même liée à l'absence de défense de l'organisme contre le transplant. Or, dans le cas de l'homotransplantation et, *a fortiori*, des hétérotransplantations, celui-ci se comporte comme un vec-

teur de protéines étrangères qui suscitent, de la part de l'organisme du porteur, une réaction immunologique, c'est-à-dire la formation d'anti-corps : d'où la mort puis la résorption de l'implant.

L'origine et l'âge du transplant interviennent aussi pour une grande part dans la réussite. L'autogreffe est plus propice que l'homogreffe, car l'incompatibilité chimique, que nous venons d'envisager, ne joue pas comme facteur d'insuccès, alors que l'homogreffe, et surtout l'hétérogreffe, sont toujours vouées à l'échec, tout au moins chez les vertébrés supérieurs.

L'expérience a, d'autre part, pu montrer que, plus le transplant était jeune, voire même embryonnaire, plus les chances de survie étaient grandes : son pouvoir antigénique serait inversement proportionnel à son âge.

Il en est ainsi, selon toute vraisemblance, parce que l'individualité chimique, facteur de l'incompatibilité entre transplant et hôte, s'acquiert progressivement au cours du développement.

Il n'en est pas moins vrai que, dans certaines conditions ou pour certains organes, des homotransplantations d'adulte à adulte, chez les mammifères, ont pu aboutir à des greffes authentiques. Tel a été le cas pour les homogreffes intra-testiculaires d'hypophyse et de thyroïde réalisées dans le laboratoire de l'Institut d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg (109 - 1953 ; 13 - 1953). Tel a été, plus anciennement, le cas des homogreffes d'ovaires sur lesquelles nous allons maintenant insister.

1 - GREFFES OVARIENNES.

Il semble que la première greffe ovarienne fut pratiquée par BERT en 1863, chez le Rat : les greffons intrapéritonéaux se résorbèrent (21 - 1863).

KNAUER, en 1896, montra que, chez la lapine, l'autogreffe ovarienne dans le mésomètre, est fonctionnelle pendant longtemps contrairement aux homogreffes (73 - 1896).

GRIGORIEFF, en 1897, confirma ces données par la fécondation de lapines dont l'ovaire avait été autogreffé *in situ*, et chez lesquelles se serait produite une mise-bas normale (61 - 1897).

C'est à RIBBERT (113 - 1898) que revient le mérite d'une étude histologique systématique et complète des greffons ovariens, dans le péritoine et en d'autres points, chez le cobaye

femelle. Il fit une étude, jour après jour, de l'évolution des greffons, et observa, que les gros follicules et les corps jaunes présents lors de la transplantation périssent rapidement, alors que les petits follicules survivent, et sont à l'origine d'une nouvelle génération de grands follicules. Il nota que l'implant ovarien est encore normal 130 jours après la greffe, et, écrit-il, « Dazu sind also die Nerven nicht erforderlich ».

Les expériences d'homogreffes d'ovaires adultes, chez le cobaye femelle adulte, pratiquées par HERLITZKA (69 - 1900), ont été négatives, alors que dans le même laboratoire, FOA (52 - 1900) obtint d'excellents résultats, chez la lapine, en greffant des ovaires embryonnaires chez des femelles adultes castrées ou non, ainsi que chez des femelles impubères.

SCHULTZ (117 - 1900), utilisant des méthodes expérimentales analogues, apporta la confirmation des résultats obtenus par FOA. Cette réussite expérimentale s'expliquerait, d'après HERLITZKA (70 - 1900), par le fait que SCHULTZ n'a utilisé, dans ses greffes, que des ovaires prélevés sur des animaux très jeunes.

BURCKHARD (28 - 1908) tenta, le premier, la greffe ovarienne intra-testiculaire, mais sans résultat.

Une place d'honneur doit être attribuée à STEINACH (129 - 1916) qui réussit, sur une large échelle, des greffes ovariennes, dans le cadre de ses recherches sur l'hermaphrodisme, et à SAND (116 - 1922) qui pratiqua la greffe ovarienne intra-testiculaire.

LIPSCHÜTZ et ses collaborateurs ont pratiqué un grand nombre de greffes ovariennes, chez le Cobaye, pour étudier l'antagonisme hormonal des glandes sexuelles (83 - 1925 ; 85 - 1925 ; 86 - 1925 ; 87 - 1923).

Tous ces auteurs sont d'accord pour dire que le greffon prend d'autant mieux que l'organisme est carencé en hormones sexuelles [LIPSCHÜTZ (86 - 1925), PETTINARI (111 - 1928)] aussi bien mâles que femelles et que le transplant est plus jeune [FOA (52 - 1900)].

Une analyse de l'évolution histologique de la greffe ovarienne est nécessaire pour mieux comprendre les possibilités d'étude et la valeur des résultats obtenus par cette méthode. Nous ne nous occuperons que des autogreffes et des homogreffes, homosexuelles et hétérosexuelles.

a) *Evolution d'un transplant ovarien adulte.*

1) chez la femelle entière adulte.

Dans ce cas le greffon ovarien a une évolution ralentie ; il présente un épithélium germinatif capable, selon SCHULTZ (118 - 1910), ATHIAS (18 - 1923), MAYER (99 - 1935), d'engendrer de nouveaux ovocytes et de nouveaux follicules qui croissent lentement sans jamais aboutir à la formation de corps jaunes.

Il semble donc que « les ovaires *in situ* empêchent le développement et la maturation folliculaire dans la greffe ovarienne » [LIPSCHÜTZ et ADAMBERG (86 - 1925)].

2) chez la femelle castrée adulte.

Le greffon présente une structure et une évolution d'ovaire normale, à laquelle correspond une activité physiologique également normale, attestée par l'amendement des phénomènes de castration [LONG et EVANS (89 - 1921), GOODMAN (60 - 1934), DESCLIN (43 - 1954)] ; on observe, en outre, la disparition des cellules de castration au niveau de l'hypophyse et la réapparition du cycle vaginal.

MAY ayant pratiqué des greffes autoplastiques intra-oculaires de fragments d'ovaires chez la lapine castrée, observe que le greffon réagit, comme un ovaire *in situ*, à l'injection de 10cc d'urine de femme enceinte (97 - 1944).

DWORZAK et PODLESCHKA (44 - 1934), dans des expériences antérieures à celles de MAY, ont obtenu des résultats identiques, avec la même technique.

CHAMORRO (30 - 1936) a d'ailleurs proposé cette méthode pour le diagnostic biologique de la grossesse.

Si, par contre, on pratique la greffe dans la rate, on constate, au niveau du greffon ovarien, la présence d'un grand nombre de corps jaunes, et les récepteurs périphériques sexuels, ainsi que l'hypophyse, restent du type castrat [DESCLIN (43 - 1954) ; LI et GARDNER (80 - 1947)].

Cette technique de transplantation intrasplénique met en évidence le rôle éventuel, sur l'hypophyse, des produits du catabolisme des œstrogènes inactivés par le foie, [SILBERSTEIN, MOLNAR et ENGEL (121 - 1933) ; G. W. SMITH et O. W. SMITH (122 - 1938 ; 123 - 1940) ; O. W. SMITH (124 - 1944) ;

M. S. BISKIND et G. R. BISKIND (22 - 1942 ; 23 - 1944) ; M. S. BISKIND et M. C. SHELESNYAK (24 - 1942) ; HELLER (65 - 1940) ; ACHILLES et STURGIS (1 - 1951) ; GOLDEN et SEVRINGHAUS (59 - 1938) ; LIPSCHÜTZ (84 - 1946)] qui provoqueraient la libération de gonadostimuline à effet lutéinisant [DESCLIN (43 - 1954)].

Par contre, si la même expérience est pratiquée chez une femelle entière ou hémicastrée, le greffon ne contient aucune formation lutéinique, ce qui, d'après DESCLIN (43 - 1954) prouve que les œstrogènes libérés à partir des ovaires *in situ*, freinent la sécrétion du facteur dit lutéinisant.

3) chez le mâle entier ou castré.

Quel que soit le lieu de la greffe, le transplant ne présente jamais de formation lutéinique [PETTINARI (111 - 1928) ; LIPSCHÜTZ et ADAMBERG (85 - 1925) ; SAND (116 - 1922) ; VOSS (131 - 1925) ; BÄRTSCHI et PONSE (20 - 1934)]. Les follicules évoluent toutefois jusqu'au stade cavitaire. ATHIAS (18 - 1923) et PETTINARI (111 - 1928) voient de nombreuses formations atrétiques et kystiques, alors que VOSS (131 - 1925) signale leur rareté.

GOODMAN (60 - 1934), par contre, ayant pratiqué des transplantations intra-oculaires de fragments d'ovaires, chez le rat castré, observe la formation de corps jaunes au niveau des greffons, après l'injection d'urine de femme enceinte.

BÄRTSCHI et PONSE (20 - 1934) ont implanté des fragments d'ovaires dans le rein de cobaye mâle, et n'ont obtenu la formation d'images de lutéinisation au niveau du transplant, qu'après avoir administré, à l'animal porte-greffon, de l'extrait hypophysaire et de l'urine de femme enceinte.

L'activité endocrine de ce greffon est attestée, après un certain temps de latence [LIPSCHÜTZ et ses collaborateurs (87 - 1923 ; 88 - 1925)], par une féminisation plus ou moins accentuée du porteur.

La transplantation ovarienne intra-testiculaire qui permet l'étude de l'hermaphrodisme, par l'obtention d'ovariotestis expérimental, n'aboutit pas à une évolution du greffon différente de celle d'un implant ovarien placé en un autre point de l'organisme mâle [VOSS (131 - 1925) ; ENGLE (45 - 1929)].

Par contre, placé dans la rate, son évolution est identique à celle d'un ovaire greffé chez une femelle entière ou hémicas-trée [DESCLIN (143 - 1954)].

b) *Évolution d'un transplant ovarien jeune.*

Si l'ovaire transplanté est jeune ou embryonnaire, et le receveur un adulte mâle ou femelle, l'analyse des expériences, que nous avons relevées, nous conduit à constater certains faits.

1) Les chances de prise de l'implant sont plus grandes que dans le cas d'un transplant adulte [FOA (52 - 1900) ; MARESCAUX et DEMINATTI (93 - 1955)].

2) L'ovaire greffé subit une croissance accélérée [LONG et EVANS (89 - 1921)] et se développe parallèlement à l'âge du receveur [FOA (52 - 1900)]. Nous verrons ultérieurement que, par contre, dans nos expériences de greffe intra-testiculaire, nous constatons, comme l'avait déjà souligné ENGLE (45 - 1929), un ralentissement de l'évolution de l'implant.

En résumé, la réussite des greffes ovariennes, à partir d'ovaires prélevés sur des animaux embryonnaires, jeunes ou adultes, semble très variable selon les auteurs, mais aussi, chez les différents auteurs, suivant les espèces ; c'est ainsi que PETTINARI (111 - 1928) considère le Cobaye comme un milieu particulièrement favorable. De plus, si, dans la majorité des cas, les greffes effectives ont été obtenues à partir d'ovaires jeunes, certains auteurs ont observé des survies prolongées [VOSS (131 - 1925)] d'implants d'ovaires adultes.

Ces résultats expérimentaux sont comparables à ceux obtenus en clinique humaine [COTTE (33 - 1936) ; BLANC (25 - 1950) ; LELIEVRE (79 - 1953)].

2 - GREFFES D'AUTRES GLANDES ENDOCRINES.

Nombreux sont les auteurs qui pratiquèrent des transplantations de glandes endocrines, notamment d'hypophyse [CARRARO (29 - 1909) ; MAY (98 - 1952) ; GARDNER et HILL (57 - 1935)] et de thyroïde [CRISTIANI (39 - 1895) ; MAY (96 - 1934 ; 98 - 1952)] avec plus ou moins de succès, suivant les conditions expérimentales.

Dans le laboratoire de M. ARON, différents types de greffes homoplastiques furent réalisés, avec succès, dans le testicule du

Cobaye et du Rat [A. PETROVIC, C. WEILL et M. DEMINATTI (109 - 1953) ; M. ARON, A. PETROVIC, C. WEILL, et M. DEMINATTI (13 - 1953) ; A. PETROVIC (106 - 1955)].

a) *Grefe intra-testiculaire de préhypophyse.*

A une intégrité morphologique du greffon préhypophysaire correspond une action stimulante sur les cellules de LEYDIG, au voisinage du greffon, et une action inhibitrice sur les éléments séminaux [PETROVIC, DEMINATTI et WEILL (107 - 1954) ; PETROVIC, WEILL et DEMINATTI (108 - 1954)]. Par contre, chez le Rat, si la stimulation de la glande interstitielle est manifeste, on ne peut mettre en évidence l'inhibition de la lignée séminale [PETROVIC (106 - 1955)].

b) *Grefe intra-testiculaire de thyroïde.*

Le transplant thyroïdien devient un greffon effectif, comme le prouvent les expériences de COMOLLI et PETROVIC (31 - 1953), qui ont montré que le greffon, soumis à l'action de la thyroïdostimuline ou de la thyroxine injectée à l'animal portegrefe, réagit dans le même sens et avec les mêmes modifications que la thyroïde *in situ*.

c) *Greffes intra-testiculaires combinées de thyroïde et de préhypophyse.*

COMOLLI et PETROVIC (32 - 1954) ont greffé simultanément des fragments de préhypophyse et de thyroïde, dans le testicule de Cobaye. Ils ont observé, en même temps que les modifications morphologiques testiculaires dues à la présence de l'implant préhypophysaire, des signes d'activité excréto-sécrétrice au niveau des fragments thyroïdiens voisins, attestant l'action stimulante du greffon préhypophysaire sur l'implant thyroïdien, et qui sont faciles à apprécier par comparaison avec les fragments thyroïdiens, de même origine, inoculés isolément dans le testicule controlatéral.

Les greffes combinées intra-testiculaires, chez le Cobaye, de fragments de *pars distalis* et d'ovaire, pratiquées par MARESCAUX J. et nous-même, ont donné, comme nous le verrons ultérieurement, des résultats du même ordre (94 - 1955).

B - ACTIVITÉ GONADOSTIMULANTE DE LA PRÉHYPOPHYSE.

Après les constatations cliniques de Pierre MARIE (95 - 1886), de BABINSKI (19 - 1900), ASCHNER (17 - 1912), en pratiquant l'hypophysectomie chez le Chien, mit en évidence la signification endocrine de la glande pituitaire. A sa suite, de nombreux auteurs, grâce à la même expérience, confirment l'importance de l'appareil hypophysaire et voient que son ablation entraîne l'aplasie des autres glandes endocrines.

En 1921, EVANS et LONG (46 - 1921) démontrent l'activité gonadotrope de la préhypophyse, en provoquant, chez le Rat, des phénomènes de lutéinisation ovarienne par l'administration d'un extrait de *pars distalis*.

Cette notion fut confirmée par la méthode des implantations quotidiennes sous-cutanées de fragments préhypophysaires, chez la rate et la souris [ZONDEK (135 - 1926) ; SMITH (126 - 1927) ; SMITH et ENGLE (127 - 1927)] et par les expériences d'hypophysectomie chez de nombreuses espèces [SMITH (125 - 1926) chez le Rat, LACASSAGNE et NYCA (74 - 1935) chez le Lapin].

ASCHHEIM et ZONDEK, dans une série de travaux, ont apporté une notion nouvelle concernant le problème de la gonadostimulation : celle de l'existence de deux principes gonadostimulants, l'un de maturation folliculaire, dont l'action se manifeste lors des transplantations sous-cutanées de préhypophyse, l'autre de lutéinisation, dont l'action se produit sous l'effet d'injection d'urine de femme enceinte [ASCHHEIM (14 - 1929)].

Ils dénommèrent les 2 principes postulés respectivement PROLAN A et PROLAN B [ZONDEK (137 - 1930)].

FEVOLD, HISAW et LEONARD (48 - 1931) ont, les premiers, réussi la séparation chimique de l'hormone gonadotrope préhypophysaire en deux fractions distinctes.

1 - CONCEPTION DUALISTE DE L'ACTIVITÉ GONADOSTIMULANTE DE LA PRÉHYPOPHYSE.

Cette conception est basée sur des arguments d'ordre biochimique et histologique.

a) *Séparation chimique des gonadostimulines.*

Les techniques de séparation sont basées sur des méthodes physiques (filtration, électrophorèse), ou chimiques (précipitation) permettant de séparer deux protéines distinctes [FEVOLD et ses collaborateurs (48 - 1931 ; 49 - 1940) ; EVANS et ses collaborateurs (47 - 1934 ; 72 - 1939 ; 82 - 1949) ; FRAENKEL-CONRAT et ses collaborateurs (54 - 1940 ; 53 - 1943) ; GUYENOT (62 - 1935)].

Ces différents travaux aboutirent à la séparation chimique de deux principes gonadostimulants : l'un, la folliculostimuline, ou gonadostimuline A, ou hormone auxogène, ou « follicle stimulating hormone » (F.S.H.), qui, chez la femelle, régit la croissance folliculaire et, chez le mâle, le développement et le maintien de l'activité spermatogénétique ; l'autre, la lutéostimuline, ou gonadostimuline B, hormone crinogène, ou « luteinizing hormone » (L.H.), ou « interstitial cell stimulating hormone » (I.C.S.H.), qui provoque la lutéinisation du follicule mûr chez la femelle, et, chez le mâle, la stimulation de la glande interstitielle du testicule.

Ainsi isolés [LI, SIMPSON et EVANS (81 - 1940) ; LI, SIMPSON et EVANS (82 - 1949) ; VAN DYKE, P'AN et SHEDLOVSKY (130 - 1950)], ces deux principes furent expérimentés et révélèrent une action spécifique, qui fut mise en évidence de différentes manières suivant les auteurs.

C'est ainsi que si on injecte de la folliculostimuline à un animal hypophysectomisé, on rétablit la croissance folliculaire, mais cette action est purement morphogène, sans sécrétion de folliculine [FRAENKEL - CONRAT et ses collaborateurs (53 - 1943)], comme l'atteste l'examen microscopique du vagin et de la muqueuse utérine de l'animal ainsi traité. Injectée au mâle hypophyséoprive, la folliculostimuline rétablit l'activité spermatogénétique.

Quant à la lutéostimuline, elle ne peut agir sur l'ovaire d'un animal hypophyséoprive qu'en synergie avec la folliculostimuline, et suscite, dans ce cas, des phénomènes de lutéinisation. Chez le mâle, elle stimule la glande interstitielle du testicule.

b) *Séparation naturelle des deux gonadostimulines A et B.*

C'est ASCHHEIM et ZONDEK (16 - 1927) qui découvrirent les propriétés gonadostimulantes de l'urine de femme enceinte

(U.F.E.), mais ces propriétés sont dues, comme le prouvèrent M. ARON et M. KLEIN (11 - 1930), à des principes d'origine placentaire et non hypophysaire.

Alors que la gonadostimuline choriale (PROLAN B) confère à l'urine de femme enceinte la propriété lutéinisante, les extraits d'urine de femme ménopausée (U.F.M.) ou de femme ovariectomisée (U.F.O.) semblent posséder, exclusivement, la propriété folliculostimulante (PROLAN A) [ZONDEK (137 - 1930 ; 136 - 1930)].

Chez le mâle, on note des effets superposables. L'urine de femme enceinte stimule la glande interstitielle [BROUHA et SIMONNET (27 - 1929) ; MOORE et PRICE (102 - 1931) ; COURRIER et GROS (37 - 1935)], et l'urine de femme ménopausée ou ovariectomisée a une action stimulante sur la lignée spermatogénétique [SMITH, ENGLE et TYNDALE (128 - 1934)].

c) *Origine séparée des gonadostimulines.*

Poussant plus loin la conception dualiste, différents auteurs admettent que L.H. et F.S.H. sont issues de cellules hypophysaires différentes ; L.H. serait sécrétée à partir des cellules éosinophiles et F.S.H. à partir des cellules basophiles de la préhypophyse [HERLANT (67 - 1943) ; WOLFE et CLEVELAND (132 - 1933)].

Cette opinion est, toutefois, généralement abandonnée. La plupart des auteurs admettent une origine commune des gonadostimulines, à partir de la variété classique des cellules basophiles, l'autre variété, constituée par les cellules dites delta, sécrétant la thyrostimuline [PURVES et GRIESBACH (112 - 1951) ; HERLANT (68 - 1953)].

Toutefois, l'isolement par centrifugation des granulations basophiles n'a pas permis à HERLANT (68 - 1953) d'obtenir leur séparation en fraction folliculostimulante et lutéinisante.

Dans le laboratoire de M. ARON, les expériences d'implantation, dans l'ovaire et le testicule de Cobaye, de fragments préhypophysaires de Bœuf, à prédominance basophile ou acidophile, n'ont pas montré de différence d'action quelle que soit la topographie d'origine du fragment implanté [M. ARON, J. MARESCAUX, A. PETROVIC et H. FIRKET (12 - 1953)].

2 - CONCEPTION UNICISTE DE L'ACTIVITÉ GONADOSTIMULANTE DE LA PRÉHYPOPHYSE.

Les faits que nous venons de rapporter au sujet de la dualité des gonadostimulines sont devenus presque classiques. De fait, ils reposent sur un ensemble impressionnant d'arguments, et ils ont, depuis de nombreuses années, dominé les interprétations de la plupart des observations et des expériences menées dans ce domaine.

Pourtant, la conception dualiste n'est pas à l'abri de certaines critiques d'ordre théorique et n'est pas toujours en accord avec les faits d'observation. Du reste, des travaux menés depuis trois ans dans le laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg ont abouti à des résultats favorables à une conception uniciste.

Nous résumerons ces travaux après un bref aperçu critique.

a) *Critique de la conception dualiste.*

1) Critique de la séparation chimique des gonadostimulines A et B.

Il est permis de penser que les procédés utilisés, lors de la séparation des deux gonadostimulines hypophysaires, sont capables de séparer, à partir d'une protéine unique, deux fractions normalement associées, ou même d'altérer les propriétés biologiques d'hormones naturelles.

Aussi bien, nous avons déjà noté précédemment que les gonadostimulines purifiées, employées isolément, ne reproduisent pas les phénomènes physiologiques. Si F.S.H., chez l'animal hypophyséoprive, détermine bien la croissance folliculaire, en revanche elle ne suscite pas la sécrétion de folliculine. Quant à la fraction L.H., employée seule, elle n'est pas lutéinisante, mais elle agit essentiellement sur le tissu interstitiel cortical de l'ovaire, qu'elle stimule. D'une manière générale, la reproduction des phénomènes naturels exige la synergie des deux fractions.

2) Critique de la séparation naturelle des gonadostimulines A et B.

FRANK, SALMON et FRIEDMAN (55 - 1935), utilisant des extraits d'urine de femme ovariectomisée, réputée être uni-

quement folliculostimulante, ont obtenu, avec de faibles doses, un effet folliculostimulant et, aux fortes doses, un effet lutéinisant.

COURRIER et GROS (37 - 1935), HAMBURGER et ses collaborateurs (63 - 1946) sont parvenus à des résultats analogues.

Avec de l'extrait d'urine de femme enceinte, réputée être uniquement lutéinisante, ROBSON (114 - 1937) provoque une stimulation folliculaire chez la femelle de Lapin hypophysectomisée.

Enfin, COURRIER et GROS (36 - 1934), utilisant de l'U.F.E., obtiennent, chez la femelle impubère du Singe, un cycle complet, avec phase folliculinaire et lutéinique.

b) *Conception uniciste de la Gonadostimulation.*

Cette conception se fonde sur une série de recherches convergentes menées à l'Institut d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, et que nous allons résumer.

1) Modalités quantitatives d'action de l'extrait préhypophysaire sur l'ovaire et le testicule du Cobaye.

α) *Sur l'ovaire du Cobaye.*

La base des expériences repose sur l'administration d'extrait total de préhypophyse de Bœuf ou de Taureau (1 cc de l'extrait correspondant à 0,25 g de préhypophyse fraîche) à des cobayes femelles prématures ou mûres de 250 à 350 g, à des doses croissantes, à partir d'un seuil, et en une injection unique [H. FIRKET, A. PETROVIC, J. MARESCAUX et M. ARON (51 - 1953)].

L'administration par voie sous-cutanée d'une dose extrêmement faible, de l'ordre de 0,00025 g, provoque, d'une façon constante, au bout de 36 heures environ, une stimulation de la croissance folliculaire attestée par une activité mitotique intense des cellules granulosiques et thécales, par un épaissement et une hypervascularisation de la thèque et par la prévalence numérique des follicules sains, en croissance, sur les follicules en atrophie ; une dose de l'ordre de 0,0012 g entraîne l'atrophie généralisée des follicules ; une dose de 0,0025 g déclenche, dans un

nombre élevé de cas, la formation de pseudo-corps jaunes, qui sont des corps jaunes abortifs à ovule inclus [M. ARON (14 - 1932)]. Enfin « l'hépatisation » du parenchyme ovarien, caractérisée par la présence de faux corps jaunes ou nodules thécaux, résultant de l'atrésie brutale des follicules, est obtenue avec des doses égales ou supérieures à 0,005 g.

Nous verrons ultérieurement que des greffons ovariens intra-testiculaires réagissent à la gonadostimuline hypophysaire suivant la même gamme de réactions que les ovaires *in situ*, mais avec des doses d'extrait 5 fois supérieures aux précédentes [MARESCAUX et DEMINATTI (91 - 1954)].

Si l'on tient pour donnée l'existence de deux gonadostimulines, ces deux principes sont nécessairement présents dans les extraits de préhypophyse utilisés, puisque ces extraits déterminent, selon les doses, soit la stimulation, soit la lutéinisation.

Pour mettre les résultats précités en accord avec la conception dualiste, il faudrait donc admettre que la fraction folliculostimulante ne fait sentir son action qu'à partir d'un seuil quantitativement plus bas que celui de la fraction lutéinisante, et que ce second seuil une fois atteint, la lutéostimuline inhibe la folliculostimuline, puisqu'on ne voit pas coexister les phénomènes de folliculostimulation et de lutéinisation en dehors des marges de transition. Cette hypothèse serait dictée par le postulat de la dualité, plutôt qu'elle n'étayerait la conception dualiste.

De plus les extraits utilisés ont été préparés à partir de lots différents de préhypophyse de Bœuf. Tous les lots se sont comportés de la même façon, en ce sens que la relation quantitative entre les doses respectivement folliculostimulante et lutéinisante ont toujours été approximativement de 1 à 5.

S'il existe deux gonadostimulines, il est difficile, du point de vue physiologique, de croire que leurs proportions respectives ne changent jamais dans les divers échantillons d'hypophyse : or, la constance des effets produits par des doses déterminées impliquerait la constance de ces proportions.

Enfin quelques essais ont aussi été effectués avec des extraits préhypophysaires de Taureau et de Vache. Ils ont donné des résultats identiques à ceux obtenus, à partir d'hypophyse de Bœuf, décrits ci-dessus. Il faudrait donc accepter l'idée que les rapports quantitatifs de F.S.H. et L.H., s'il y a individualité de

ces deux facteurs, restent invariables chez le mâle, la femelle, le castrat.

Une telle permanence plaide en faveur de la notion d'une seule hormone gonadostimulante [M. ARON (6 - 1954)].

COURRIER et KEHL ont obtenu des résultats analogues chez la chatte (38 - 1929).

β) *Sur le testicule du Cobaye.*

Les observations faites par PETROVIC, WEILL et nous-même (110 - 1954) mettent en évidence, comme chez la femelle, le mode d'action quantitatif de l'extrait de *pars distalis* de Bœuf, sur le testicule de Cobaye.

Une injection d'une dose donnée a été répétée 4 fois, chez des cobayes prématures ou mûrs, à raison d'une tous les jours, et l'autopsie a été faite deux jours après la dernière injection.

Au-dessous d'une dose de $4 \times 0,025$ g, il ne semble pas y avoir de modifications tant de l'activité spermatogénétique, que de la glande interstitielle, fait déjà constaté par MARESCAUX.

Avec une dose comprise entre $4 \times 0,025$ et $4 \times 0,125$ g, la lignée séminale subit une stimulation plus ou moins marquée de son évolution, en même temps, on observe une légère hypertrophie des cellules de LEYDIG.

Enfin, au-dessus d'une dose de $4 \times 0,125$ g, alors que la glande diastématique s'hypertrophie, l'on note une inhibition de l'activité spermatogénétique chez l'animal prémature et une involution des cellules sexuelles chez le Cobaye mûr.

Il se manifeste une analogie entre ces phénomènes et ceux décrits chez la femelle traitée par les extraits de préhypophyse. Si l'on assimile l'action stimulante sur la glande interstitielle mâle à l'action lutéinisante, on voit, en effet, qu'une fois la stimulation de l'interstitielle parvenue à un haut degré, la lignée séminale subit une inhibition, alors qu'elle est stimulée, comme la croissance folliculaire, aux plus bas niveaux quantitatifs [PETROVIC (105 - 1954)].

Ces expériences d'injections d'extrait préhypophysaire ont été corroborées par des expériences d'implantation de fragments de *pars distalis* dans l'ovaire et dans le testicule de Cobaye.

2) Effets de la transplantation de fragments de préhypophyse.

α) Dans un ovaire.

Réalisées par H. FIRKET, J. MARESCAUX, A. PETROVIC et M. ARON (50 - 1953), ces expériences ont donné des résultats superposables à ceux obtenus avec les injections.

Des fragments (pesant 0,5 à 1 mg) de *pars distalis* de Bœuf et de Cobaye, introduits dans l'un des ovaires de cobayes prématures ou mûrs, suscitent des phénomènes d'atrésie généralisée des follicules ou de « pseudo-lutéinisation ».

L'ovaire non inoculé présente, dans la plupart des cas, un aspect de stimulation, ou d'atrésie, exceptionnellement de pseudo-lutéinisation.

Ainsi un fragment préhypophysaire d'une masse telle que, sous forme d'extrait, par voie générale, il déterminerait la stimulation, suscite, implanté dans l'ovaire, l'atrésie et la pseudo-lutéinisation qui répondent à l'effet local d'une gonadostimulation plus intense.

Quant à la réaction de l'ovaire intact, elle dépend de la quantité, d'ailleurs impossible à préciser, d'hormone résorbée à partir de l'implant, à laquelle s'ajoute la décharge hypophysaire réflexe due au phénomène d'hyperactivité réactionnelle, provoquée par la piqûre de l'autre ovaire, décrite par M. ARON et ses collaborateurs (8 - 1952).

Dans cette expérience, comme dans le cas des injections, on est amené à interpréter ces faits comme résultant de l'action d'une seule gonadostimuline, qui provoque soit la stimulation, soit la lutéinisation suivant l'intensité de la gonadostimulation.

β) Dans le testicule.

PETROVIC, WEILL et nous-même (108 - 1953 ; 107 - 1954) avons inoculé, dans un des testicules de cobayes prématures ou mûrs, des fragments de *pars distalis* provenant d'autres cobayes jeunes ou adultes. Alors que dans l'ovaire, le transplant hypophysaire dégénère rapidement, dans le testicule, par contre, il survit et devient un greffon fonctionnel, comme le prouvent sa structure et son activité trois mois après l'opération.

L'action du greffon sur les cellules de LEYDIG s'exerce suivant un gradient décroissant ; les effets stimulants se manifestent au maximum dans son voisinage immédiat où l'on peut même observer des images de cinèse.

La lignée séminale a une évolution retardée, s'il s'agit d'un animal prémature, et inhibée chez l'animal mûr. Cette inhibition est très marquée au voisinage du greffon, alors qu'elle ne se manifeste pas dans les zones éloignées.

Ces expériences de transplantation intra-testiculaire de préhypophyse corroborent celles d'injections d'extrait à fortes doses, car la prédominance de l'effet de stimulation de la glande interstitielle s'explique, comme pour l'ovaire, par l'intensité de l'action directe du greffon.

Les résultats sont restés identiques, quel que fût l'origine topographique du greffon, l'âge et le sexe du donneur. S'il existait deux gonadostimulines individualisées, ces observations supposeraient une relation quantitative permanente entre la folliculostimuline et la lutéostimuline à tous les stades, et dans toutes les conditions du fonctionnement préhypophysaire. Il est plus logique de voir dans ces résultats l'effet des modalités quantitatives d'une gonadostimuline unique [PETROVIC (105 - 1954)].

3) Modalités quantitatives de l'action gonadostimulante de l'urine de femme sur l'ovaire, chez le Cobaye.

Dans une autre série d'expériences faites dans le laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine, M. ARON, C. ARON et J. MARESCAUX utilisèrent de l'urine de femme enceinte et de femme normale, soit en nature, soit sous forme d'extrait obtenu par précipitation alcoolique.

α) Urine de femme enceinte (U.F.E.).

Injectée au Cobaye femelle, l'U.F.E. du 3e mois détermine au bout de 36 heures des modifications ovariennes variant selon la quantité employée [C. ARON et J. MARESCAUX (3 - 1954)] : stimulation folliculaire pure, avec une dose d'extrait d'urine de l'ordre de 0,00007 à 0,0007 g (correspondant à 0,025 - 0,25 cc d'urine fraîche) ou avec 0,012 à 0,02 cc d'urine fraîche (*) ;

(*) La préparation de l'extrait urinaire entraîne une perte d'activité par laquelle s'explique la différence des valeurs entre l'urine fraîche et la dose d'urine correspondant à l'extrait.

l'atrésie massive des follicules, avec des quantités d'extrait variant entre 0,0015 et 0,010 g (correspondant à 0,5 et 3,75 cc d'urine fraîche) ou avec 0,1 à 0,12 cc d'urine fraîche ; la lutéinisation, dans un grand nombre des cas, avec des doses d'extrait de 0,015 à 0,35 g (correspondant à 5 - 125 cc d'urine fraîche) ou des quantités d'urine de 1 à 5 cc.

Ces résultats montrent qu'alors que l'U.F.E. est réputée exclusivement lutéinisante, elle peut, en fait, à de très faibles doses, exercer un effet folliculostimulant.

L'effet folliculostimulant est bien dû à la gonadostimuline dite chorionique injectée à faibles doses. Il s'obtient en effet, à partir d'une dose de 0,012 cc d'urine fraîche de femme enceinte du 3e mois, alors que ce même effet, comme nous le verrons plus loin, n'a pu être mis en évidence qu'avec 15 à 20 cc d'urine de femme normale.

Ce fait rend des moins vraisemblables l'origine hypophysaire éventuelle de l'effet folliculostimulant de l'U.F.E., car il faudrait admettre que l'U.F.E. contiendrait approximativement 300 à 400 fois plus de folliculostimuline d'origine hypophysaire que l'urine de femme normale (U.F.N.), ce qui est impensable et que d'ailleurs aucune constatation n'a jamais suggéré. Par conséquent, l'effet folliculostimulant constaté est bien le propre de la gonadostimuline chorionique.

β) Urine de femme normale (U.F.E.).

Partant de la même hypothèse de l'unicité de la gonadostimuline et afin d'étudier si elle était susceptible de s'appliquer au principe gonadostimulant de l'U.F.N., M. ARON, C. ARON et J. MARESCAUX (9 - 1954 ; 10 - 1954) ont pratiqué, chez des cobayes femelles, l'injection unique de quantités croissantes d'un extrait obtenu à partir d'échantillons d'urine des 4e, 8e, 13e, 17e et 21e jour du cycle de femme normale. Les animaux ont été sacrifiés dans les délais habituels de 36 heures après l'injection.

Les urines de différents sujets ont donné des résultats concordants.

Les auteurs ont étudié les variations de la gonadostimulurie au cours du cycle, qui sont d'ailleurs de faible amplitude. Mais en ce qui concerne le sujet que nous considérons ici, ce qui ressort des expériences, c'est qu'à toutes les phases du cycle la relation quantitative entre la dose d'urine qui détermine la

folliculostimulation et celle qui provoque la lutéinisation reste constante, c'est-à-dire de l'ordre de 1 à 5. Ce rapport est bien celui qui a été établi pour toutes les sources de gonadostimuline.

C'est ainsi qu'au 4^e jour du cycle, il faut une dose d'extrait correspondant à environ 25 cc pour susciter la folliculostimulation ; cependant qu'une dose, correspondant à au moins 100 cc, provoque la lutéinisation ; au 12^e jour il faut respectivement 25 cc et 75 cc.

Ces résultats, non seulement confirment les données expérimentales précédentes, mais prouvent, aussi, que la relation quantitative qui lie l'effet folliculostimulant et l'effet lutéinisant se vérifie, non seulement pour le contenu hormonal gonadostimulant de l'hypophyse, mais encore pour la gonadostimuline excrétée dans le milieu intérieur.

C - ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LA GONADE FEMELLE.

C'est dans le cadre des résultats que nous ont donnés les greffes ovariennes intra-testiculaires, que nous avons été amené à reconsidérer le problème de l'action de l'hormone mâle sur la gonade femelle.

En 1931, IHRKE et d'AMOUR (71 - 1931) ont, les premiers, montré que des injections d'extrait testiculaire de Taureau, à des rats femelles, provoquaient la suppression du cycle oestrien pendant la période des injections.

Par la suite, l'étude de l'antagonisme hormonal entre gonades mâles et femelles fut facilitée par l'obtention d'une hormone purifiée, la testostérone, extraite à partir du testicule, par DAVID, DINGEMANSE, FREUD et LAQUEUR (42 - 1935), et douée de toutes les propriétés l'identifiant à l'hormone mâle. C'est ainsi que COURRIER et COHEN-SOLAL (35 - 1937) concluent de leurs expériences que l'acétate de testostérone est antioestral pour un rapport pondéral 25 fois plus élevé que celui de la folliculine.

1 - ACTION SUR L'OVAIRE JEUNE.

Le tractus génital embryonnaire est sensible à l'action de la testostérone, comme le prouvent les expériences de DANTCHA-

KOFF (41 - 1937) qui obtient des « free-martins » en soumettant des cobayes femelles gestantes à des injections répétées d'hormone mâle, mais l'histogenèse des ovaires des foetus, ainsi traités, n'est pas perturbée (40 - 1936). GLEY et DELOR (58 - 1937) déduisent de leurs expériences, chez le rat femelle impubère, que l'acétate et le propionate de testostérone empêchent l'action de l'hormone hypophysaire sur l'ovaire infantile, car ils rétablissent, en partie seulement, le développement de ces ovaires en injectant simultanément de l'hormone mâle et du sérum de jument gravide, réputé avoir un effet folliculostimulant.

L'action de la testostérone sur l'ovaire d'un animal traité depuis sa naissance jusqu'à sa maturité, se caractérise par une diminution du volume de l'ovaire, l'arrêt du développement des follicules et l'absence de corps jaunes [MAZER et MAZER (100 - 1939) ; LAQUEUR et FLUHMANN (76 - 1942) ; LACASSAGNE et RAYNAUD (75 - 1939)]. Cette évolution rappelle celle d'un ovaire après hypophysectomie [LACASSAGNE et RAYNAUD (75 - 1939)]. Par contre, SALMON (115 - 1938) obtient, avec une dose de 1 à 5 mg de propionate de testostérone, une croissance folliculaire et des corps jaunes au niveau des ovaires de rats femelles immatures, et conclut à la stimulation hypophysaire par l'hormone mâle, résultat des plus paradoxaux.

2 - ACTION SUR L'OVAIRE ADULTE.

L'ovaire, d'un animal adulte traité par la testostérone présente des follicules qui évoluent vers l'atrésie [COTTE MARTIN et MANKIEWICZ (34 - 1937) ; LACASSAGNE et RAYNAUD (75 - 1939)]. L'ovaire de rat femelle adulte, sous l'influence de l'hormone mâle, présente de nombreux kystes, qui sont l'aboutissement des follicules atrésiés, ainsi que des kystes lutéiniques [SHAY, GERSHON-COHEN, PASCHKIS et FELS (120 - 1939)] qui sont très importants quand les injections d'hormone mâle sont pratiquées au moment de l'oestrus [LAQUEUR et FLUHMANN (76 - 1942) ; WOLFE et HAMILTON (133 - 1937)].

ASCHHEIM et VARANGOT (15 - 1939) trouvent à l'examen histologique d'ovaires de rates adultes, soumises à l'injection quotidienne de 1 mg de propionate de testostérone pendant des délais variant de 5 à 60 jours, une hyperémie, et des follicules à tous les stades du développement. Les cellules thécales

ont l'aspect des « wheel-cells » de SELYE (119 - 1947) que l'on rencontre dans l'ovaire de rate ou de souris hypophysectomisées [LEBLOND et NELSON (78 - 1937)]. Ainsi, l'inhibition thécale n'entraînerait pas, selon ces résultats, l'inhibition de la croissance folliculaire.

FREED, GREENHILL et SOSKIN (56 - 1938) concluent de leurs expériences, chez la rate adulte, que de faibles doses d'androgène déterminent l'inhibition de la maturation folliculaire et l'arrêt du cycle oestrien en freinant la sécrétion de l'hormone hypophysaire folliculostimulante, alors que de fortes doses provoquent la formation de corps jaunes volumineux, et favorisent donc l'élaboration du facteur hypophysaire dit lutéinisant.

Par des expériences menées chez des femmes ménopausées ou ovariectomisées, LAROCHE, SIMONNET et BOMPARD (77 - 1938) mirent en évidence la diminution de la prolanurie par de fortes doses de testostérone, tandis que, selon ces mêmes auteurs, « des doses modérées ont au contraire souvent coïncidé avec une ascension de la « prolanurie ».

HENRY, NETTER, MICHALLAND (66 - 1952) ont obtenu une diminution de l'élimination du facteur F.S.H., chez des femmes ménopausées, en utilisant du méthylandrostènediol dipropionate administré par voie buccale.

ZUCKERMAN (138 - 1937 ; 139 - 1938) supprime la menstruation et l'ovulation, chez la guenon, par l'injection de dipropionate de testostérone, qui agirait par relais hypophysaire.

La plupart des auteurs admettent un relais hypophysaire dans le mécanisme d'action de la testostérone [HAMILTON et WOLFE (64 - 1938) ; BRENNEMAN et MASON (26 - 1951) ; MOORE et PRICE (103 - 1937) ; R. MORICARD et F. MORICARD (104 - 1941)].

L'étude cytologique de l'hypophyse de jeunes rates, soumises à des injections répétées d'acétate de testostérone, a permis à WOLFE et HAMILTON (134 - 1937) d'observer une dégranulation des cellules basophiles, mais aucun changement en ce qui concerne les cellules éosinophiles et chromophobes.

Disons dès à présent, pour conclure ce chapitre, que les expériences, que nous rapporterons plus loin, nous permettent d'admettre une action directe de l'hormone mâle sur la gonade femelle, sans pour cela exclure un relais hypophysaire (92 - 1955).

III. - CONDUITE DES EXPÉRIENCES ET RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Comme nous allons rapporter sous cette rubrique des résultats obtenus au moyen de modalités expérimentales de divers ordres, nous nous proposons de leur consacrer des chapitres distincts, en tenant compte, dans chacun d'eux, d'une part des méthodes utilisées, d'autre part des résultats auxquels elles nous ont conduit.

A - TRANSPLANTATIONS INTRA-TESTICULAIRES D'OVAIRES.

Des fragments d'ovaires d'adultes et de nouveau-nés, d'un volume sensiblement constant, et des ovaires entiers de fœtus, ont été respectivement implantés dans les deux testicules de 64 cobayes, dont les poids ont varié entre 250 et 350 g.

1 - TRANSPLANTATIONS INTRA-TESTICULAIRES D'OVAIRES ADULTES.

Nous avons introduit des petits fragments (3 en moyenne dans chaque expérience) d'ovaires provenant de cobayes de 200 à 220 g, dans l'un et l'autre testicule de 38 cobayes mâles.

Nous avons utilisé la méthode d'implantation mise au point dans des expériences antérieures et qui est la suivante [PETROVIC, WEILL et DEMINATTI (109 - 1953)]: on résèque plusieurs petits fragments d'ovaire que l'on dispose à l'orifice d'un trocart (approximativement 1 mm de diamètre) du côté de la pointe. On introduit le trocart dans l'organe choisi comme lieu d'implantation et on y refoule les fragments en poussant le mandrin préalablement en retrait.

Après des délais de 3 à 5 semaines, nous avons, dans chaque cas, extirpé un des testicules à titre de témoin, puis nous avons

administré aux cobayes porte-greffons une dose unique d'extrait préhypophysaire selon les modalités quantitatives suivantes :

— 7 animaux reçurent une dose d'extrait correspondant à 0,00025 g d'hypophyse fraîche,

— 10 animaux reçurent une dose d'extrait correspondant à 0,0025 g d'hypophyse fraîche,

— 10 animaux reçurent une dose d'extrait correspondant à 0,005 g d'hypophyse fraîche,

— 11 animaux reçurent une dose d'extrait correspondant à 0,0125 g d'hypophyse fraîche.

L'autopsie des animaux fut pratiquée 36 heures après l'injection. Les testicules, après fixation au liquide de BOUIN, ont été coupés en série au niveau du greffon et soumis à un examen histologique comparatif.

L'extrait total de préhypophyse, utilisé dans les différents types d'expériences, a été préparé selon la méthode préconisée par M. Max ARON (4 - 1932). Après dissection, les lobes antérieurs frais de Bœuf, de Taureau ou de Vache sont broyés, puis le broyat est repris par l'eau physiologique additionnée de quelques gouttes de tricrésol, de telle façon que 1 cc de cette suspension corresponde à 0,25 g de lobes antérieurs frais.

a) *Etude de l'implant et du testicule avant l'injection d'extrait préhypophysaire à l'animal porte-greffon.*

L'évolution de l'implant et du testicule a pu, d'ailleurs, être appréciée d'une manière comparative : soit que nous ayons comparé l'implant intra-testiculaire, après administration d'extrait hypophysaire au porteur, avec l'implant dans le testicule contralatéral prélevé à titre de témoin avant les injections, soit que, dans les cas rapportés plus loin de greffes combinées d'ovaire et de préhypophyse, nous ayons comparé l'implant ovarien juxta-hypophysaire à celui, sans greffe adjacente, dans l'autre testicule.

1) *Etude de l'implant.*

α) Sort de l'implant.

Dans 10 cas, nous avons retrouvé le ou les implants ovariens transformés en un bloc scléreux avasculaire, contrairement à nos expériences de greffes d'ovaires de fœtus ou de nouveau-nés qui,

comme nous le rapporterons plus loin, furent toujours couronnées de succès.

Dans les autres cas (28 animaux), la greffe a parfaitement réussi et nous avons retrouvé l'implant en parfait état d'intégrité morphologique, après des délais de plusieurs semaines (fig. 1). Tantôt cet implant correspond à l'un des fragments introduits dans le testicule, les autres ayant involué, tantôt 2 ou 3 fragments se confondent en un greffon unique.

β) Evolution de l'implant.

Les greffons retrouvés intacts contiennent des follicules à tous les stades de développement, jusqu'au stade du follicule tertiaire d'un diamètre moyen de 750 μ (fig. 1-2).

Les follicules présentent les caractères suivants : l'ovocyte est parfois lysé ou en voie de dégénérescence dans quelques follicules de grand diamètre, alors qu'il est toujours de structure normale dans les follicules secondaires de petit ou moyen diamètre et primaires ; les cellules folliculeuses ont un noyau hyperchromatique et un cytoplasme peu abondant et ne présentent jamais d'images de cinèse ; enfin la thèque, hypervascularisée dans certains cas, n'en est pas moins formée de cellules d'aspect fibrocytaire, à noyau étroit et hyperchromatique, séparées par des intervalles relativement importants et caractéristiques des follicules « à croissance lente » (fig. 2) [M. ARON et C. ARON (7 a - 1952)].

2) Etude du testicule.

L'évolution spermatogénétique ne semble pas avoir été influencée par la présence de l'implant ovarien, puisque les tubes contiennent tous les éléments de la lignée depuis les spermatogonies jusqu'aux spermatozoïdes.

De même les cellules de LEYDIG ne présentent aucune modification significative, aussi bien au contact qu'à distance de l'implant ovarien. Les mesures planimétriques établissent que leur surface moyenne est de l'ordre de 70 à 90 μ , ce qui correspond aux chiffres établis dans des expériences antérieures par MARESCAUX (90 - 1950) et PETROVIC (105 - 1954).

b) *Etude de l'implant et du testicule après l'injection d'extrait préhypophysaire à l'animal porte-greffon.*

1) *Etude de l'implant.*

Les greffons intra-testiculaires d'ovaires adultes retrouvés intacts, chez les 28 cobayes mâles à qui nous avons administré une injection unique d'extrait préhypophysaire, ont montré des modifications en rapport avec la quantité d'extrait injectée.

L'injection d'une dose équivalent à 0,00025 g de préhypophyse fraîche n'a pas provoqué de modifications significatives du greffon ovarien, dans 4 cas ainsi traités, alors que, cette même dose, comme nous l'avons vu précédemment, suscite des phénomènes de folliculostimulation dans les ovaires de cobayes auxquels on l'injecte.

L'injection d'une dose correspondant à 0,0025 g, qui, normalement chez le cobaye femelle, détermine la formation de « pseudo-corps jaunes » (voir p. 16), a provoqué, dans 7 cas expérimentés, une vive stimulation des follicules de l'implant, caractérisée par l'épaississement et l'intense vascularisation de la thèque, par une activité mitotique de la thèque et de la granulosa, ainsi que par une hypertrophie notable des cellules thécales et folliculeuses (fig. 3-4).

Une dose de l'ordre de 0,005 g, qui, chez le cobaye femelle, détermine des phénomènes « d'hépatisation » ovarienne (voir p. 16), a suscité, au niveau des greffons des 7 cobayes injectés, une atrésie massive des follicules, caractérisée par la dégénérescence pycnotique des cellules folliculeuses et la formation de faux corps jaunes ou nodules thécaux en formation ou pleins (fig. 5).

Enfin, après l'injection de doses de l'ordre de 0,0125 g et plus, nous avons constaté, dans 6 cas, le développement au dépens des follicules, de « pseudo-corps jaunes » (fig. 6), qui sont l'expression expérimentale chez le Cobaye, de phénomènes de lutéinisation [M. ARON (4 - 1932) ; C. ARON et L. ASCH (2 - 1955)], et dans 4 cas, l'atrésie massive des follicules de l'implant (fig. 5).

2) *Etude du testicule.*

Comme au niveau du testicule prélevé avant l'injection, nous n'avons pas observé de modifications morphologiques signi-

ficatives, aussi bien de l'évolution de la lignée séminale que de la glande interstitielle, malgré l'injection d'extrait préhypophysaire.

En effet, les doses d'extrait préhypophysaire injectées aux animaux porte-greffons sont inférieures à celles susceptibles d'influencer les éléments séminaux et les cellules de LEYDIG, puisque le seuil d'action de cet extrait, sur le testicule du Cobaye, est de l'ordre de $4 \times 0,06$ g, comme l'ont établi, dans des expériences antérieures PETROVIC, WEILL et DEMINATTI (110 - 1954).

2 - TRANSPLANTATIONS INTRA-TESTICULAIRES D'OVAIRES DE FŒTUS ET DE NOUVEAU-NÉS.

Utilisant la même technique d'implantation que celle décrite dans les cas de greffes intra-testiculaires d'ovaires adultes, nous avons procédé à la transplantation d'ovaires de fœtus et de nouveau-nés, dans l'un et l'autre testicule de 26 cobayes, dont les poids ont varié entre 250 et 350 g.

Dans tous les cas, l'un et l'autre testicule de chaque cobaye mâle receveur a été inoculé avec des ovaires provenant du même cobaye femelle donneur.

Dans une première série d'expériences nous avons implanté, dans les testicules de 18 cobayes, des fragments d'ovaires provenant de cobayes femelles nouveau-nées.

De ces 18 animaux, 9 ne reçurent pas d'injections ; 9 autres furent traités par l'extrait préhypophysaire selon les modalités suivantes :

— 5 reçurent, pendant la durée de l'expérience, une injection quotidienne d'extrait préhypophysaire de l'ordre de 0,0025 g d'hypophyse fraîche, dose qui, comme nous l'avons observé plus haut, suscite des phénomènes de folliculostimulation au niveau des implants intra-testiculaires d'ovaires adultes ;

— 4 reçurent, 3 semaines après l'implantation, une injection unique d'extrait préhypophysaire correspondant à 0,0125 g et furent autopsiés 36 heures après l'injection.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons implanté, dans les deux testicules de 8 cobayes, des ovaires entiers provenant de fœtus qui mesuraient de 6 à 8 cm du vertex au coccyx. 4 de ces animaux porte-greffes reçurent, pendant toute la durée de l'expérience, une dose quotidienne d'extrait préhypophysaire de l'ordre de 0,0025 g d'hypophyse fraîche.

Chacun des testicules a été extirpé après des délais différents, qui s'échelonnent entre 3 et 6 semaines, ce qui nous a permis de suivre l'évolution de greffons ovariens de même origine au bout de temps variables après l'implantation.

Les testicules, fixés dans le liquide de BOUIN, furent coupés en série au niveau de l'implant et soumis à un examen histologique comparatif.

a) *Etude de l'implant et du testicule chez des animaux non soumis à l'action de l'extrait préhypophysaire.*

Ce paragraphe concerne, d'une part, 9 animaux porteurs de greffes d'ovaires de nouveau-nés, d'autre part, 4 animaux porteurs de greffes d'ovaires de fœtus.

1) *Etude de l'implant.*

α) *Sort de l'implant.*

Contrairement à nos expériences de greffes intra-testiculaires d'ovaires adultes, où, comme nous l'avons précédemment dit, dans un certain nombre de cas, l'implant n'a pas survécu, dans tous les cas d'implantation d'ovaires de fœtus et de fragments d'ovaires de nouveau-nés, les greffons ont été retrouvés en parfait état d'intégrité morphologique avec un nombre de follicules intacts en rapport avec les dimensions du parenchyme implanté (fig. 7 et 9).

β) *Evolution de l'implant.*

— *Ovaires de fœtus* : dans les 4 cas, l'implant ovarien intra-testiculaire n'a subi aucune modification évolutive, après des délais de 3 à 5 semaines ; tous les follicules sont restés au stade primordial (fig. 7) comme ils l'étaient lors de l'implantation, alors que, dans les délais de nos observations, les ovaires des animaux témoins de même âge, ont évidemment subi une croissance notable.

— *Ovaires de nouveau-nés* : Dans les 9 cas, les greffons ne présentent que des follicules primordiaux et primaires, 3 à 5 semaines après l'implantation (fig. 9).

Par conséquent, comme les ovaires empruntés à des fœtus, les greffons, provenant d'ovaires de nouveau-nés, n'ont accusé aucun développement folliculaire, après des délais qui ont suffi

pour que se manifeste une croissance notable des follicules ovariens des animaux témoins (fig. 20).

2) Etude du testicule.

Ainsi que dans nos expériences de transplantations intra-testiculaires d'ovaires adultes, nous n'avons pas observé de modifications de la glande interstitielle ni de l'évolution de la lignée séminale.

b) *Etude de l'implant et du testicule chez des animaux soumis à l'action de l'extrait préhypophysaire.*

Dans le chapitre précédent, nous avons rapporté le sort de greffons intra-testiculaires d'ovaires de fœtus et de nouveau-nés et nous avons montré que ces greffons survivent durablement, mais ne présentent aucune croissance. Nous nous sommes proposé de comparer l'état de ces implants à celui d'ovaires de même âge implantés dans les testicules d'animaux qui reçurent une dose quotidienne d'extrait préhypophysaire correspondant à 0,0025 g d'hypophyse fraîche de Bœuf, pendant des délais qui ont varié entre 3 et 6 semaines.

1) Etude de l'implant.

Qu'il s'agisse d'ovaires de fœtus ou de nouveau-nés, nous avons pu observer chez les 9 animaux ainsi traités, une croissance plus ou moins accusée de l'implant. Le greffon, dans tous les cas, contient des follicules primordiaux en grand nombre.

Mais alors que ces follicules sont présents exclusivement dans les ovaires des porteurs non soumis à l'administration d'extrait préhypophysaire, on observe ici des follicules primaires ainsi que des follicules cavitaires pouvant atteindre un diamètre de 550 μ , alors que le diamètre maximal des follicules d'ovaires de nouveau-nés n'excède pas 350 μ .

La thèque et la granulosa de ces follicules de plus grand diamètre, présentent de nombreuses images mitotiques qui sont les témoins de la croissance folliculaire (fig. 8 et 10).

Par contre, chez les 4 animaux porte-greffons, qui reçurent, 3 semaines après l'implantation intra-testiculaire de fragments d'ovaires de nouveau-nés, une dose unique d'extrait préhypophysaire correspondant à 0,0125 g d'hypophyse fraîche, nous

n'avons pas observé de modifications significatives au niveau des follicules, qui sont restés au stade primordial et primaire.

2) Etude du testicule.

La lignée séminale et la glande interstitielle, comme dans les précédentes expériences, ne sont l'objet d'aucune modification morphologique, malgré les injections répétées d'extrait préhypophysaire. D'ailleurs la dose injectée, comme nous l'avons déjà souligné (voir page 17) est inférieure au seuil à partir duquel réagissent les éléments testiculaires.

B - TRANSPLANTATIONS INTRA-TESTICULAIRES COMBINÉES D'OVAIRE ET DE PRÉHYPOPHYSE.

Nous appuyant sur les résultats des expériences de transplantation intra-testiculaire de fragments de préhypophyse (voir page 18) et des expériences de transplantation intra-testiculaire combinée de fragments de *pars distalis* et de thyroïde (voir page 10), MARESCAUX et nous-même (94 - 1955) avons implanté simultanément dans l'un des testicules de 18 cobayes, dont les poids ont varié entre 250 et 350 g, des fragments d'ovaire et de préhypophyse empruntés à des cobayes femelles de 120 à 180 g environ.

Les implants préhypophysaires ont été prélevés, suivant les cas, au niveau de régions différentes de la *pars distalis*, en particulier au niveau des régions antéro-médiane et postéro-latérale.

Disons immédiatement que les résultats ont été les mêmes quelle que fût l'origine topique de l'implant.

Dans chaque cas, nous avons implanté, à titre de témoin, dans l'autre testicule, des fragments d'ovaire sans préhypophyse. Les animaux porte-greffes ont été autopsiés dans des délais qui ont varié entre 3 et 5 semaines. Les testicules, après fixation au liquide de BOUIN ou de BOUIN-HOLLANDE, ont été coupés en série, au niveau des greffons et soumis à un examen histologique comparatif.

1) Sort de l'implant.

Dans tous les cas, nous avons retrouvé les implants hypophysaires en état d'intégrité morphologique parfaite, fait déjà observé dans des expériences antérieures (voir page 18).

Les fragments ovariens, par contre, se sont transformés en tissu scléreux dans 5 cas sur 18 ; dans les 13 autres cas, les implants ont très bien survécu dans les délais de nos expériences et ont présenté un nombre de follicules intacts en rapport avec la taille du fragment implanté.

2) Action de l'implant préhypophysaire.

α) Sur la glande interstitielle du testicule.

L'action stimulante de l'implant préhypophysaire sur les cellules interstitielles, constatée antérieurement (voir page 18), s'est, évidemment, vérifiée dans nos expériences. Cette stimulation, qu'il est facile de mettre en évidence par comparaison avec le testicule témoin, se traduit par une hypertrophie notable des cellules de LEYDIG (Planches XIII et XIV), ainsi que par une certaine activité cinétique de ces éléments, qui présentent, en outre, d'abondantes granulations sécrétoires au sein de leur cytoplasme densifié et vivement colorable.

Cette action sur la glande interstitielle est maximale au contact même du greffon et décroît rapidement d'intensité pour devenir très faible dans les zones les plus éloignées du transplant, ce qui est également en accord avec les observations relatées dans les travaux précités (voir pages 10 et 18).

β) Sur les éléments des tubes séminifères.

Les tubes séminifères au voisinage des implants offrent l'aspect d'une inhibition accusée. L'on note, au niveau des tubes proches du greffon, l'absence de spermatozoïdes, ainsi que de nombreuses formes de dégénérescence parmi les spermatides et les spermatocytes (Planches XIII et XIV). Là encore, nos observations ne font que confirmer celles de PETROVIC, WEILL et nous-même (108 - 1953 ; 107 - 1954).

γ) Sur les greffons ovariens.

Dans tous les cas réussis, nous avons retrouvé l'implant ovarien au contact immédiat de l'implant hypophysaire (Planches XIII et XIV). Tous les follicules ovariens cavitaires des implants présentent les signes d'une vive stimulation, caractérisée par ses signes caractéristiques, déjà mentionnés au cours de ce travail : hypertrophie des cellules thécales et folliculeuses, vive activité cinétique de la thèque et de la granulosa (Planche XIII).

Par contre, comme nous l'avons vu précédemment (voir page 26), les greffons ovariens du testicule témoin ne présentent aucun signe de stimulation (Planche I) et leurs follicules offrent les caractères de « croissance lente » déjà mentionnés.

C - TRANSPLANTATIONS INTRA-UTÉRINES DE FRAGMENTS D'OVAIRES ADULTES.

Pour aider à l'interprétation de certains de nos résultats, concernant les réactions des greffons ovariens intra-testiculaires à l'influence de l'hormone gonadotrope, nous avons été amené à pratiquer des autotransplantations intra-utérines de fragments d'ovaires.

A cet effet nous nous sommes adressé à 19 cobayes femelles dont les poids ont varié entre 180 et 220 g. Dans chaque cas, après castration de l'animal, nous avons immédiatement implanté, dans une des cornes utérines, 2 à 3 fragments provenant de ses propres ovaires (autotransplantation).

Nous avons pratiqué la castration pour nous placer dans les conditions optima de prise du greffon (voir pages 6 et 7).

Les animaux ainsi traités, reçurent, 3 à 5 semaines après l'implantation, une dose unique d'extrait préhypophysaire correspondant à 0,0025 g d'hypophyse fraîche, dose pour laquelle on obtient normalement, chez le Cobaye, la formation de « pseudo-corps jaunes » (voir page 16).

L'autopsie fut pratiquée 36 heures après l'injection et les cornes utérines, après fixation au liquide de HELLY, furent coupées en série au niveau de l'implant.

1) Sort de l'implant.

Dans 13 cas, nous avons retrouvé le greffon ovarien soit dans la musculuse, soit dans la muqueuse utérine. D'ailleurs, quel que fût le lieu d'implantation, la structure et les aptitudes réactionnelles du greffon n'ont pas été différentes.

Dans 4 cas le greffon ne fut pas retrouvé ; il est vraisemblable qu'il avait été expulsé par les contractions péristaltiques de la corne utérine.

Enfin dans 2 cas, le transplant a dégénéré et s'est transformé en un bloc scléreux.

2) Réaction de l'implant.

L'injection, à l'animal porte-greffe, d'une dose unique d'extrait préhypophysaire qui, comme nous y avons insisté, provoque la lutéinisation chez l'animal entier (voir page 16), a aussi suscité, dans 9 cas, la formation de « pseudo-corps jaunes », aux dépens des follicules de l'implant (Planche VI).

Dans 4 cas, nous avons obtenu, avec la même dose, l'atrésie massive des follicules.

L'étude histologique de la corne implantée montre qu'au voisinage du greffon l'épithélium superficiel et glandulaire, ainsi que le chorion, ne présentent aucune modification morphologique significative.

La proportion que nous obtenons, à savoir celle de 9 cas, où la dose administrée a provoqué la lutéinisation, et de 4 cas, où cette même dose a provoqué une atrésie massive, est de même ordre que celle résultant des expériences antérieures ci-dessus relatées (voir page 17).

Nous interpréterons plus loin la différence de seuil qui, pour un même phénomène réactionnel (la lutéinisation) oppose les greffons ovariens intra-testiculaires aux greffons intra-utérins.

D - ÉTUDE DU MÉCANISME D'ACTION DE L'HORMONE MALE SUR LA GONADE FEMELLE.

Nous venons de faire allusion à la différence de seuil réactionnel à la gonadostimuline qui sépare les greffons ovariens, selon qu'ils se situent dans le testicule ou dans la corne utérine.

Sans préjuger l'interprétation à laquelle sera consacré un chapitre ultérieur, nous avons été amené à mettre en cause, en ce qui concerne les greffons intra-testiculaires, l'action de l'hormone mâle.

C'est dans ce sens qu'ont été entreprises les expériences ci-après.

1) Modalités expérimentales.

Nous nous sommes adressé à des cobayes femelles de 180 à 300 g. 42 cobayes ont été soumis aux conditions expérimentales suivantes :

— Chez 18 cobayes femelles, à l'aide d'un fin trocart, nous avons introduit une petite quantité d'hormone mâle cristallisée hydrosoluble (propionate de testostérone *) de l'ordre de 1 mg. Parmi les animaux ainsi traités, 6 reçurent, en outre, une injection de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire, 4 heures après l'inoculation intra-ovarienne d'hormone mâle. L'autopsie, dans tous les cas, 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 été menées, afin de vérifier si le traumatisme provoqué par l'inoculation intra-ovarienne n'entraînait aucune modification significative de l'ovaire. Dans cet esprit nous avons inoculé une poudre inerte (talc) qui a laissé intacts les follicules à son voisinage. D'autre part, en des expériences antérieures, H. FIRKET, J. MARESCAUX, A. PETROVIC et M. ARON (50 - 1953) avaient déjà constaté que l'introduction dans l'ovaire de fragments de divers organes (foie, rein, rate) n'avait aucun retentissement significatif sur la structure et le fonctionnement des follicules avoisinants.

— Dans une deuxième série d'expériences, nous avons administré, à 14 cobayes femelles, une injection quotidienne de 10 mg de propionate de testostérone, pendant 5 jours. 6 d'entre elles ont reçu, en même temps que la dernière injection d'hormone mâle, une dose unique d'extrait préhypophysaire correspondant, comme dans la première série d'expériences, à 0,0025 g d'hypophyse fraîche de Bœuf. Les animaux ont été autopsiés 40 heures après la dernière injection.

— Enfin, dans une troisième et 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.

2) Résultats expérimentaux.

a) *Inoculation intra-ovarienne de testostérone.*

Dans 12 cas d'introduction d'hormone mâle dans l'un des ovaires, celui-ci a présenté une image d'inhibition plus ou moins

* Sterandryl-Roussel, obligeamment mis à notre disposition par les ETABLISSEMENTS ROUSSEL.

accusée (Planche VII), caractérisée par l'amincissement de la thèque des follicules secondaires, qui montre des cellules à noyau fibrocytiforme et par l'aspect des cellules folliculeuses à noyau hyperchromatique et à cytoplasme peu abondant. Cet état est caractéristique des follicules à « croissance lente » (voir page 27).

Sur ces 12 cas, nous avons pu, en outre, dans 4 cas, observer dans l'ovaire inoculé, une atrophie marquée de la plupart des follicules de grand et moyen diamètre, alors que ceux épargnés par l'atrophie présentaient l'aspect de croissance nulle ou lente, décrit ci-dessus. Dans les 8 autres cas, l'ovaire inoculé n'offrait que peu d'images d'atrophie, mais tous les follicules offraient l'aspect quiescent que nous venons de définir.

Au contraire, dans 11 cas sur 12, l'ovaire non inoculé a présenté l'image d'hyperactivité réactionnelle décrite par M. ARON, C. ARON, et J. MARESCAUX (8 - 1952), (Planche VIII).

b) *Inoculation intra-ovarienne de testostérone combinée à une injection d'extrait préhypophysaire.*

Dans les 6 cas, l'ovaire inoculé a montré un certain nombre de follicules qui, non seulement étaient épargnés par l'atrophie que provoque l'hormone mâle, ainsi que nous venons de le voir ci-dessus, mais même offraient l'aspect d'une vive stimulation (Planche XI).

Comme nous avons déjà eu mainte occasion de l'indiquer, cette stimulation est caractérisée par l'épaississement et une intense vascularisation de la thèque, ainsi que par la présence de nombreuses images cinétiques au niveau des cellules thécales et granulosiques (fig. 21 et 23).

En revanche, l'ovaire non inoculé montrait, soit une atrophie généralisée, soit des « pseudo-corps jaunes », c'est-à-dire la réaction qui résulte normalement de l'administration de la dose d'extrait préhypophysaire administrée (fig. 22).

c) *Injections d'hormone mâle.*

α) *chez le cobaye femelle adulte.*

Les ovaires des 5 cobayes traités par l'hormone mâle (voir ci-dessus) ont présenté chaque fois une image d'inhibition analogue à celle que nous avons décrite ci-dessus à propos de nos

expériences d'inoculation intra-ovarienne de testostérone (Planche IX).

β) chez le cobaye femelle nouveau-née.

Les injections de testostérone, chez le cobaye femelle nouveau-née, ont montré, qu'après 25 jours, la plupart des follicules sont restés au stade primordial ou primaire (fig. 19), alors que chez des animaux témoins de même âge on observe déjà de nombreux follicules cavitaires (fig. 20) dont les plus grands présentent un diamètre de l'ordre de 500 μ .

d) Injections d'hormone mâle combinées à une injection d'extrait préhypophysaire.

Dans les 6 cas où les animaux, en même temps que la dernière injection de propionate de testostérone, reçurent une dose unique d'extrait préhypophysaire correspondant à 0,0025 g d'hypophyse fraîche qui, normalement, provoque la lutéinisation dans un pourcentage élevé des cas, ou sinon une atrophie folliculaire généralisée, ici un certain nombre de follicules épargnés par l'atrophie ont présenté l'aspect classique d'une vive stimulation (voir page 15) (Planche XII).

IV. - INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats qui viennent d'être rapportés appellent une interprétation de deux points de vue différents. Si, en effet, nous négligeons ici le fait même de la réussite des greffes ovariennes intra-testiculaires, que nous avons commentée dans le premier chapitre de ce travail, nous avons à tenir compte, d'une part des modalités d'évolution des greffons ovariens foetaux, néo-nataux et adultes dans le testicule, d'autre part des caractères de la réaction des greffons ovariens adultes à la gonadostimuline préhypophysaire.

A - MODALITÉS D'ÉVOLUTION DES GREFFONS OVARIENS INTRA-TESTICULAIRES.

Nous avons pu constater que les homo-greffons intra-testiculaires d'ovaires empruntés à des fœtus d'environ 8 cm ou à des nouveau-nés conservent une intégrité morphologique complète après des délais tels qu'on peut considérer leur vascularisation et leur nutrition comme assurées, mais qu'ils ne montrent aucune tendance à croître, et qu'en gros, ils restent à l'état qu'ils offraient lors de l'inoculation, alors que les ovaires des animaux témoins de même âge, après les mêmes délais, affectent un développement notable.

Quant aux fragments d'ovaires empruntés à des femelles de Cobaye mûres, ils offrent, dans les conditions de la greffe intra-testiculaire, la même intégrité morphologique, et, comme nous l'avons vu, certains de leurs follicules présentent même une certaine aptitude à croître, comme l'atteste le diamètre qu'ils atteignent (voir fig. 1). Mais ces follicules, à thèque étroite composée d'éléments fibrocytiformes, à cellules folliculaires pauvres en cytoplasme, à noyau hyperchromatique, sont du type des follicules « à croissance lente » (voir figure 2), tels qu'ils s'observent

dans les ovaires quiescents des femelles prématures ou des femelles mûres à certaines phases du cycle [M. ARON et C. ARON (7 a - 1952)].

Il y a donc lieu d'interpréter le ou les facteurs de l'inhibition de croissance qui touchent les greffons ovariens intra-testiculaires.

Diverses hypothèses peuvent être formées à ce sujet, et celle qui se présente en premier lieu à l'esprit est que l'action de la folliculostimuline préhypophysaire ne s'exerce pas sur les implants avec la même intensité que dans les conditions normales, ou qu'elle est contrecarrée par une action antagoniste.

Dans la première acception, on peut supposer que ce sont les conditions de vascularisation de l'implant qui soumettent ce dernier à un amoindrissement de la folliculostimulation. Cette supposition ne nous semble pas devoir être retenue. En effet, des expériences de greffe intra-testiculaire d'autres organes ont montré que l'action des hormones préhypophysaires dans le testicule est à même de s'exercer normalement. C'est ce qui ressort en particulier des greffes intra-testiculaires de thyroïde (voir page 10). Ces greffes ont montré que des fragments thyroïdiens intra-testiculaires réagissent à l'action de la thyroïdostimuline, administrée au porteur, exactement au même degré que la thyroïde *in situ*. On ne voit pas, si des conditions particulières de vascularisation intervenaient dans le testicule, pourquoi ces conditions affecteraient plutôt des greffons ovariens que des greffons thyroïdiens.

Force est donc d'admettre que la folliculostimulation est inhibée par un facteur antagoniste, et nous avons pensé que ce facteur pouvait être représenté par l'hormone mâle, secrétée par la glande interstitielle et à l'action de laquelle nos greffons ovariens se trouvent soumis.

Nos expériences relatives à l'action de la testostérone plaident en ce sens. On savait que cette dernière hormone, administrée par voie parentérale, inhibe le fonctionnement ovarien, et nous avons confirmé cette donnée classique, tant chez l'animal mûr que chez le nouveau-né. Mais nous avons précisé cette donnée. Alors que l'action inhibitrice de la testostérone était généralement rapportée à un phénomène de relais, c'est-à-dire, alors qu'on admettait que la testostérone s'oppose à la sécrétion de F.S.H. par la préhypophyse, nous avons — sans rejeter ce mécanisme — montré qu'il en existe un autre : l'inhibition *directe*

de l'ovaire par l'hormone mâle. C'est ce qui résulte de nos expériences d'inoculation de testostérone cristallisée à l'intérieur de l'ovaire (voir page 36). Un tel résultat a été corroboré par la combinaison de l'inoculation intra-ovarienne de testostérone et d'injection d'extrait préhypophysaire gonadostimulant. Une telle expérience a établi que l'*action frénatrice directe* de la testostérone pouvait être compensée par l'action de la gonadostimuline introduire dans le milieu intérieur (voir pages 36 et 37).

Devant de tels résultats, nous nous croyons autorisé à admettre que c'est bien à l'action locale de la testostérone qu'il convient d'imputer l'absence de croissance des greffons d'ovaires de fœtus et de nouveau-nés, et la croissance ralentie des greffons d'ovaires d'animaux mûrs, en milieu testiculaire.

Sans doute une objection peut-elle s'élever contre une telle interprétation : c'est que ce trouble du développement des greffons résulte, non de facteurs étrangers au greffon, mais du greffon lui-même. Autrement dit, on se pose la question de savoir si un fragment ovarien, ou même un ovaire entier (comme dans le cas des implants fœtaux), du fait même qu'il est soustrait à ses corrélations normales, garde ses potentialités évolutives.

Bien des expériences de transplantation ovarienne accomplies avant les nôtres ont fait justice d'une telle supposition, en montrant que les transplants conservent leurs aptitudes réactionnelles (voir chapitre II). Nous-même avons démontré que, si nos greffons subissent un arrêt ou un retard de croissance, il s'agit bien d'une inhibition qui peut être levée. En effet, comme nous l'avons exposé dans nos résultats expérimentaux, l'administration, aux animaux porteurs de greffe ovarienne, d'extrait préhypophysaire gonadostimulant, déclenche, dans certaines conditions de délais et de doses, la stimulation des follicules du greffon et leur croissance (voir pages 29 et 31). Tout se passe donc bien comme si la gonadostimuline levait le frein exercé par la testostérone sur le développement des greffons. Chez les animaux non traités, l'influence empêchante de la testostérone sur la gonadostimulation est prédominante. Chez les animaux traités, le déséquilibre en cause est rompu en faveur de la gonadostimulation.

Nous nous croyons donc autorisé à conclure que le facteur testiculaire responsable de l'arrêt ou du ralentissement extrême de développement de nos greffons ovariens est représenté par la testostérone.

B - CARACTÈRES DE LA RÉACTION DES GREFFONS INTRA-TESTICULAIRES D'OVAIRES PRÉMATURES OU MURS A LA GONADOSTIMULINE.

La réaction des greffons ovariens à la gonadostimuline a été comme on l'a vu précédemment, étudiée par deux procédés : d'une part l'injection d'extrait préhypophysaire aux cobayes porteurs de greffe, d'autre part la greffe combinée intra-testiculaire de fragments d'ovaire et de préhypophyse.

1 - INJECTIONS D'EXTRAIT PRÉHYPOPHYSAIRE.

Nous n'utiliserons, dans cette discussion, que les expériences d'administration d'une dose unique d'extrait préhypophysaire (voir page 28).

Nous avons vu que l'injection, aux animaux porte-greffe, de 0,0025 g de préhypophyse déclenche la folliculostimulation.

Or, ce même effet folliculostimulant s'obtient, sur les ovaires *in situ* d'animaux normaux, pour une quantité de l'ordre de 0,00025 à 0,0005 g. Il faut donc de 5 à 10 fois plus du même extrait pour provoquer la folliculostimulation dans un greffon intra-testiculaire que dans un ovaire normal.

En d'autres termes, les conditions de la greffe *élèvent notablement le seuil d'action de la gonadostimuline.*

Si l'on se reporte à ce qui vient d'être dit à propos de l'inhibition de la croissance des greffons par la testostérone, il y a lieu d'admettre que c'est l'influence locale de cette hormone qu'il faut rendre responsable de l'élévation de seuil. Un argument important plaide d'ailleurs en faveur de cette interprétation. Nous avons, en effet, comme on a pu le lire précédemment (voir pages 34 et 35) obtenu des greffes effectives de fragments d'ovaires de cobayes prématures dans la corne utérine. Or la lutéinisation de ces greffons peut être déterminée par l'injection à l'animal porteur, non de 0,0125 g de préhypophyse fraîche comme dans le cas des greffons intra-testiculaires, mais de la dose habituelle de 0,0025 g environ. L'élévation du seuil de la lutéinisation dépend donc bien, pour les greffons, de l'habitat testiculaire, et non de conditions inhérentes à l'état de greffon.

Nous avons, d'autre part, observé qu'alors qu'une dose de 0,0025 g environ de préhypophyse entraîne la stimulation des follicules du greffon intra-testiculaire, il faut une quantité de 5 à 10 fois supérieure, c'est-à-dire de l'ordre de 0,025 g, pour susciter la formation de « pseudo-corps jaunes » (dont on ne compte, en général, qu'un exemplaire dans le greffon, ceci vraisemblablement en raison de ses dimensions et du nombre relativement réduit de follicules qu'il contient). Comme la lutéinisation s'obtient, dans les conditions habituelles, pour l'ovaire *in situ*, avec une quantité de 0,0025 g, le seuil de l'effet lutéinisant de la gonadostimuline apparaît, à son tour, 5 à 10 fois supérieur au seuil normal.

La proportion entre la quantité folliculostimulante et la quantité lutéinisante de préhypophyse, applicable aux greffons ovariens, nous semble revêtir une signification extrêmement importante.

En effet, cette proportion est semblable à celle qui régit les quantités respectivement folliculostimulante et lutéinisante pour l'ovaire *in situ* chez le Cobaye ; mais elle s'établit à un niveau plus élevé, puisqu'il faut 5 à 10 fois plus d'extrait préhypophysaire pour déclencher tant la folliculostimulation que la lutéinisation dans les greffons.

Aussi, la constance du rapport quantitatif qui lie la dose folliculostimulante et la dose lutéinisante, constance qu'ont démontrée les expériences précédemment rapportées (voir pages 28 et 29), se vérifie dans nos résultats.

Nous voyons là un argument supplémentaire en faveur de la conception uniciste de la gonadostimulation, telle qu'elle découle des multiples observations réalisées au laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg et que nous avons résumées dans la première partie de ce travail.

En effet, cette conception uniciste se fonde pour une large part sur la constance en cause, et il est significatif qu'en des conditions telles que celles que la greffe réalise, la même constance se maintienne.

La notion de l'existence de 2 gonadostimulines distinctes rencontrerait particulièrement, dans nos observations, un obstacle difficilement surmontable. En ce qui concerne le prétendu facteur folliculostimulant (F.S.H.), on pourrait certes admettre

que son seuil d'action s'élève pour les raisons que nous avons admises ci-dessus, c'est-à-dire à cause de l'antagonisme qu'exerce sur lui la testostérone. Mais l'élévation correspondante du seuil du prétendu facteur lutéinisant (L.H.) devient dans cette acception, inintelligible, car cette élévation ne pourrait résulter que d'une inhibition de même nature. On serait donc amené à agréer l'idée que la testostérone inhibe, non seulement le facteur folliculostimulant, comme on l'admet classiquement, mais encore le facteur lutéinisant ce qui ne cadre nullement avec les faits connus. En outre, cette inhibition s'exercerait selon des équilibres quantitatifs identiques pour les 2 facteurs. Au contraire, nos résultats s'interprètent fort logiquement selon la conception d'une gonadostimuline unique et viennent s'ajouter aux multiples recoupements expérimentaux qui témoignent en faveur de la même cause et que nous avons antérieurement résumés.

2 - GREFFES COMBINÉES D'OVAIRES ET DE PRÉHYPOPHYSE.

Rappelons d'abord succinctement que les greffes combinées d'ovaire et de préhypophyse nous ont permis d'enregistrer un double résultat : d'une part, l'hypertrophie et même un certain degré d'hyperplasie des cellules de LEYDIG (voir figures 28 et 30), d'autre part la stimulation des follicules de De GRAAF du greffon ovarien (voir figures 27 et 29), au contact du greffon préhypophysaire.

Le premier phénomène — l'hypertrophie de la glande interstitielle — est conforme à ce qui a été déjà vu par PETROVIC, WEILL et nous-même (voir page 18) lors de greffes de préhypophyse dans le testicule, et il revêt la même forme que dans ces dernières expériences.

Le second phénomène — la stimulation des follicules du greffon ovarien — ne peut être attribué qu'à l'action gonadostimulante du greffon préhypophysaire, puisque nous avons constaté qu'un greffon ovarien seul ne présente jamais de signes de stimulation (voir page 26) et qu'aussi bien nous avons disposé, lors de ces observations, dans le testicule contro-latéral, d'un greffon ovarien seul qui ne montrait jamais aucun signe de stimulation.

De ce double phénomène, il découle clairement que le greffon préhypophysaire a suscité simultanément à son voisinage

un effet folliculostimulant (du type classiquement attribué à la fraction F.S.H.) et un effet lutéinisant (du type classiquement attribué à la fraction L.H.), puisque la stimulation des cellules de LEYDIG dépend, selon la notion généralement admise, de la fraction lutéinisante.

Il nous semble interdit de faire intervenir là deux gonadostimulines distinctes. Car, puisque le greffon hypophysaire sécrète la prétendue lutéostimuline (comme le démontre l'hypertrophie considérable des cellules de LEYDIG), l'action de cette hormone, si elle existait à l'état indépendant, aurait dû se traduire par la lutéinisation des follicules du greffon ovarien. Au contraire, c'est une folliculostimulation qu'on enregistre. La même action hormonale est donc capable de susciter, soit la folliculostimulation, soit la lutéinisation, uniquement en fonction de différences de seuils. Un tel effet n'est concevable que dans l'acceptation d'une gonadostimuline unique, provoquant, selon la quantité agissante (sujette à varier si le seuil de l'effecteur ovarien est modifié) ou bien l'effet folliculostimulant, ou bien l'effet lutéinisant.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Notre travail apporte les principaux résultats suivants :

1) Nous confirmons la possibilité d'obtenir des greffons ovariens intra-testiculaires, gardant durablement leurs capacités évolutives et fonctionnelles, dans les conditions de l'homotransplantation.

2) Les greffons ovariens intra-testiculaires ne croissent (greffons fœtaux et néo-nataux) ou ne présentent de développement folliculaire, que si l'animal porte-greffe reçoit des injections d'extrait préhypophysaire gonadostimulant. Nous rapportons à l'action inhibitrice directe de la testostérone, que nous avons mise en évidence, l'inhibition de croissance des greffons ovariens dans le testicule.

3) Le seuil de réaction des greffons ovariens intra-testiculaires prématures ou mûrs à la folliculostimulation apparaît élevé par rapport à l'ovaire normal. Il faut 5 à 10 fois plus de préhypophyse pour provoquer la stimulation dans le cas de l'ovaire greffé. Cette élévation du seuil s'interprète par l'action antagoniste de la testostérone.

4) Il faut de 5 à 10 fois plus de préhypophyse pour déclencher la lutéinisation des follicules du greffon que pour provoquer leur stimulation. L'écart entre la dose folliculostimulante et la dose lutéinisante apparaît donc ici semblable à celui que des expériences antérieures avaient établi dans les différents vecteurs de gonadostimuline (préhypophyse de diverses espèces, urine humaine). Le maintien de la constance de ce rapport, quelles que soient les conditions expérimentales, et notamment lorsque le seuil de réaction ovarienne est modifié, plaide en faveur de la conception uniciste de la gonadostimuline.

5) Les greffes combinées intra-testiculaires de préhypophyse et d'ovaire permettent d'observer au voisinage du greffon un effet simultané de folliculostimulation et de stimulation de la glande interstitielle du testicule, c'est-à-dire une simultanéité des effets F.S.H. et L.H., qu'on ne peut interpréter que dans l'acception d'une gonadostimuline unique.

VU :

Strasbourg, le 20 octobre 1955.

LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

Signé : M. ARON.

VU :

Strasbourg, le 21 octobre 1955.

LE DOYEN

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE :

Signé : R. FONTAINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Strasbourg, le 25 octobre 1955.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,

PRÉSIDENT DU CONSEIL

DE L'UNIVERSITÉ :

Signé : J. BABIN.

Fig. 1: *Transplantation intra-testiculaire de fragments d'ovaire provenant d'une femelle de 240 g, chez un cobaye mâle prémature de 260 g.*

Testicule prélevé 5 semaines après l'opération, avant l'injection d'extrait préhypophysaire au porte-greffe.

Partie du greffon, montrant un grand follicule cavitaire et un follicule secondaire englobés dans une masse de tissu interstitiel.

Tubes séminifères en préspermatogenèse.

Cellules interstitielles normales.

Gross.: $\times 90$.

Fig. 2: *Même cas qu'en figure 1.*

Partie du grand follicule cavitaire.

Cellules folliculeuses à noyau hyperchromatique et à cytoplasme peu abondant. Pas de mitoses visibles.

Thèque hypervascularisée, mais à cellules d'aspect fibrocytaire.

Gross.: $\times 350$.

Planche I

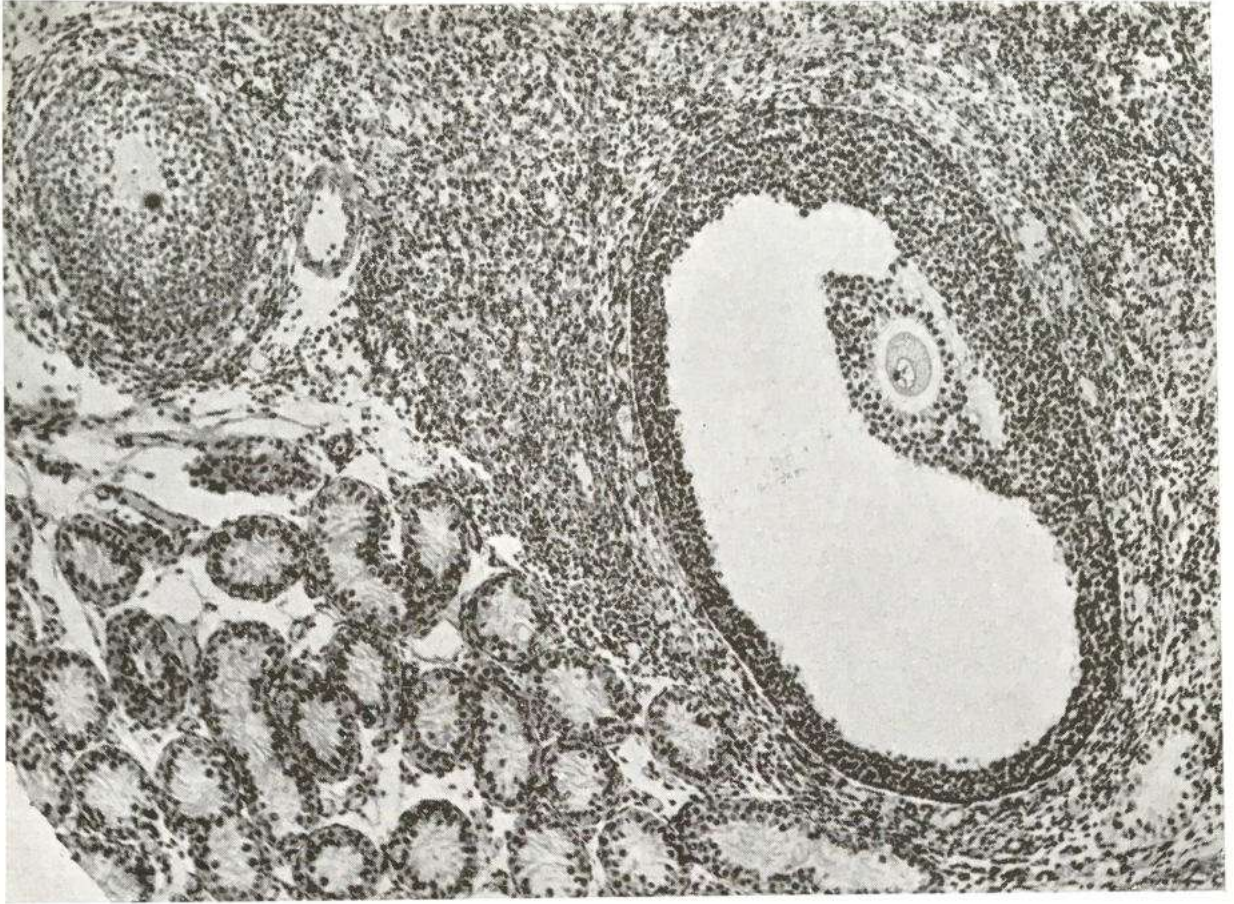


Fig. 1

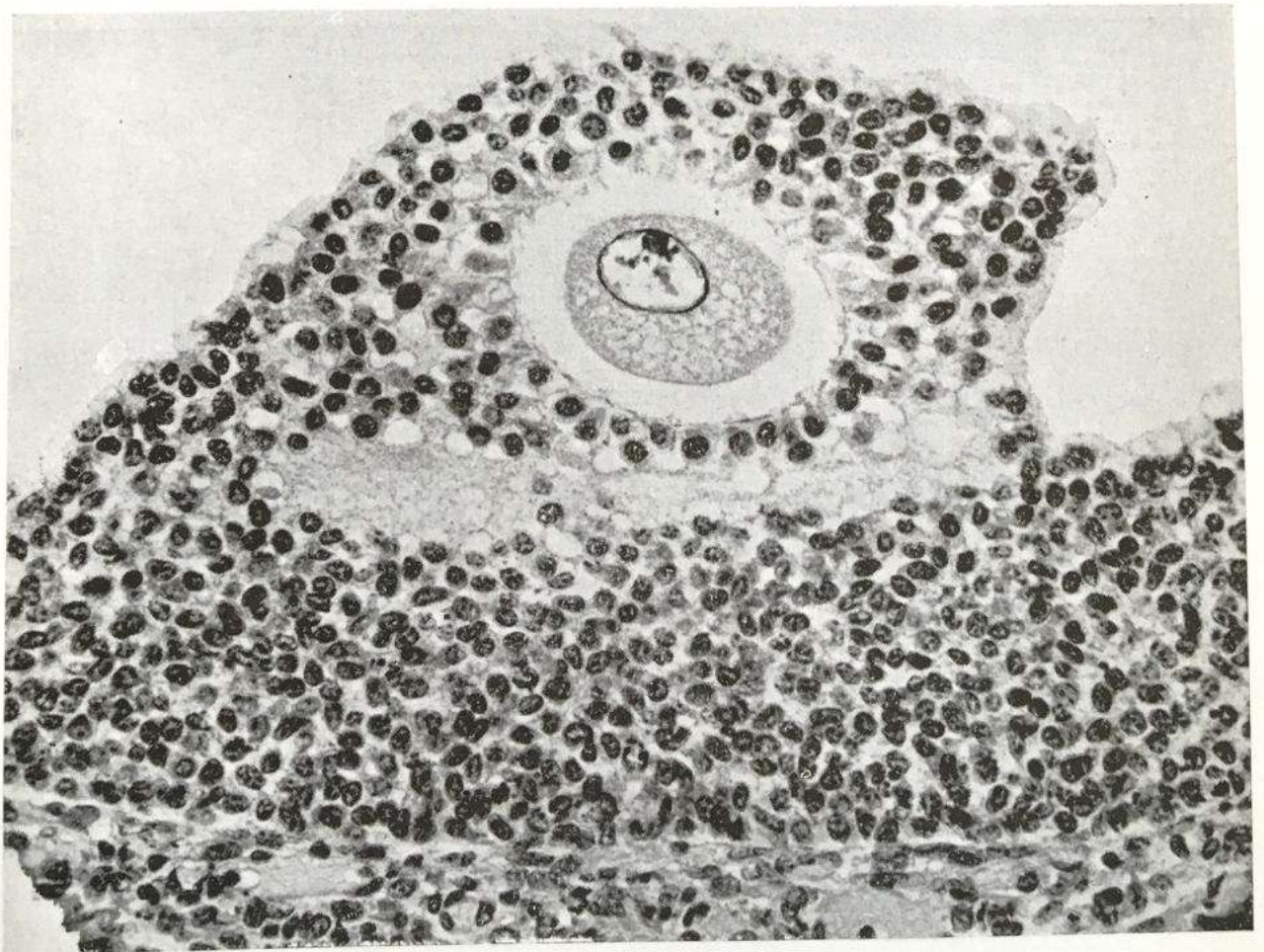


Fig. 2

Planche II

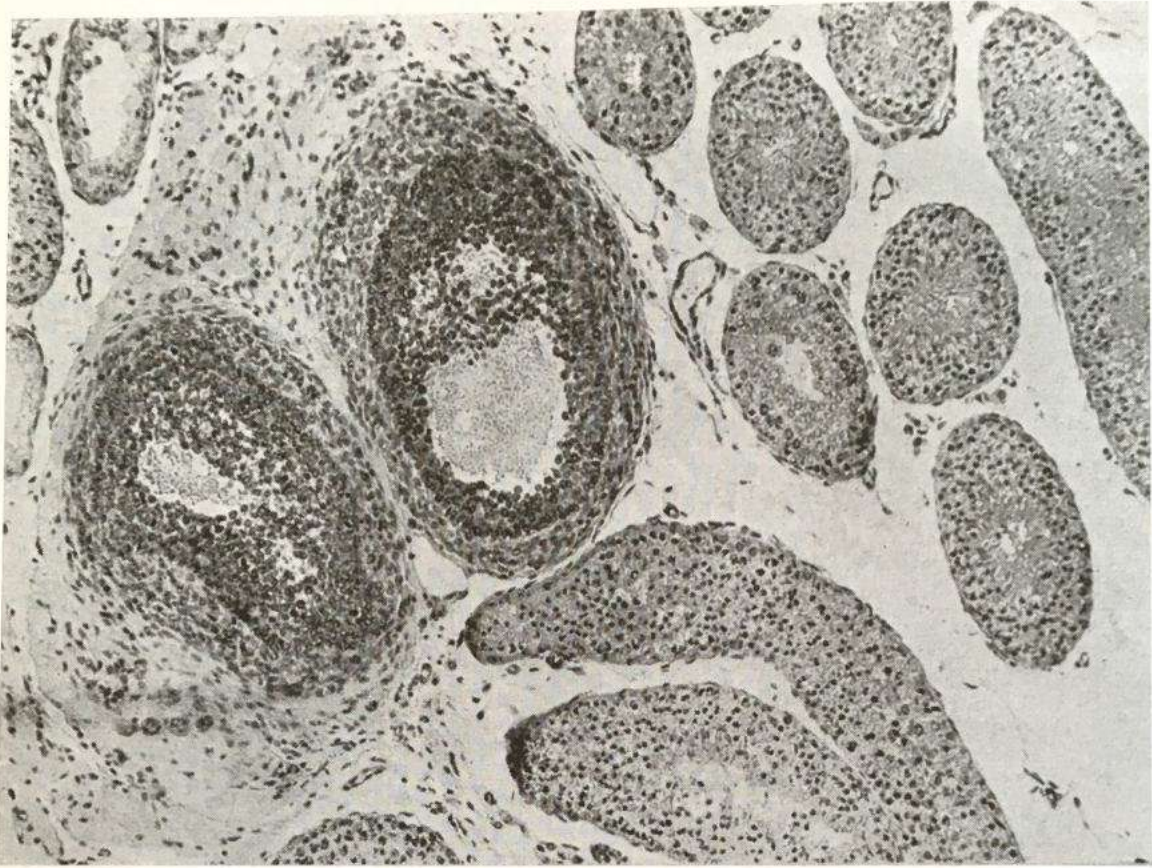


Fig. 3

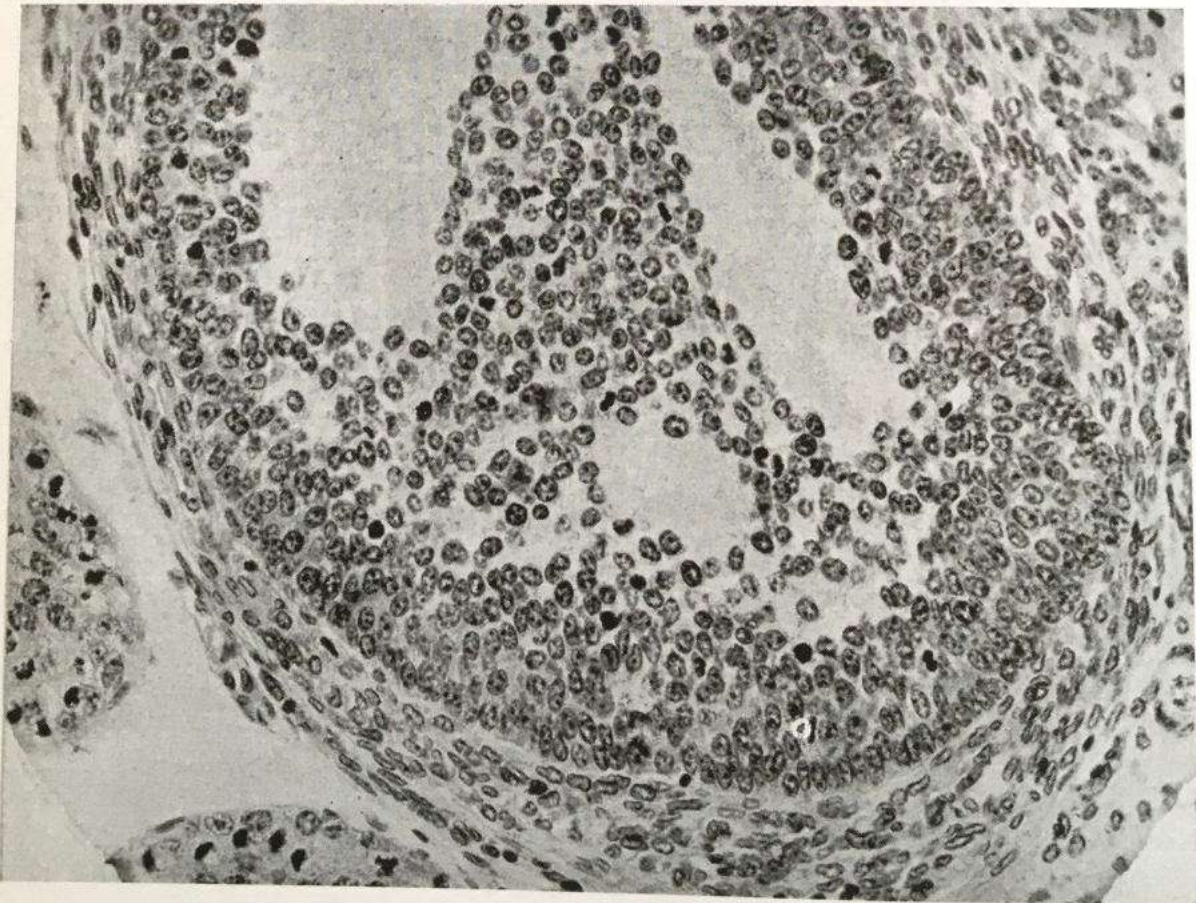


Fig. 4

Fig. 3: *Transplantation intra-testiculaire de fragments d'ovaire provenant d'un cobaye femelle de 220 g chez un cobaye mâle de 320 g.*

Testicule prélevé après une injection unique de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire à l'animal porte-greffe.

Implant ovarien montrant deux follicules cavitaires vivement stimulés (voir fig. 4).

Tubes séminifères intacts.

Glande interstitielle normale.

Gross.: $\times 90$.

Fig. 4: *Même cas qu'en figure 3.*

Partie d'un des follicules cavitaires.

Aspect de vive stimulation: cellules thécales et granulosiques hypertrophiées, nombreuses images de cinèse.

Gross.: $\times 300$.

Fig. 5: *Transplantation intra-testiculaire d'ovaire d'une femelle de 240 g chez un cobaye mâle de 220 g.*

Testicule prélevé 4 semaines après l'implantation et après injection, à l'animal porte-greffe, d'une dose de 0,005 g d'extrait préhypophysaire.

Follicules de l'implant en atrophie (début de formation de nodules thécaux).

Tubes séminifères en préspermatogenèse.

Cellules interstitielles normales.

Gross. : $\times 90$.

Fig. 6: *Transplantation intra-testiculaire de fragments d'ovaires d'une femelle de 240 g chez un cobaye mâle de 230 g.*

Testicule prélevé 5 semaines après l'implantation et après injection, à l'animal porte-greffe, d'une dose de 0,0125 g d'extrait préhypophysaire.

On voit un « pseudo-corps jaune » développé aux dépens d'un des follicules de l'implant.

Les autres follicules sont en atrophie.

Gross. : $\times 90$.

Planche III

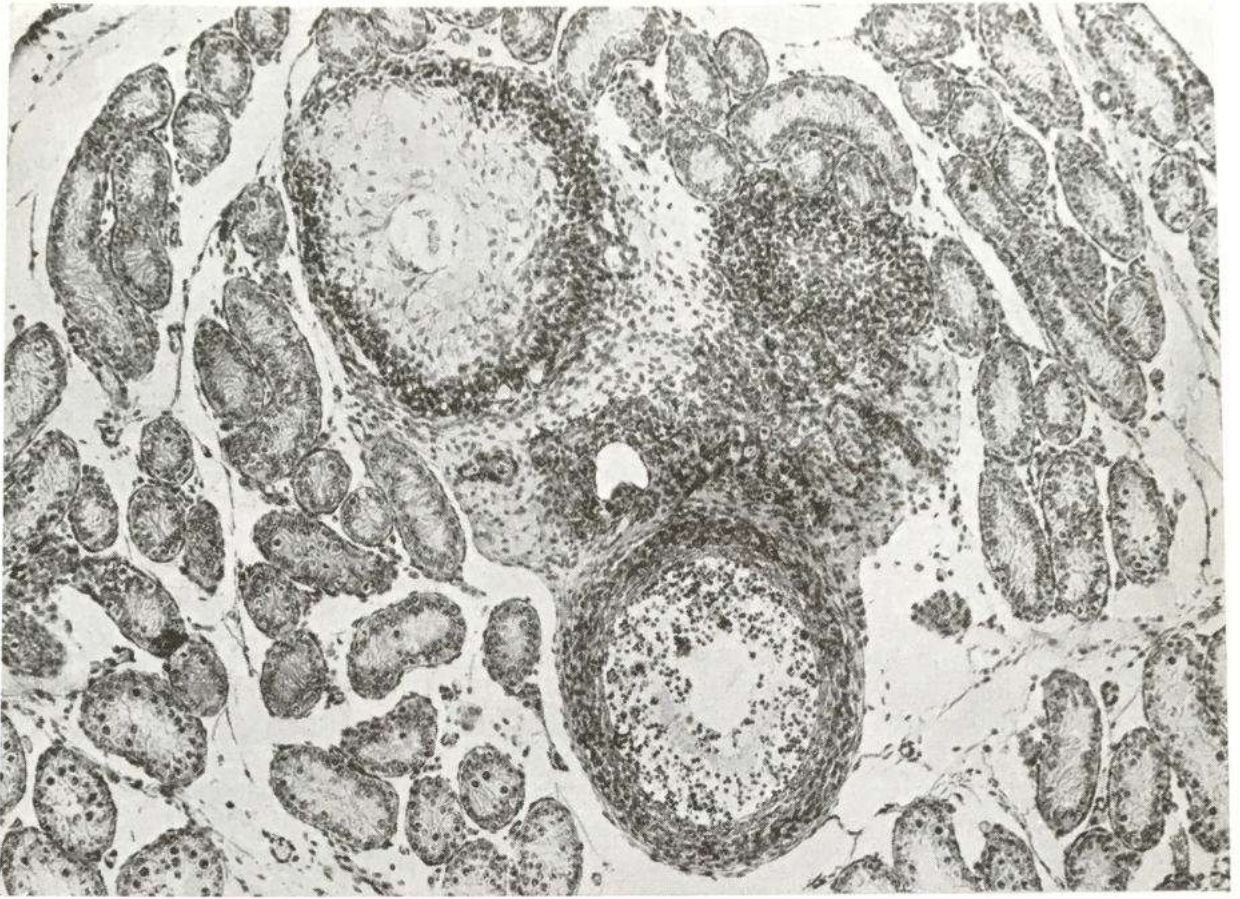


Fig. 5

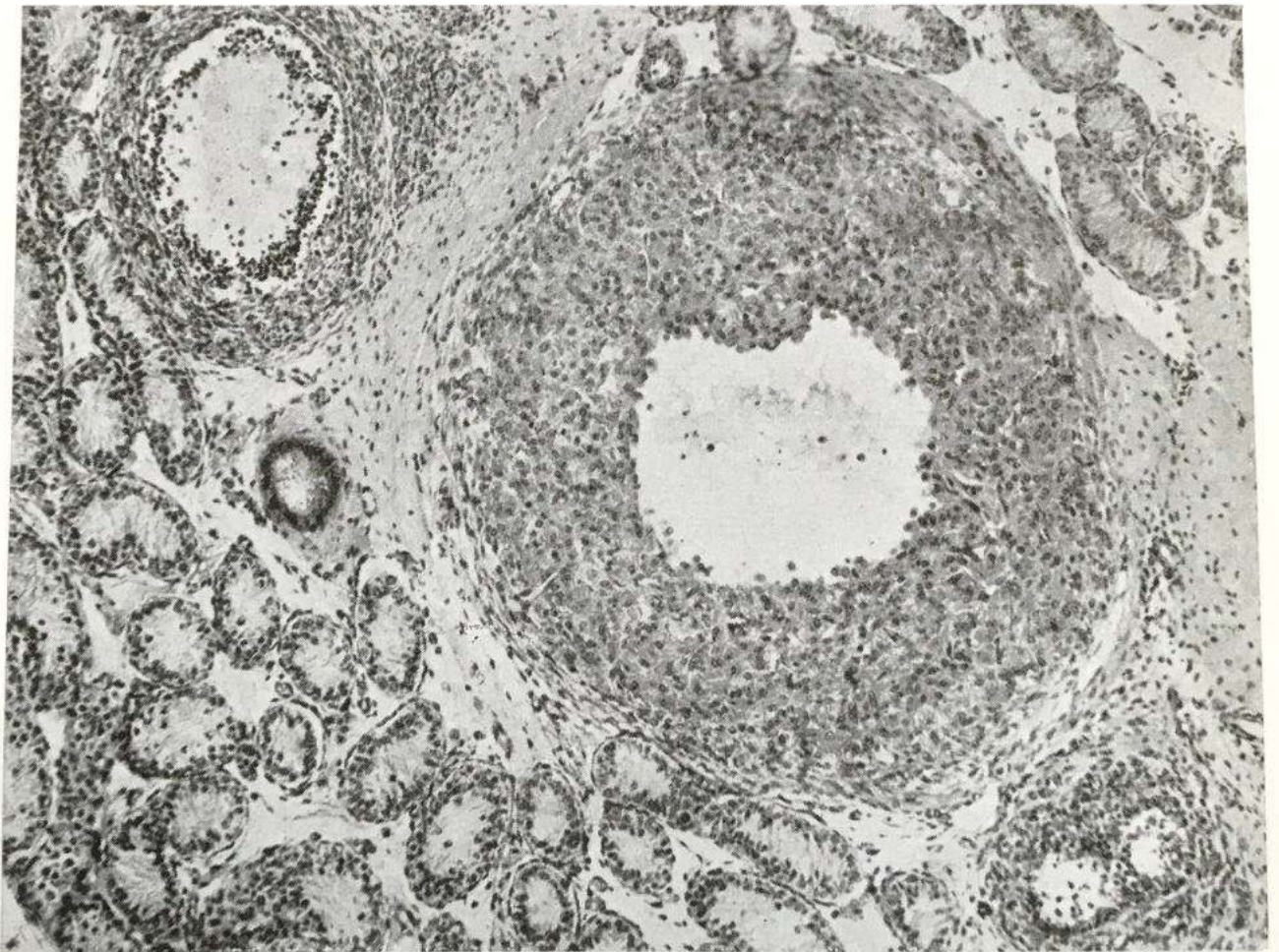


Fig. 6

Planche IV

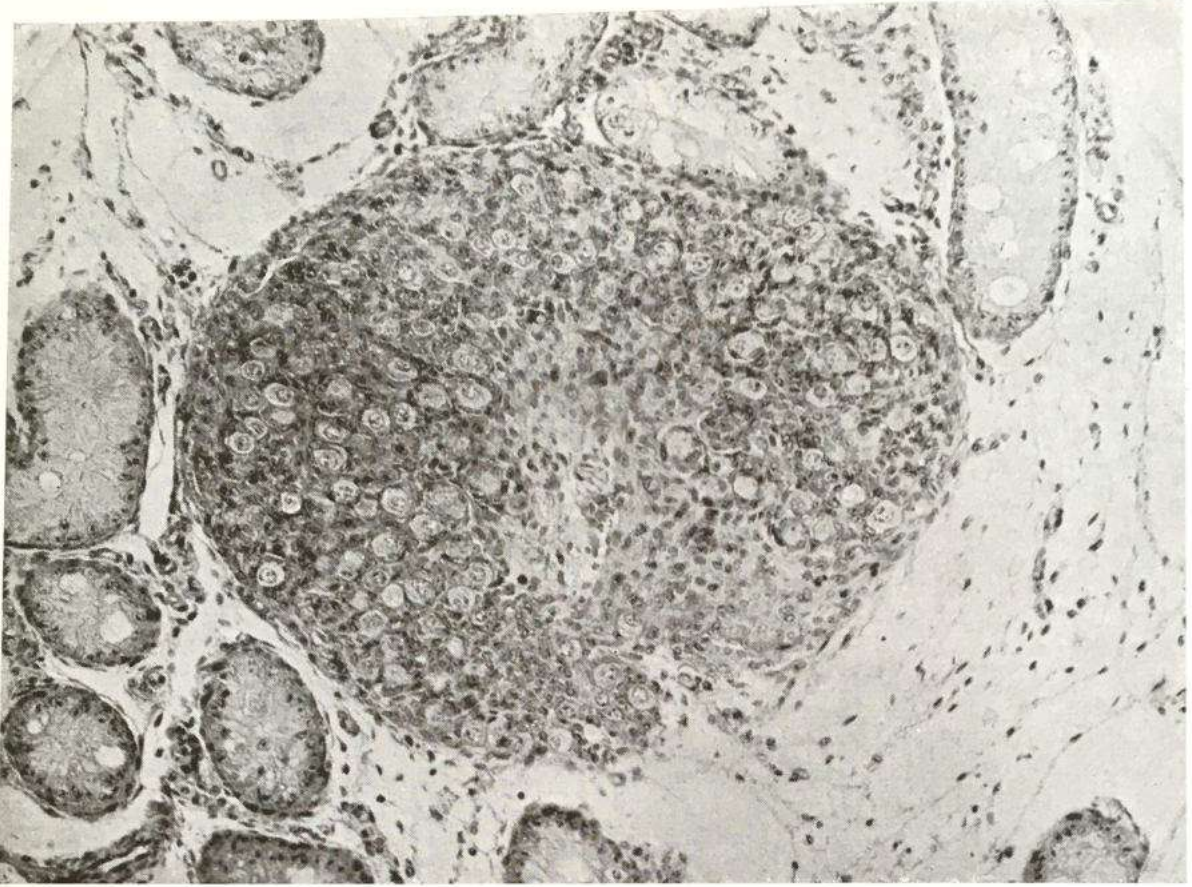


Fig. 7

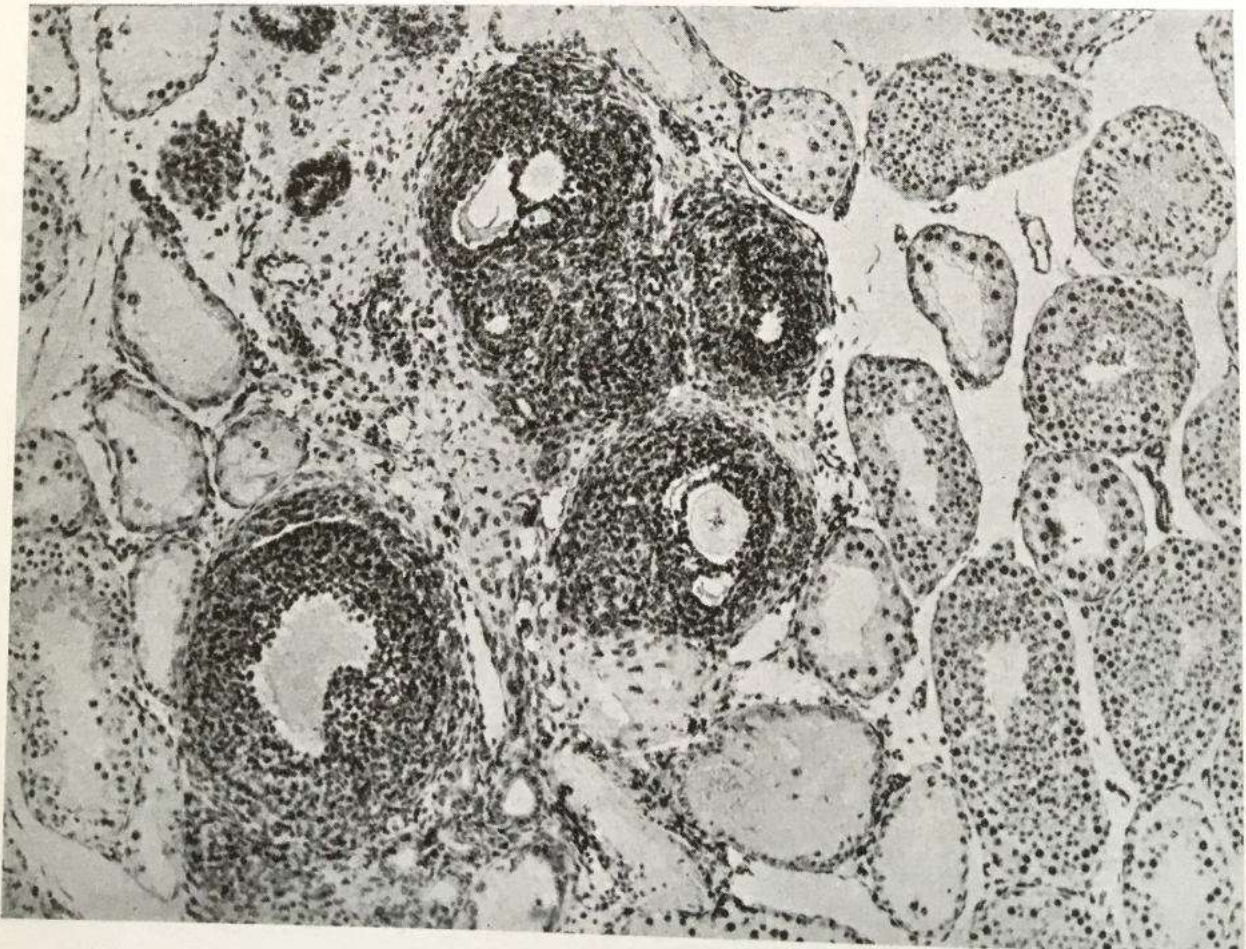


Fig. 8

Fig. 7: *Transplantation intra-testiculaire d'un ovaire de fœtus de cobaye (6 cm.) chez un cobaye mâle de 260 g.*

Testicule prélevé 5 semaines après l'implantation.

L'implant ovarien ne contient que des follicules primordiaux.

Gross.: $\times 130$.

Fig. 8: *Transplantation intra-testiculaire d'un ovaire de fœtus de cobaye (7 cm.) chez un cobaye mâle de 350 g.*

Testicule prélevé 4 semaines après l'implantation et après une injection quotidienne, à l'animal porte-greffe, de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire, pendant la durée de l'expérience.

L'implant ovarien contient plusieurs follicules parvenus au stade cavitaire.

Gross.: $\times 90$.

Fig. 9: *Transplantation intra-testiculaire d'un ovaire de cobaye nouveau-né, chez un cobaye mâle de 320 g.*

Testicule prélevé 4 semaines après l'implantation.

L'implant ne contient que des follicules primordiaux et primaires.

Gross.: $\times 120$.

Fig. 10: *Transplantation intra-testiculaire d'ovaire de cobaye nouveau-né, chez un cobaye mâle de 380 g.*

Testicule prélevé 4 semaines après l'implantation et après une injection quotidienne, à l'animal porte-greffe, de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire.

On note une croissance accusée des follicules qui présentent de nombreuses figures de cinèse.

Un des follicules (à gauche) a atteint le diamètre de 550 μ .

Gross.: $\times 50$.

Planche V

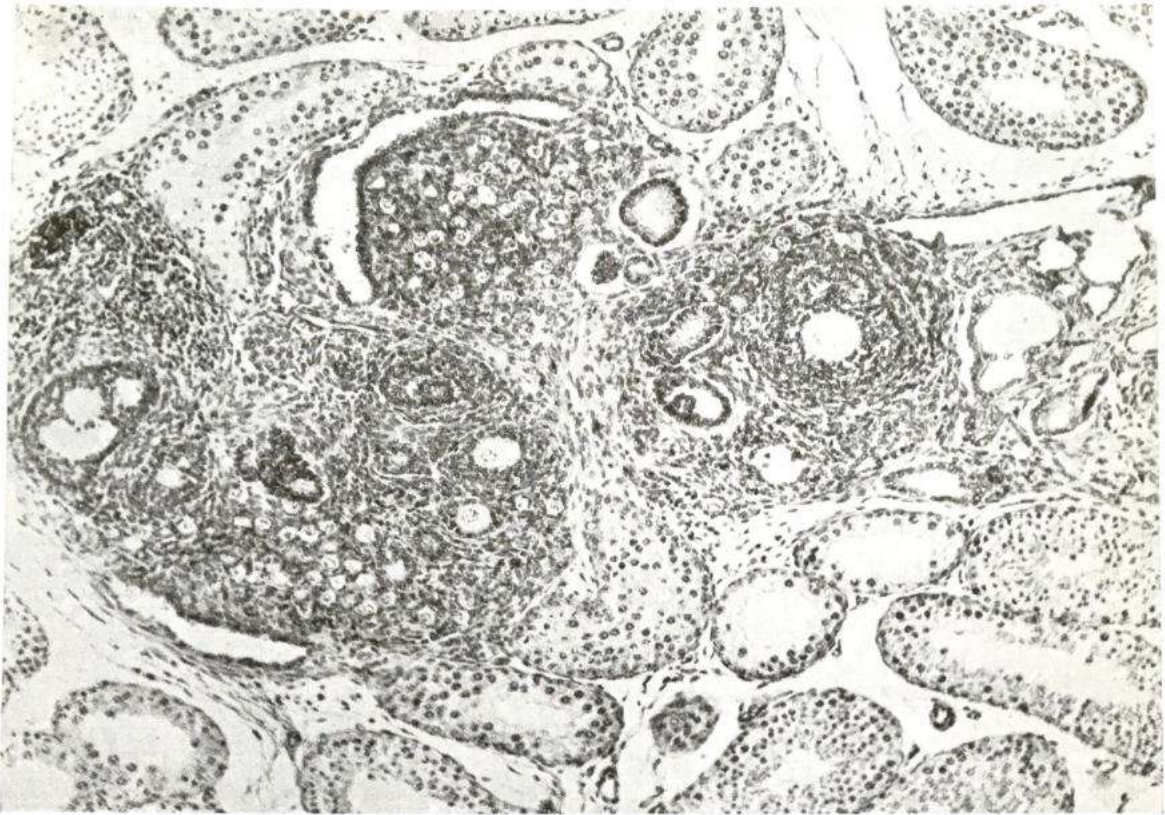


Fig. 9

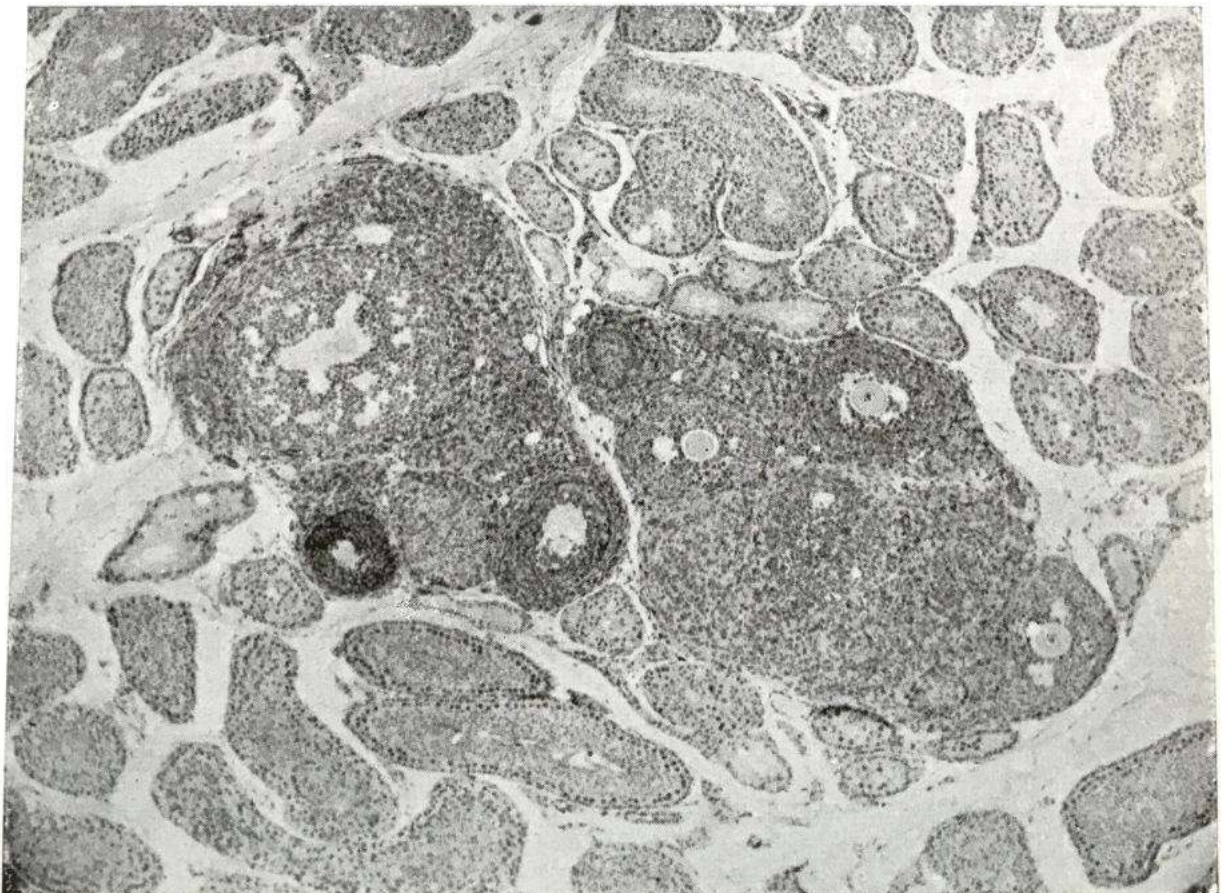


Fig. 10

Planche VI

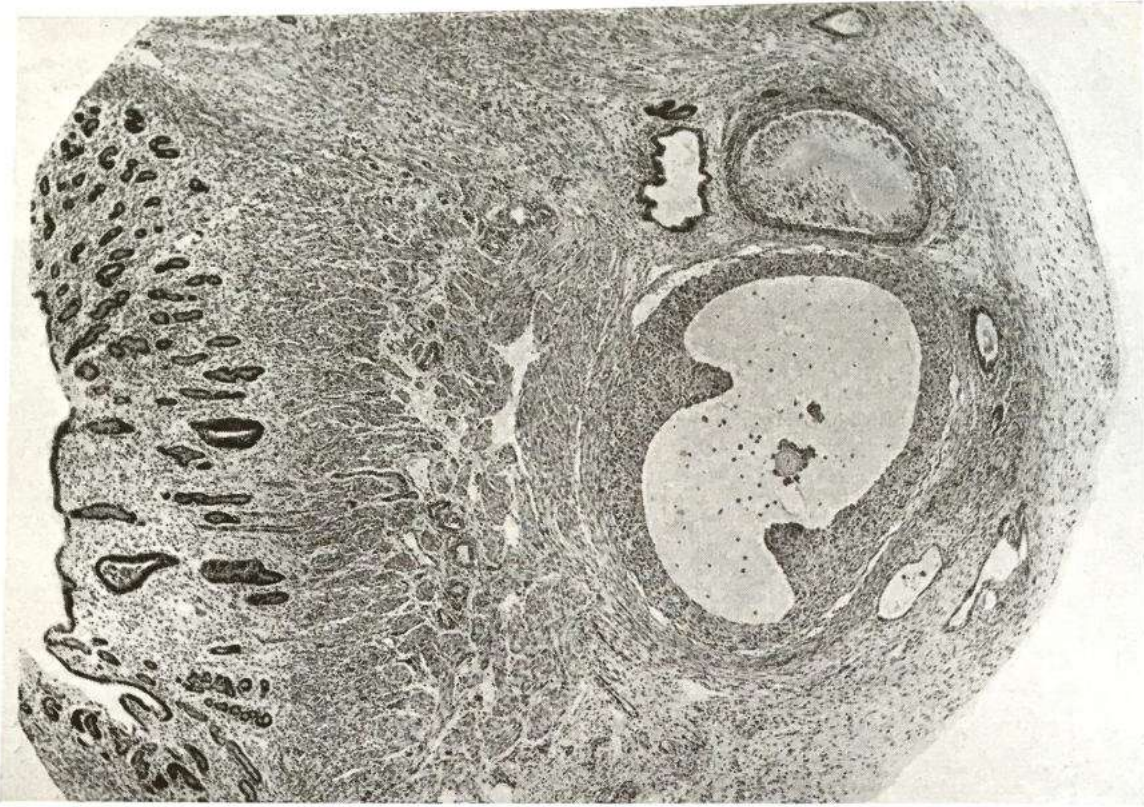


Fig. 11

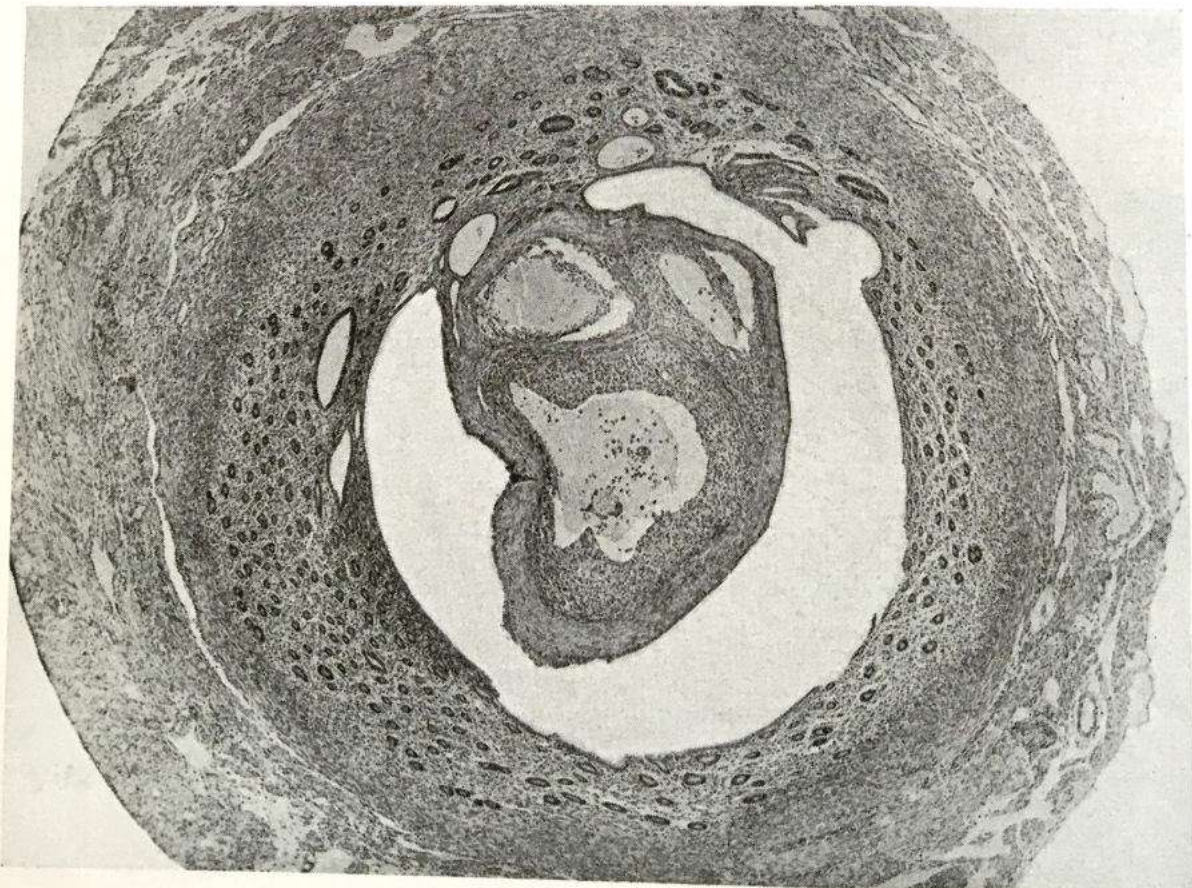


Fig. 12

Fig. 11: *Autotransplantation intra-utérine de fragments d'ovaires, chez un cobaye femelle de 240 g.*

Corne prélevée 3 semaines après l'implantation et après injection, à l'animal porte-greffe, d'une dose unique de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire.

Implant ovarien situé dans la musculuse.

1 « pseudo-corps jaune » et 1 follicule en atrésie.

Aucune modification de la muqueuse utérine.

Gross.: $\times 42$.

Fig. 12: *Autotransplantation intra-utérine de fragments d'ovaires, chez un cobaye femelle de 230 g.*

Corne prélevée 3 semaines après l'implantation et après injection, à l'animal porte-greffe, d'une dose unique de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire.

Implant ovarien adhérent à la muqueuse, et faisant hernie dans la lumière.

1 « pseudo-corps jaune », 2 follicules en atrésie.

Aucune modification de la muqueuse utérine.

Gross.: $\times 42$.

Fig. 13: *Inoculation intra-ovarienne de propionate de testostérone chez un cobaye femelle de 270 g.*

Ovaire inoculé prélevé 40 heures après le début de l'expérience.

On distingue au centre la zone inoculée.

Nombreux follicules atrétiqes.

Aspect « quiescent » des follicules épargnés par l'atrésie (voir fig. 14).

Gross.: $\times 35$.

Fig. 14: *Même cas qu'en figure 13.*

Partie d'un des follicules.

Cellules thécales fibrocytiformes. Cellules folliculeuses petites à noyau hyperchromatique et à cytoplasme peu abondant (type folliculaire « à croissance lente »).

Gross.: $\times 350$.

Planche VII

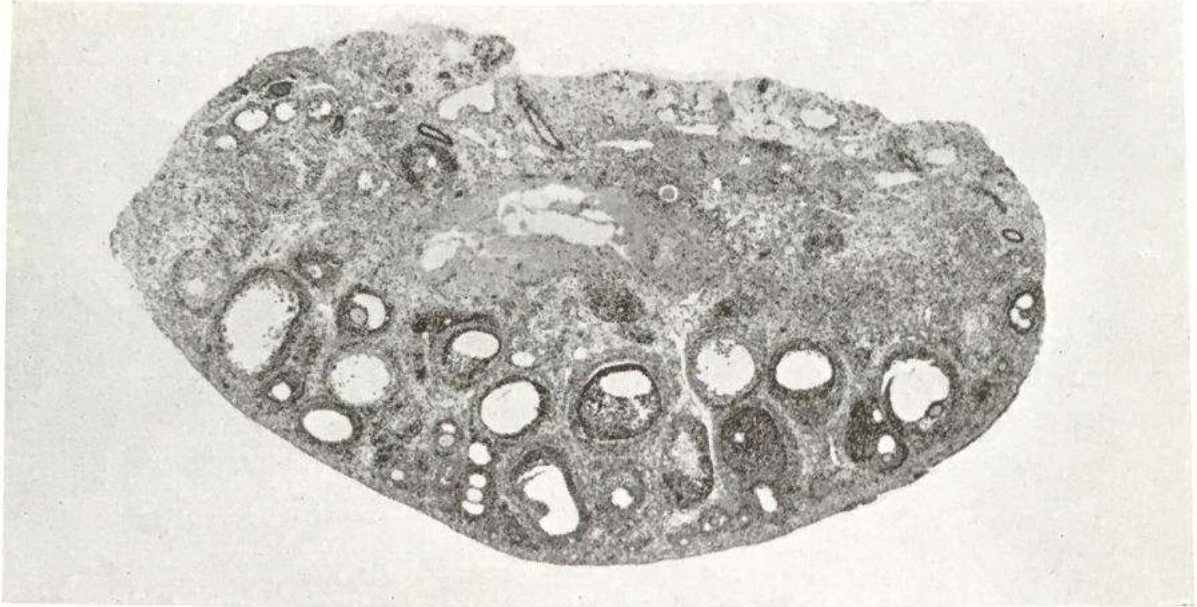


Fig. 13

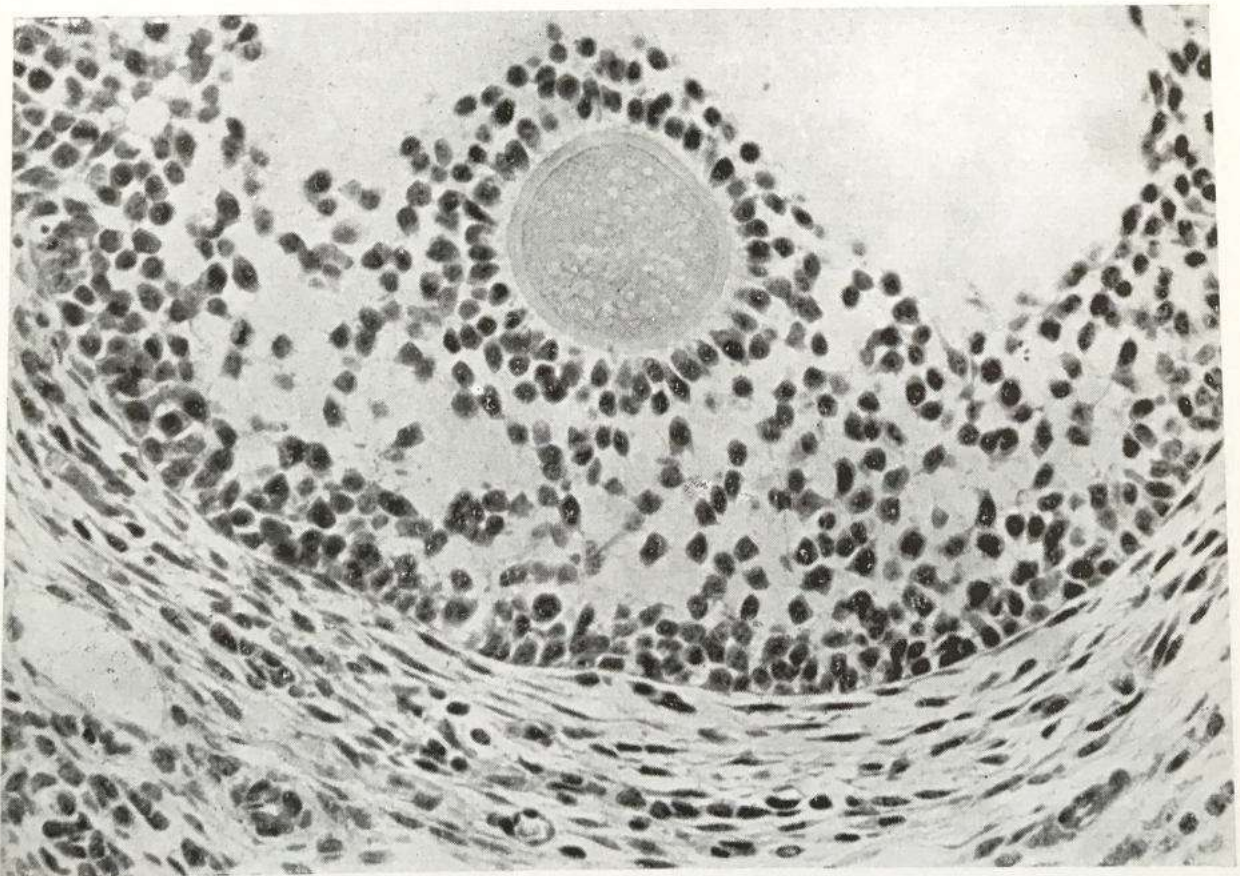


Fig. 14

Planche VIII

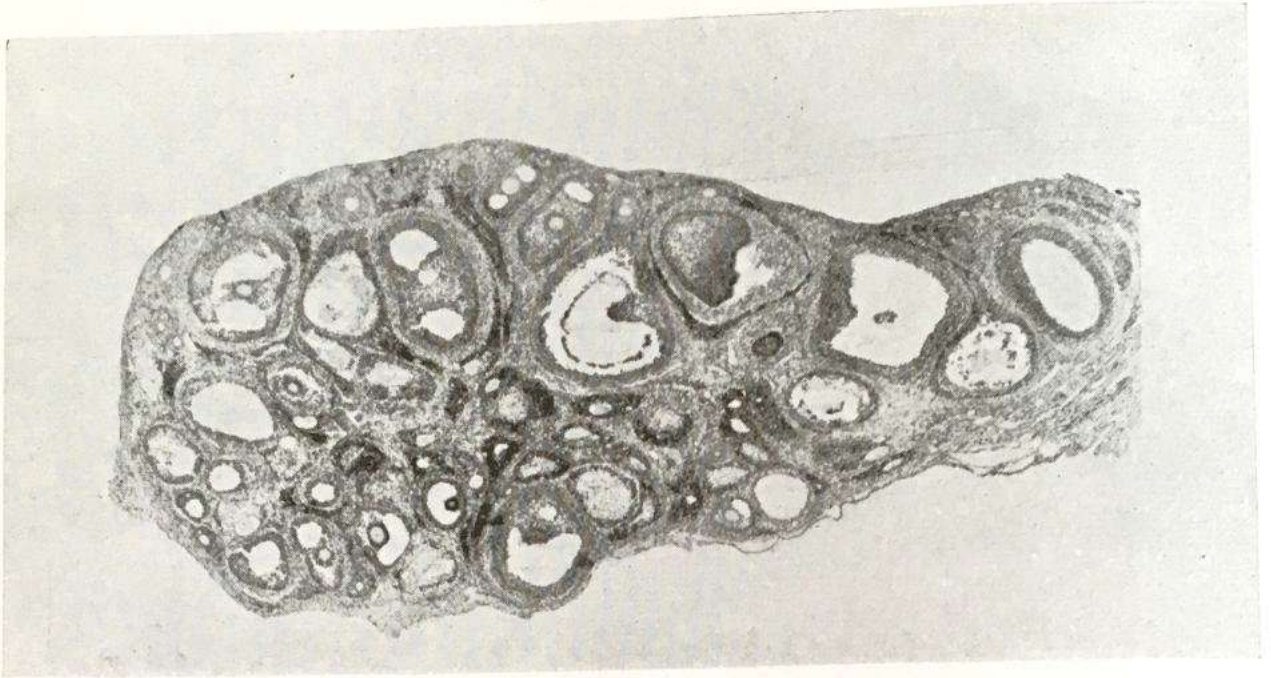


Fig. 15

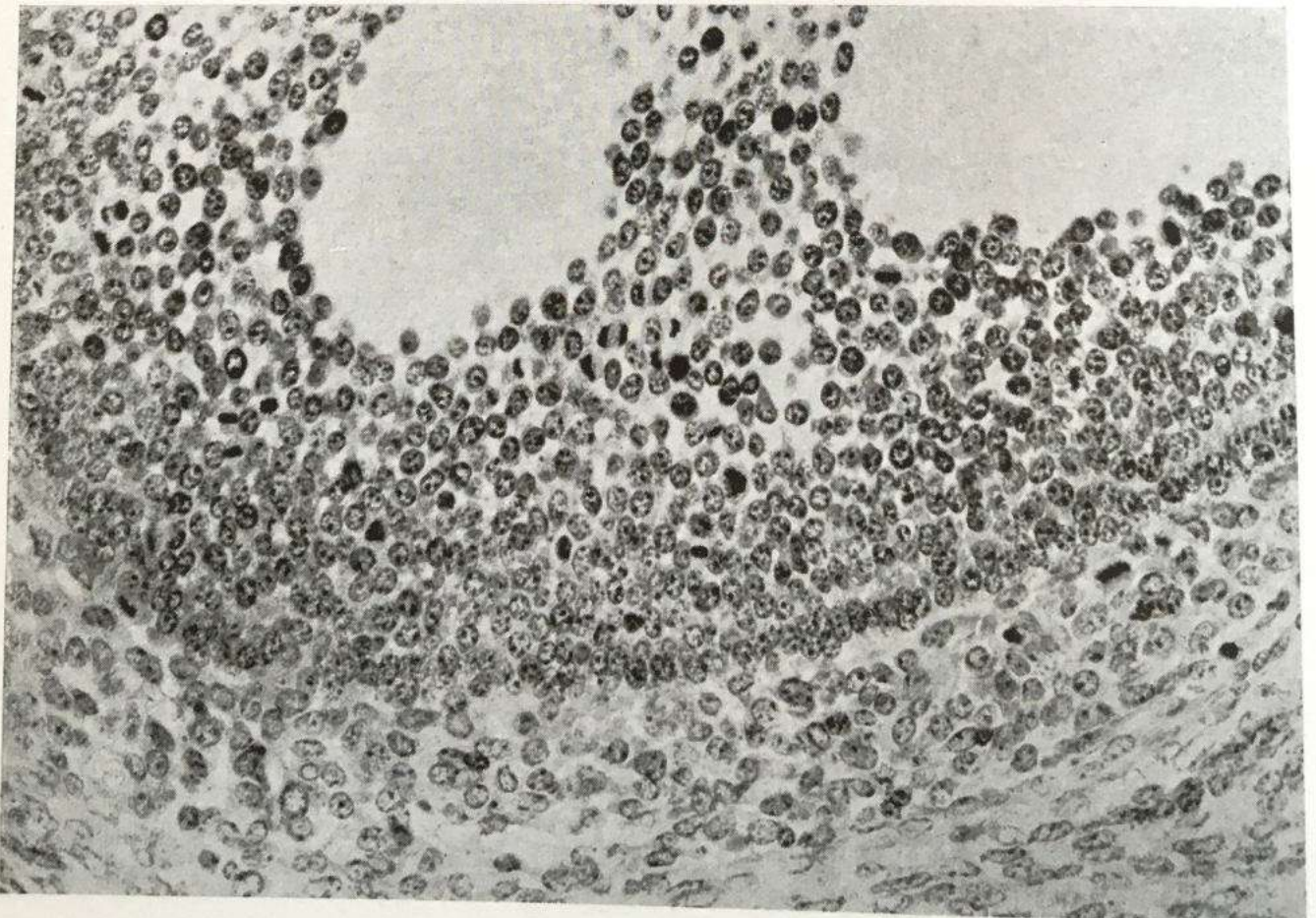


Fig. 16

Fig. 15: *Même expérience qu'en figure 13 et 14.*

Ovaire controlatéral non inoculé.

Image d'hyperactivité réactionnelle (voir fig. 16).

Gross.: $\times 35$.

Fig. 16: *Même cas qu'en figure 15.*

Partie d'un follicule.

Image de vive stimulation folliculaire: hypertrophie des cellules thécales et folliculeuses; nombreuses mitoses.

Gross.: $\times 300$.

Fig. 17: *Ovaire d'un cobaye femelle de 280 g après une injection quotidienne de 10 mg de propionate de testostérone, pendant 5 jours.*

Nombreux follicules atrétiques.

Les follicules, non atteints par l'atrésie, ont un aspect « quiescent » (voir fig. 18).

Gross. : $\times 35$.

Fig. 18: *Même cas qu'en figure 17.*

Partie d'un follicule.

Cellules thécales fibrocytiformes, cellules folliculeuses à noyau hyperchromatique et à cytoplasme peu abondant (type folliculaire « à croissance lente »).

Gross. : $\times 300$.

Planche IX

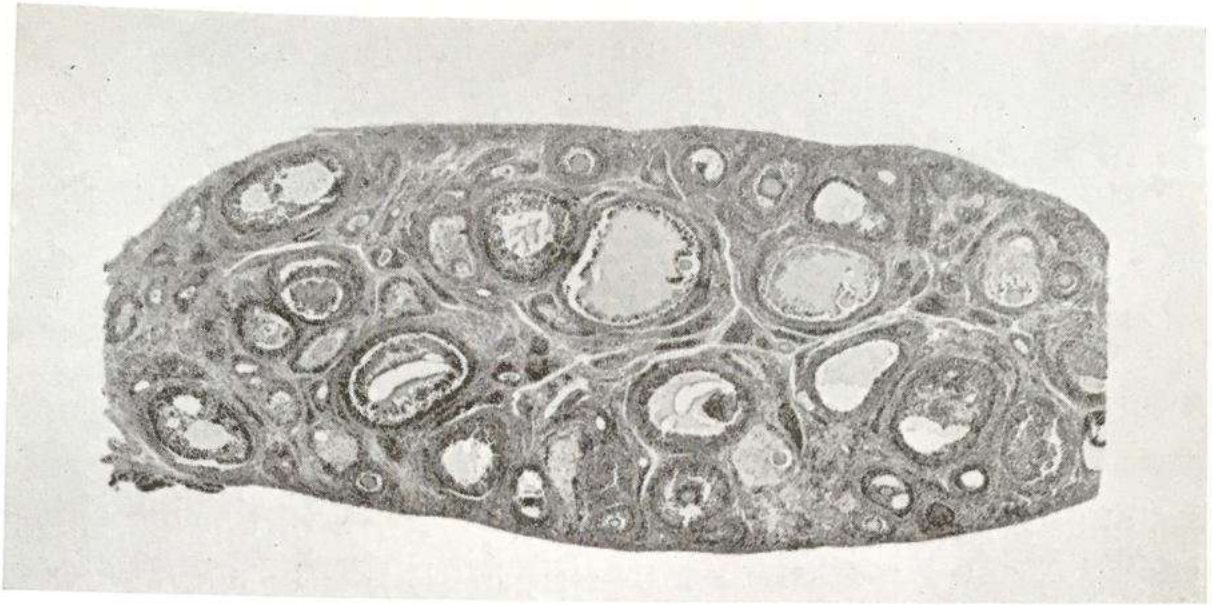


Fig. 17

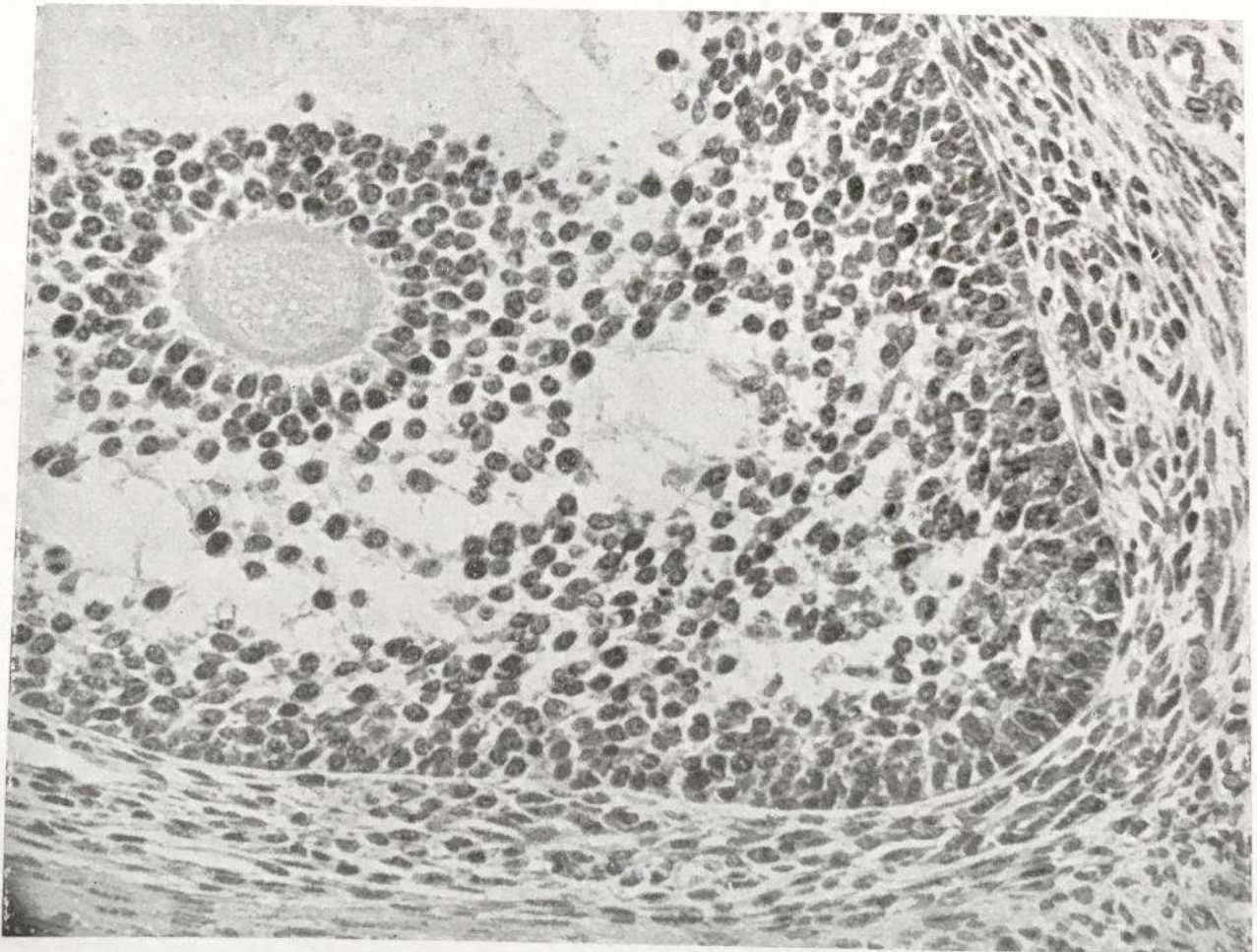


Fig. 18

Planche X

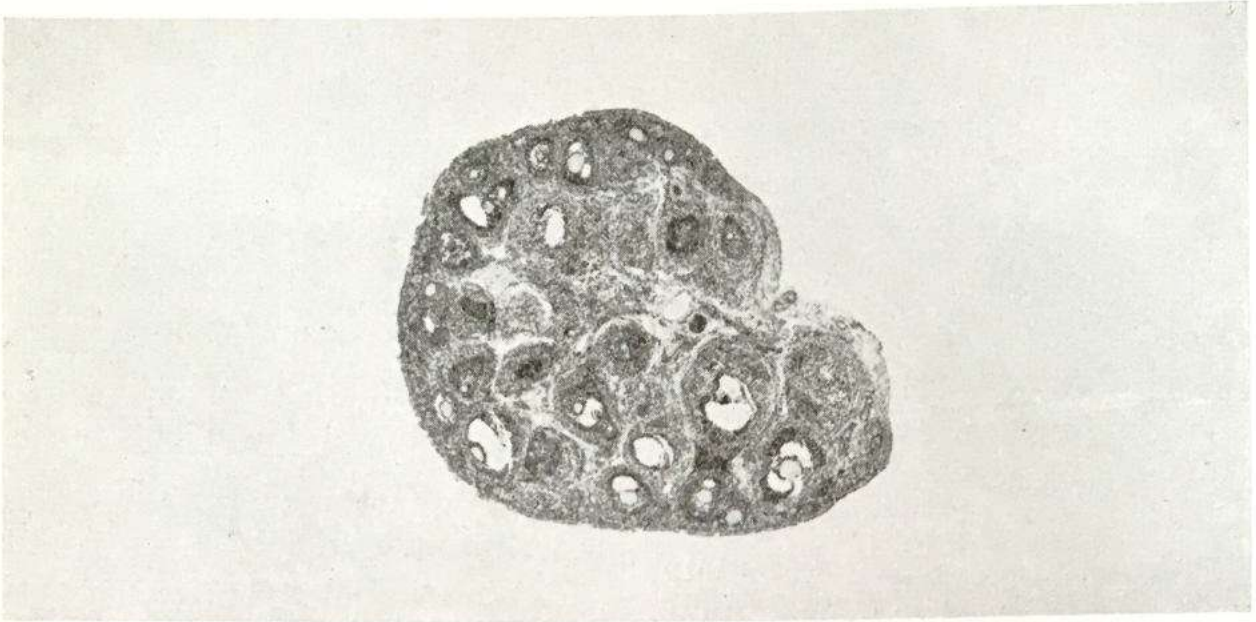


Fig. 19

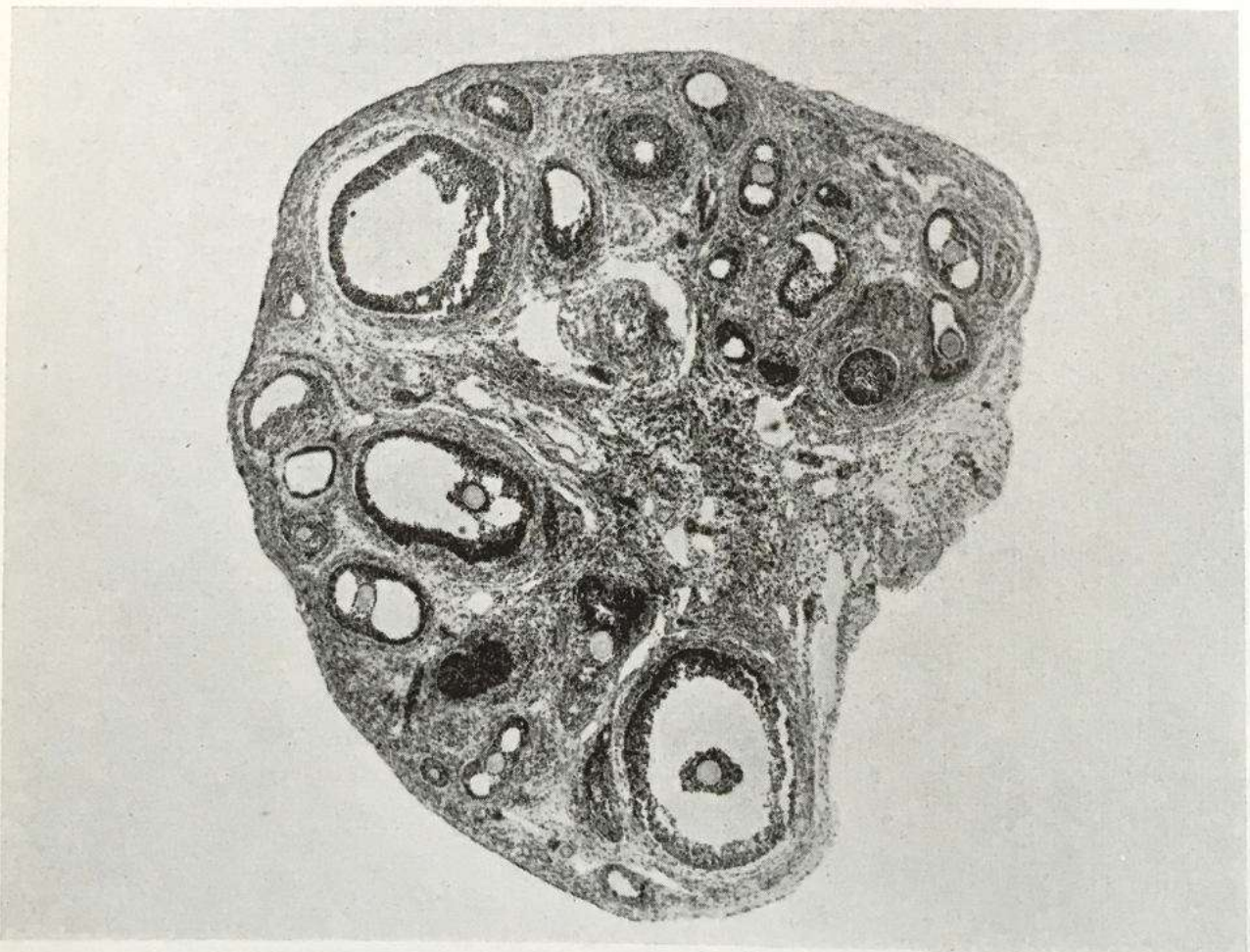


Fig. 20

Fig. 19: *Ovaire de cobaye femelle âgée de 3 semaines (155 g), après injection quotidienne de 5 mg de propionate de testostérone depuis la naissance.*

L'ovaire, de petite taille, ne contient que des follicules primaires et primordiaux, ainsi que quelques follicules secondaires de très petit diamètre.

Comparer avec la fig. 20.

Gross.: $\times 35$.

Fig. 20: *Ovaire d'un cobaye femelle témoin âgée de 3 semaines (150 g) non soumis à l'action de l'hormone mâle.*

Présence de follicules cavitaires de moyen diamètre.

Gross.: $\times 35$.

Fig. 21: *Inoculation intra-ovarienne d'hormone mâle combinée avec une injection de 0,0025 g d'extrait préhypophysaire, chez un cobaye femelle de 280 g.*

Ovaire inoculé: nombreux follicules atrétiques; mais les autres follicules présentent l'image d'une vive stimulation (voir fig. 22).

Gross.: $\times 35$.

Fig. 22: *Ovaire intact du cobaye dont l'ovaire inoculé est représenté en figure 21.*

1 « pseudo-corps jaune » (en haut).

Les autres follicules sont en atrésie.

Gross.: $\times 35$.

Fig. 23: *Partie d'un follicule de l'ovaire représenté fig. 21.*

Vive stimulation folliculaire: hypertrophie des cellules thécales et granulosiques, nombreuses mitoses.

Gross.: $\times 350$.

Planche XI

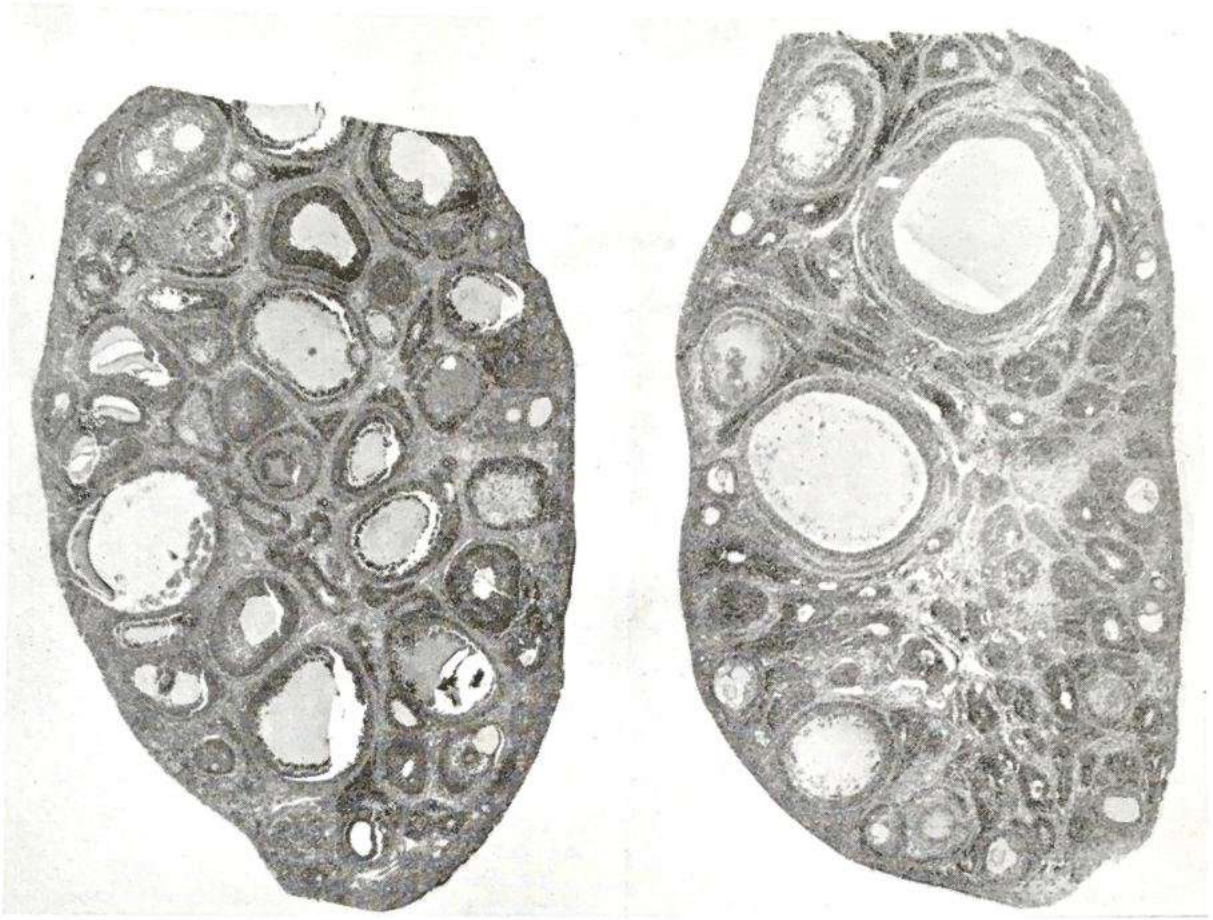


Fig. 21

Fig. 22

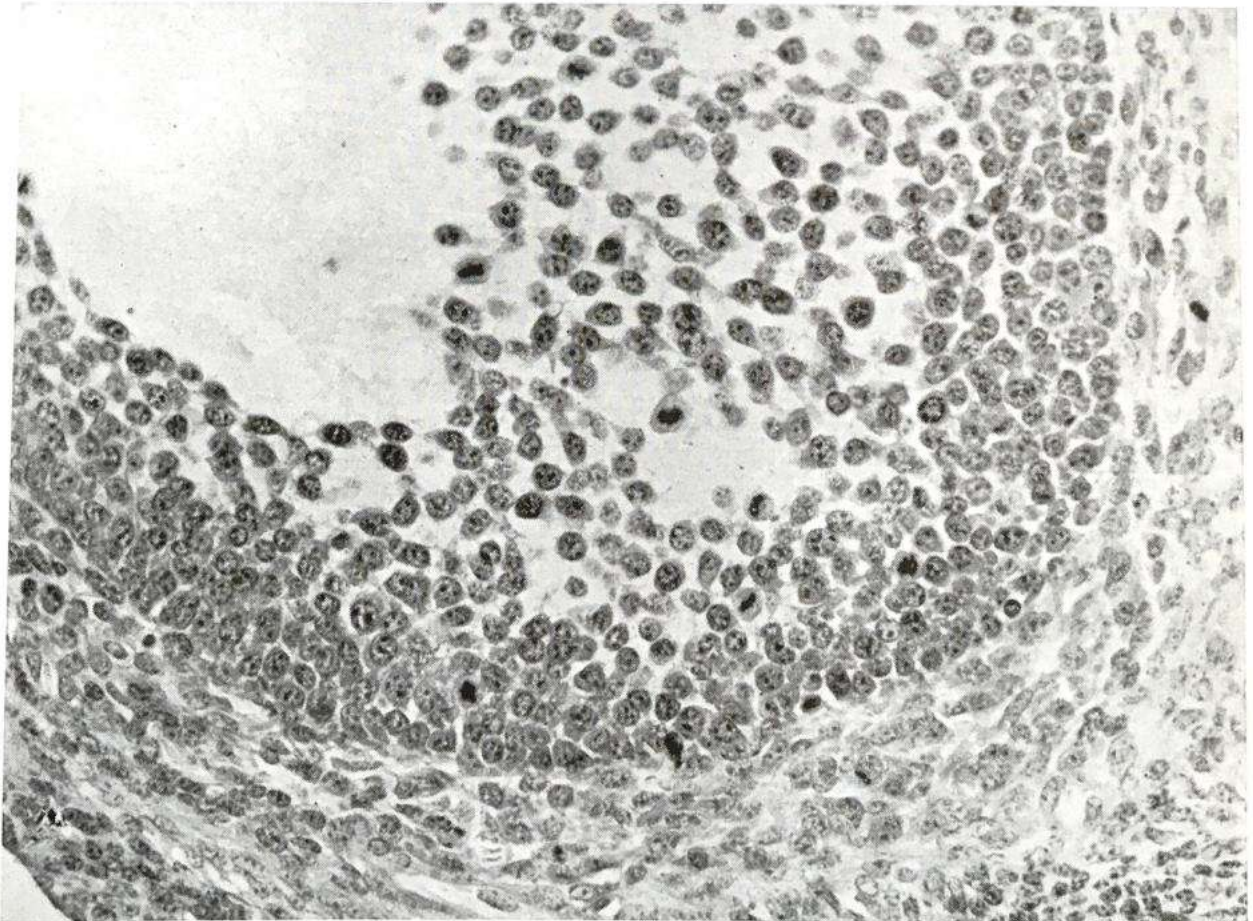


Fig. 23

Planche XII

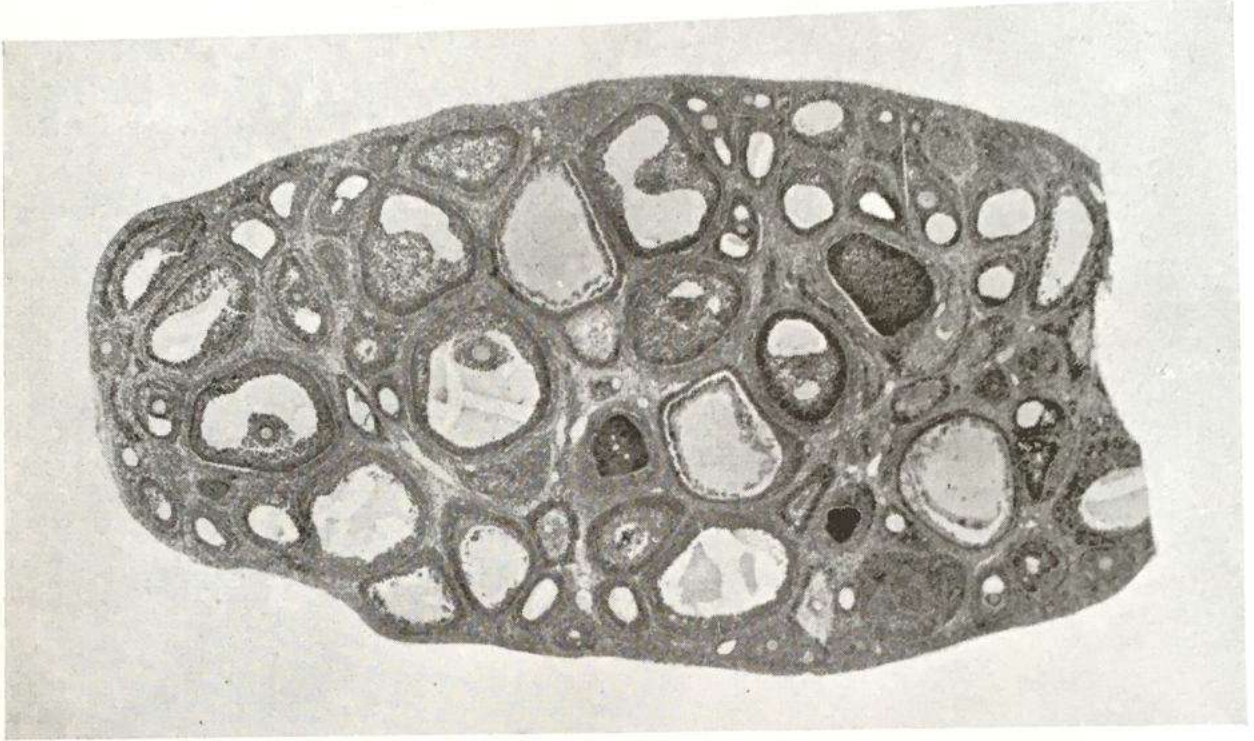


Fig. 24

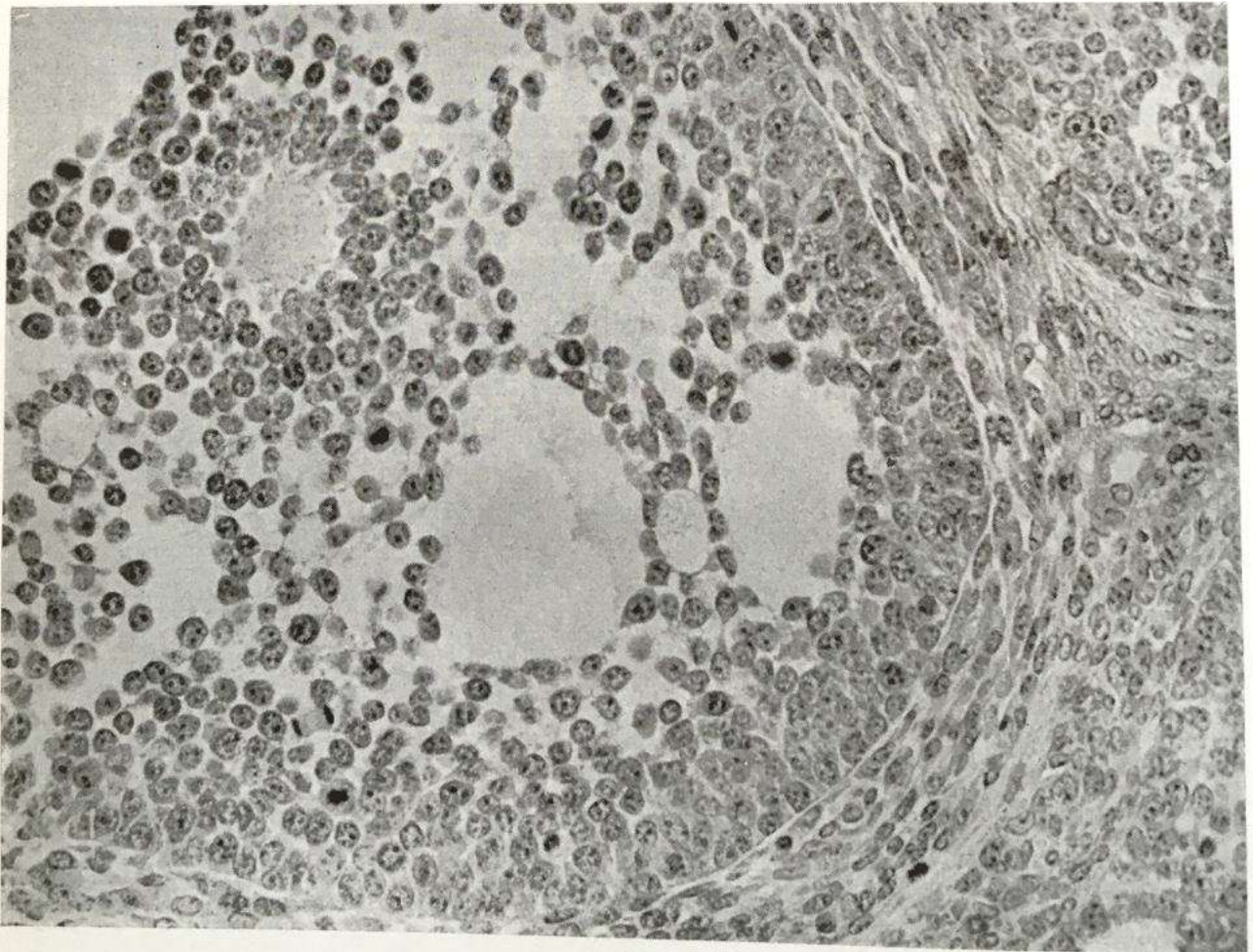


Fig. 25

Fig. 24: *Ovaire d'un cobaye femelle de 270 g soumis à des injections d'hormone mâle (5 × 10 mg de propionate de testostérone) combinées à une injection unique de 0,0025 g d'extrait pré-hypophysaire.*

Certains follicules sont en atrophie, les autres sont vivement stimulés (voir fig. 25).

Gross.: × 35.

Fig. 25: *Partie d'un follicule de l'ovaire représenté fig. 24.*

Vive stimulation folliculaire: hypertrophie des cellules thécales et granulosiques, nombreuses mitoses.

Gross.: × 350.

Fig. 26: *Transplantation intra-testiculaire combinée de fragments d'ovaire et de préhypophyse provenant d'un cobaye femelle de 160 g, chez un cobaye mâle de 300 g.*

Fixation au liquide de Bouin-Hollande, et coloration à la méthode d'Ignesti.

On reconnaît à droite l'implant préhypophysaire et, à gauche à son contact, l'implant ovarien composé de 3 follicules.

Lignée spermatogénétique en involution dans les tubes séminifères voisins.

Hypertrophie notable des cellules interstitielles (voir fig. 27 et 28).

Gross.: $\times 80$.

Fig. 27: *Partie d'un des follicules du greffon de la fig. 26.*

Aspect de vive stimulation: cellules folliculeuses hypertrophiées à noyau clair, nombreuses mitoses. Thèque mince, mais hypervascularisée, et à cellules hypertrophiées.

Gross.: $\times 350$.

Fig. 28: *Zone limitrophe du greffon hypophysaire et du parenchyme testiculaire dans le testicule représenté fig. 26.*

Le greffon hypophysaire est formé de cellules chromophiles et chromophobes que la méthode de coloration utilisée permet d'identifier.

Une cellule préhypophysaire est en mitose.

Glande diastématique fortement hypertrophiée.

Lignée séminale involuée.

Gross: $\times 400$.

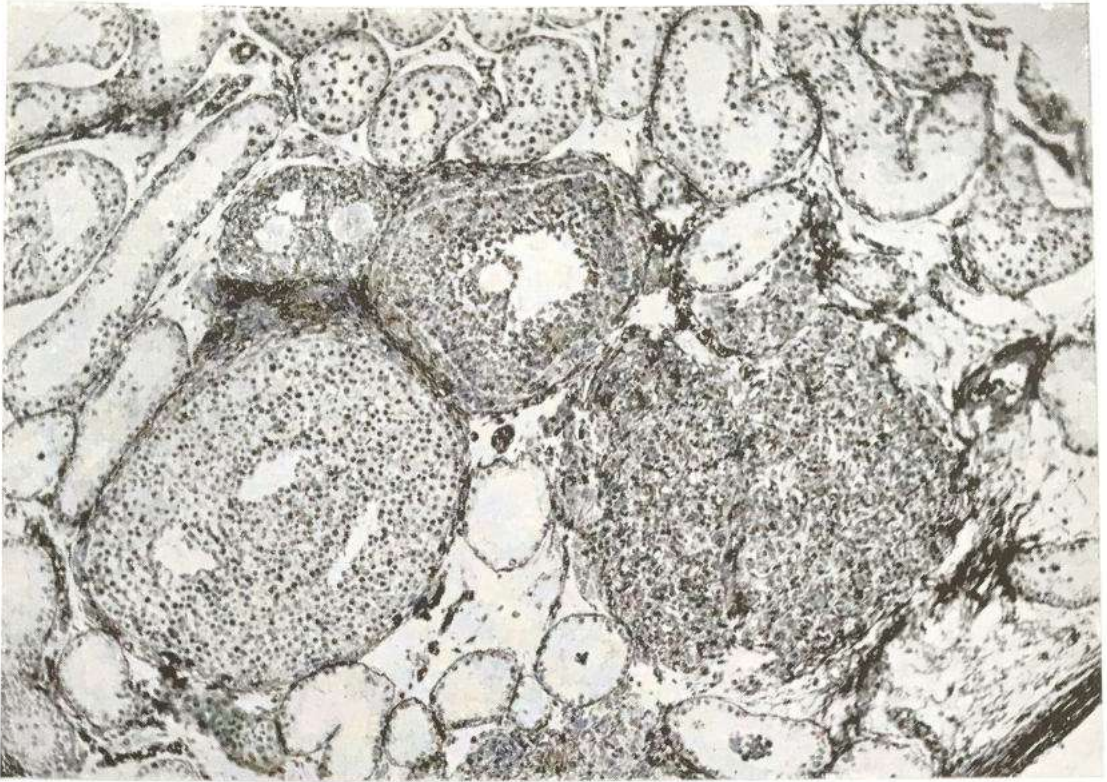


Fig. 26

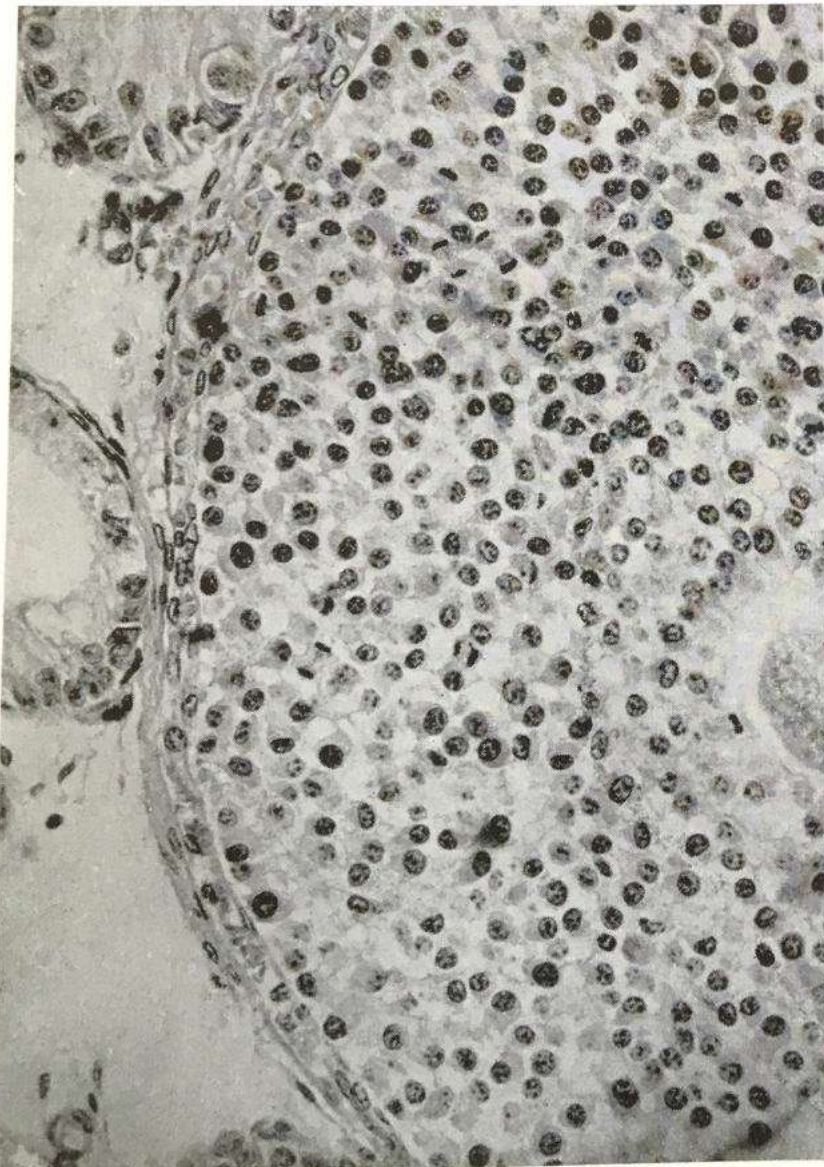


Fig. 27

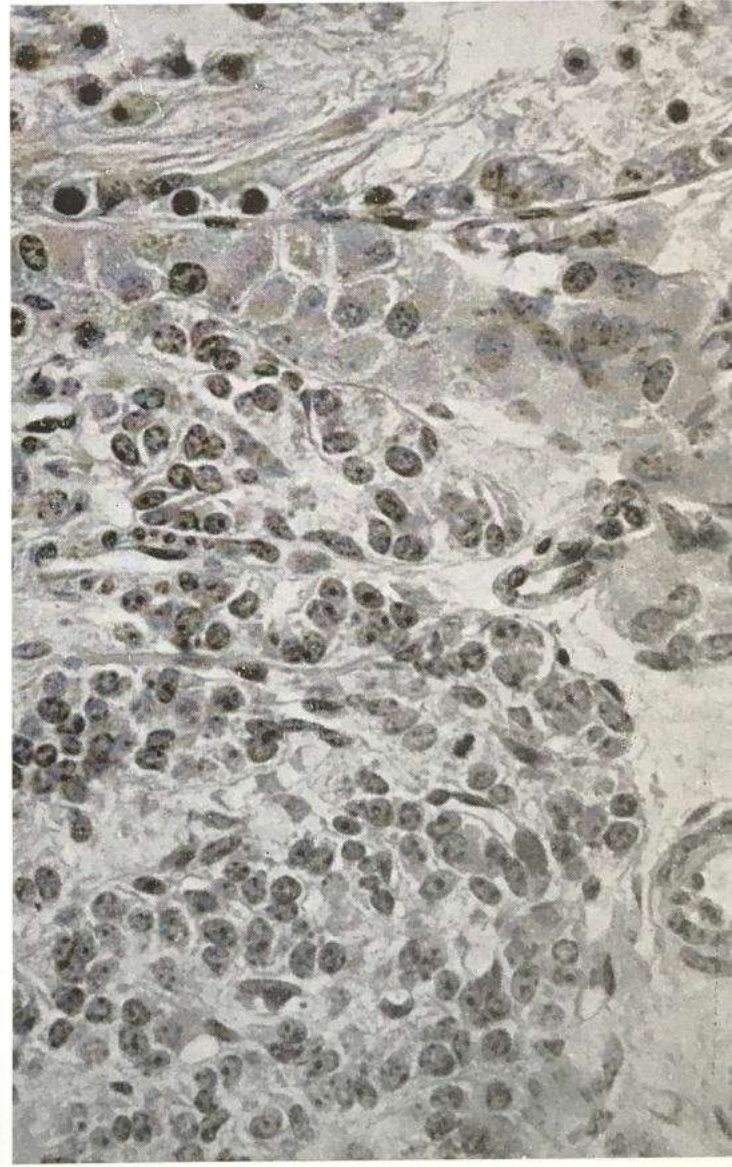


Fig. 28

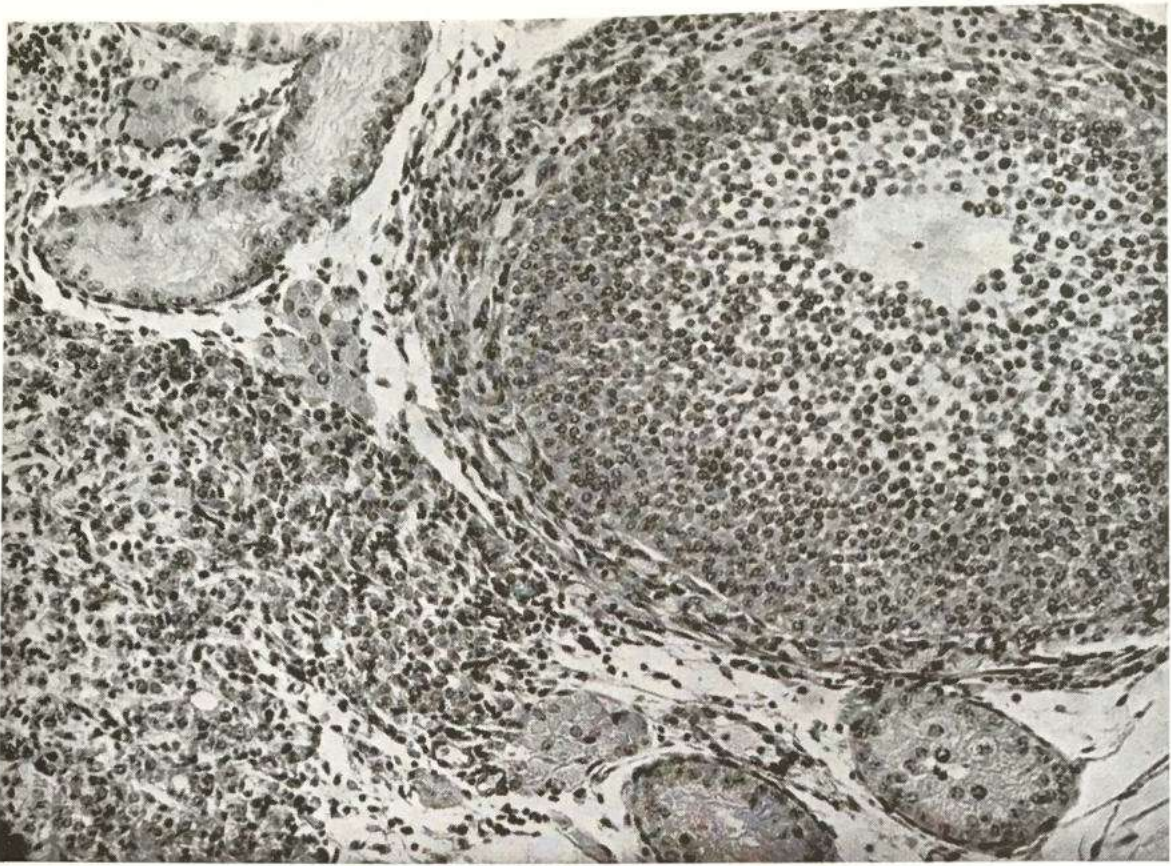


Fig. 29

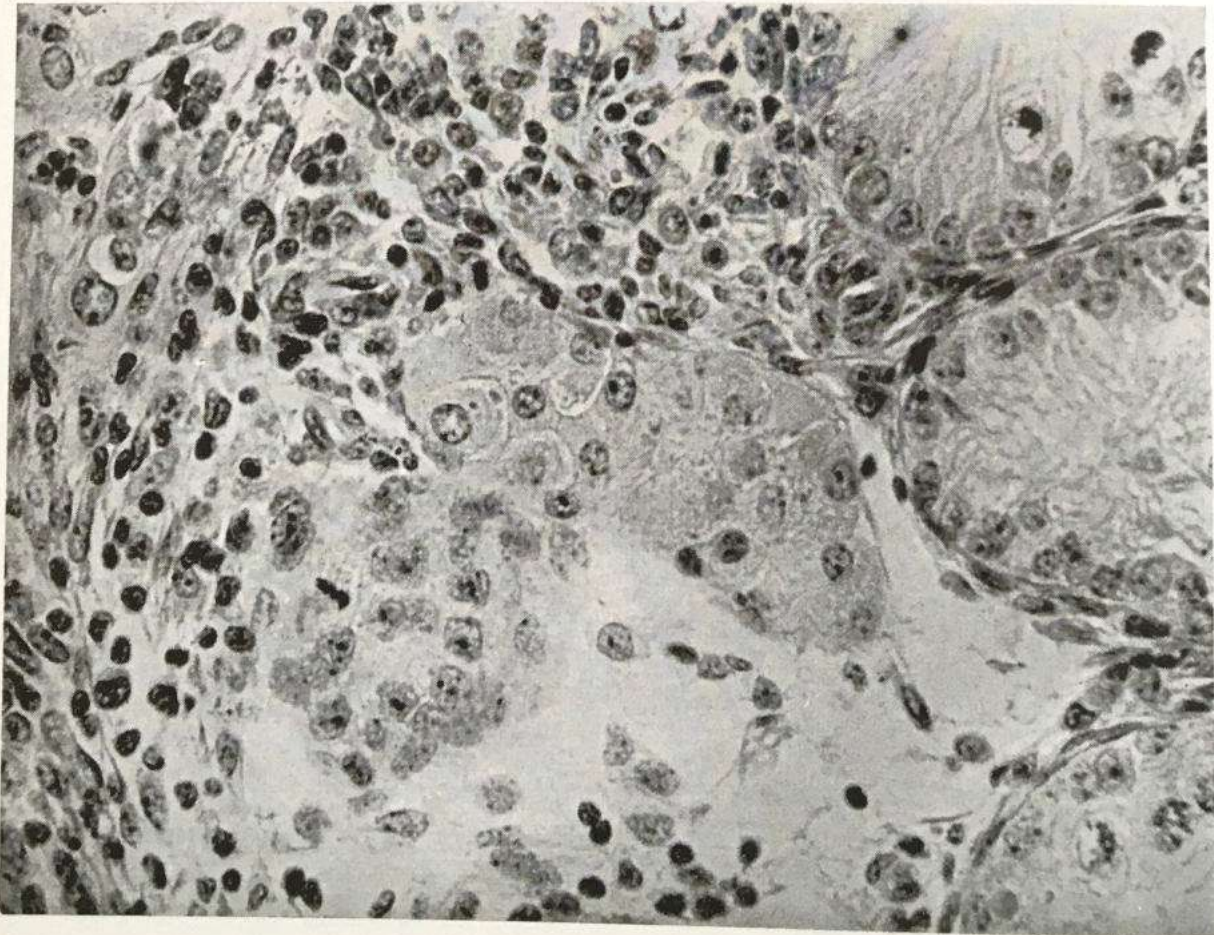


Fig. 30

Fig. 29: *Transplantation intra-testiculaire combinée de fragments d'ovaire et de préhypophyse provenant d'un cobaye femelle de 180 g chez un cobaye mâle de 260 g.*

Fixation au liquide de Bouin-Hollande, coloration hématoxyline-éosine.

On reconnaît à gauche et en bas le greffon hypophysaire et à son contact, à droite, un follicule ovarique vivement stimulé.

Glande diastématique hypertrophiée.

Tubes séminifères de type embryonnaire.

Gross. : $\times 150$.

Fig. 30: *Zone limitrophe du greffon préhypophysaire et du parenchyme testiculaire dans le testicule représenté fig. 29.*

Glande interstitielle hypertrophiée et hyperplasiée.

Une cellule interstitielle est en mitose.

On note également une figure de cinèse dans l'implant préhypophysaire.

Gross : $\times 400$.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ACHILLES, W. E. and STURGIS, S. H. (1951) — The effect of the intrasplenic ovarian graft on pituitary gonadotropins.
Endocrinology, 49, p. 720-731.
- 2 — ARON, Cl. et ASCH, L. (1955) — Données statistiques concernant le nombre des corps jaunes formés en des conditions physiologiques ou expérimentales chez le Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 149, p. 400-404.
- 3 — ARON, C. et MARESCAUX, J. (1954) — Modalités quantitatives et qualitatives d'action de la gonadostimuline dite chorionique sur l'ovaire.
C. R. Soc. Biol., 148, p. 158-161.
- 4 — ARON, M. (1932) — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétoire des glandes endocrines génitales (gonadostimuline). Contribution à l'étude histophysiologique de l'ovaire et du testicule.
Arch. Anat. Histol. et Embryol., 15, p. 237-423.
- 5 — ARON, M. (1953) — Transplantation et survie de tissu cancéreux humain dans le testicule du Cobaye.
C. R. Acad. des Sc., 237, p. 850-851.
- 6 — ARON, M. (1954) — Problème de l'individualité de l'hormone lutéinisante de la préhypophyse.
In : *La fonction lutéale. Biologie, exploration fonctionnelle et pathologique*, p. 49-55.
Paris, Masson et Cie, 356 p.
- 7 — ARON, M. (1955) — Les greffes intra-testiculaires.
Revue Lyonnaise de Médecine, 4, p. 233-240.

- 7a — ARON, M. et
ARON, C. (1952) — La glande thécale de l'ovaire de
Cobaye.
Arch. Anat. Histol. et Embryol., 34,
p. 27-42.
- 8 — ARON, M., ARON, C. — Réflexes neuro-hypophysaires ova-
rio-ovariens.
et MARESCAUX, J. (1952) *J. de Physiol.*, 44, p. 203-205.
- 9 — ARON, M., ARON, C. — Modalités quantitatives de l'action
et MARESCAUX, J. (1954) gonadostimulante de l'urine de fem-
me sur l'ovaire, chez le Cobaye.
Ann. d'Endocrinol., 15, p. 568-571.
- 10 — ARON, M., ARON, C. — Variations quantitatives de l'élimi-
et MARESCAUX, J. (1954) nation urinaire de gonadostimuline
au cours du cycle œstral chez la
femme.
Ann. d'Endocrinol., 15, p. 778-782.
- 11 — ARON, M. et — Sur la présence, dans l'urine hu-
KLEIN, M. (1930) maine, d'une substance douée de la
même action sur la thyroïde que
l'extrait préhypophysaire, et sur
l'interprétation de la réaction de
diagnostic de la grossesse.
C. R. Soc. Biol., 103, p. 702-704.
- 12 — ARON, M., — Observations à propos de la locali-
MARESCAUX, J., sation de la sécrétion gonadostimu-
PETROVIC, A. et lante dans la préhypophyse.
FIRKET, H. (1953) *C. R. Soc. Biol.*, 147, p. 897-899.
- 13 — ARON, M., — Homogreffes dans le testicule du
PETROVIC, A., Cobaye.
WEILL, C. et *C. R. Acad. des Sc.*, 237, p. 753-754.
DEMINATTI, M. (1953)
- 14 — ASCHHEIM, S. — Discussion publiée dans le *Z. Ge-
(1929) burtsh.*, 95, p. 371-374, à la suite de
l'exposé de ZONDEK, B. (1929).
Weitere Untersuchungen zur Dar-
stellung, Biologie und Klinik des
Hypophysenvorderlappenhormons
(Prolan).
Z. Geburtsh., 95, p. 361-371.

- 15 — ASCHHEIM, S. et VARANGOT, J. (1939) — L'action du propionate de testostérone sur la morphologie de l'ovaire de la Rate adulte.
C. R. Soc. Biol., 130, p. 827-830.
- 16 — ASCHHEIM, S. und ZONDEK, B. (1927) — Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wochenschrift, 6, p. 1322.
- 17 — ASCHNER, B. (1912) — Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale.
Arch. f. Gynaekol., 97, p. 200-228.
- 18 — ATHIAS, M. (1923) — Sur la signification physiologique des phénomènes d'atrésie folliculaire et des cellules interstitielles de l'ovaire.
C. R. Soc. Biol., 88, p. 1315-1318.
- 19 — BABINSKI, J. (1900) — Tumeur du Corps Pituitaire sans Acromégalie et avec arrêt du développement des organes génitaux.
Revue Neurologique, 11, p. 531-533.
- 20 — BÄRTSCHI, W. et PONSE, K. (1934) — La greffe d'ovaire chez le cobaye mâle. Formation de corps jaunes. Conditions de reprise.
Bull. Biol. France et Belg., 68, p. 1-58.
- 21 — BERT, P. (1863) — De la greffe animale.
Paris.
cité dans : PETTINARI, V. (1928) *Greffe ovarienne et action endocrine de l'ovaire.* p. 5.
Paris, Gaston Doin et Cie, 487 p.
- 22 — BISKIND, M. S. and BISKIND, G. R. (1942) — Effect of vitamin B complex deficiency on inactivation of estrone in the liver.
Endocrinology, 31, p. 109-114.
- 23 — BISKIND, M. S. and BISKIND, G. R. (1944) — Development of Tumors in the Rat Ovary After Transplantation into the Spleen.
Proceed. Soc. exp. Biol. a. Med., 55, p. 176-179.

- 24 — BISKIND, M. S. and SHELESNYAK, M. C. (1942) — Effect of Vitamin B Complex deficiency on Inactivation of Ovarian Estrogen in the liver. *Endocrinology*, 30, p. 819-820.
- 25 — BLANC, M. (1950) — Valeur des autogreffes ovariennes. *Gyn. Obst.*, 49, n° 4, p. 360-378.
- 26 — BRENNEMAN, W. R. and MASON, R. C. (1951) — Androgen Influence on Pituitary-Gonad Interrelationship. *Endocrinology*, 48, p. 752-763.
- 27 — BROUHA, L. et SIMONNET, H. (1929) — Action de l'urine de femme gravide sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. Biol.*, 101, p. 368-370.
- 28 — BURCKHARD, G. (1908) — Ein Beitrag zur Ovarientransplantation: Transplantation von Ovarien in die Hoden. *Z. Gynaek.*, 32, p. 150.
- 29 — CARRARO, A. (1909) — Ueber Hypophysisverpflanzung. *Arch. Entwicklungsmech. der Organismen*, 28, p. 169-180.
- 30 — CHAMORRO, A. (1936) — Hormonale Schwangerschaftsdiagnose an Kanincheneierstöcken, die in die vordere Augenkammer autoplastisch verpflanzt wurden. Vorläufige Mitteilung. *Z. Gynaek.*, 60, p. 384-395.
- 31 — COMOLLI, R. et PETROVIC, A. (1953) — Réactions fonctionnelles de greffons thyroïdiens intra-testiculaires chez le Cobaye à la thyrostimuline et à la thyroxine: contribution à l'étude des facteurs du fonctionnement thyroïdien et de l'action de la thyroïde sur le testicule. *C. R. Soc. Biol.*, 147, p. 1816-1818.
- 32 — COMOLLI, R. et PETROVIC, A. (1954) — Recherches sur les greffes thyroïdiennes intra-testiculaires chez le Cobaye. *Arch. Ital. Anat., Embriol.*, 59, p. 486-499.
- 33 — COTTE, G. (1936) — Résultats éloignés d'autogreffes ovariennes avec conservation de l'utérus. *Gyn., Obst.*, 34, p. 257-283.

- 34 — COTTE, G.,
MARTIN, J. F. et
MANKIEWICZ, Ed.
(1937) — Recherches sur l'action du propionate de testostérone sur le tractus génital de la lapine.
La Gynécologie, 36, p. 561-588.
- 35 — COURRIER, R. et
COHEN-SOLAL, G.
(1937) — Sur les rapports des hormones mâle et femelle, testostérone et folliculine. Etude quantitative de leur antagonisme.
C. R. Soc. Biol., 124, p. 925-928.
- 36 — COURRIER, R. et
GROS, G. (1934) — Action de substances urinaires gonadotropes chez la femelle impubère du Singe.
C. R. Soc. Biol., 116, p. 1392-1395.
- 37 — COURRIER, R. et
GROS, G. (1935) — Les réactions du Singe mâle impubère à certaines substances hormonales.
Bull. Soc. Histoire Naturelle de l'Afrique du Nord, 26 bis (volume jubilaire), p. 150-155.
- 38 — COURRIER, R. et
KEHL, R. (1929) — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs.
C. R. Soc. Biol., 100, p. 711-712.
- 39 — CRISTIANI, H.
(1895) — De la greffe thyroïdienne en général et de son évolution histologique en particulier.
Arch. de Physiol. norm. et pathol., 7, p. 65-76.
- 40 — DANTCHAKOFF, V.
(1936) — L'hormone mâle adulte dans l'histogenèse sexuelle du Mammifère.
C. R. Soc. Biol., 123, p. 873-876.
- 41 — DANTCHAKOFF, V.
(1937) — Sur l'édification des glandes annexes du tractus génital dans les « Free-martins » et sur les facteurs formatifs dans l'histogenèse sexuelle mâle.
C. R. Soc. Biol., 124, p. 407-411.
- 42 — DAVID, K.,
DINGEMANSE, E.,
FREUD, J. und
LAQUEUR, E. (1935) — Ueber krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron.
Zeitschr. f. physiol. Chem., 233, p. 281-282.

- 43 — DESCLIN, L. (1954) — L'hypophyse et l'activité physiologique du corps jaune.
In: La fonction lutéale. Biologie, exploration fonctionnelle et pathologique, p. 23-48.
Paris, Masson et Cie, 356 p.
- 44 — DWORZAK, H. und PODLESCHKA, K. (1934) — Ist eine Schwangerschaftsreaktion an autoplastisch in die vordere Augenkammer verpflanzten Kanincheneierstöcken praktisch brauchbar?
Z. Gynaek., 58, p. 1343-1349.
- 45 — ENGLE, E. T. (1929) — Pituitary - Gonadal Mechanism and hetero-sexual ovarian grafts.
Am. J. Anat., 44, p. 121-139.
- 46 — EVANS, H. M. and LONG, J. A. (1921) — The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity, and the oestrous cycles of the rat.
Anat. Rec., 21, p. 62-63.
- 47 — EVANS, H. M. and SIMPSON, M. E. (1934) — The response of the gonads of immature pigeons to various gonadotropic hormones.
Anat. Rec., 60, p. 405-421.
- 48 — FEVOLD, H. L., HISAW, F. L. and LEONARD, S. L. (1931) — The gonad stimulating and luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis.
Am. J. Phys., 97, p. 291-301.
- 49 — FEVOLD, H. L., LEE, M., HISAW, F. L. and COHN, E. J. (1940) — Studies in the physical chemistry of the anterior pituitary hormones. Separation of five anterior pituitary hormones into different fractions by isoelectric and ammonium sulfate precipitation.
Endocrinology, 26, p. 999-1004.
- 50 — FIRKET, H., MARESCAUX, J., PETROVIC, A. et ARON, M. (1953) — Expériences de transplantation de fragments préhypophysaires dans un ovaire chez le Cobaye : leur contribution à la connaissance des modalités d'action quantitative de la préhypophyse sur l'ovaire.
C. R. Soc. Biol., 147, p. 882-884.

- 51 — FIRKET, H.,
PETROVIC, A.,
MARESCAUX, J. et
ARON, M. (1953) — Données nouvelles sur les modalités
quantitatives d'action des extraits de
préhypophyse sur l'ovaire du Co-
baye.
C. R. Soc. Biol., 147, p. 501-503.
- 52 — FOA, C. (1900) — Sur la greffe des ovaires.
Arch. Ital. Biol., 34, p. 43-73.
- 53 — FRAENKEL-CON-
RAT, H., LI, C. H.
and SIMPSON, M. E.
(1943) — Pituitary gonadotrophins. ESSAYS
IN BIOLOGY, in honor of Herbert
M. EVANS.
UNIVERSITY of California,
p. 185-191.
- 54 — FRAENKEL-CON-
RAT, H., LI, C. H.,
SIMPSON, M. E. and
EVANS, H. M. (1940) — Interstitial cell stimulating hormo-
ne. I. Biological properties.
Endocrinology, 27, p. 793-802.
- 55 — FRANK, R. T.,
SALMON, U. J. and
FRIEDMAN, R.
(1935) — Determination of Luteinizing and
Follicle-Stimulating Principles in
Castrate and Menopause Urine.
Proceed. Soc. Exper. Biol. a. Med.,
32, p. 1666-1667.
- 56 — FREED, S. C.,
GREENHILL, J. P.
and SOSKIN, S.
(1938) — Biphasic Effect of Male Sex Hor-
mone on the Pituitary of the Female
Rat.
Proceed. Soc. Exper. Biol. a. Med.,
39, p. 440-442.
- 57 — GARDNER, W. V.
and HILL, R. T.
(1935) — Persistence of Pituitary Grafts in the
Testis of the Mouse.
Proceed. Soc. Exper. Biol. a. Med.,
32, p. 1382-1384.
- 58 — GLEY, P. et
DELOR, J. (1937) — Sur le mécanisme de l'antagonisme
entre la testostérone et la folliculine.
C. R. Soc. Biol., 125, p. 52-54.
- 59 — GOLDEN, J. B. and
SEVRINGHAUS, E. L.
(1938) — Inactivation of Estrogenic Hormone
of the Ovary by the Liver.
Proceed. Soc. exper. Biol. a. Med.,
39, p. 361-362.
- 60 — GOODMAN, L. (1934) — Observations on transplanted imma-
ture ovaries in eyes of adult male
and female rats.
Anat. Rec., 59, p. 223-251.

- 61 — GRIGORIEFF, W. (1897) — Die Schwangerschaft bei der Transplantation der Ovarien. *Z. Gynaek.*, 22, p. 663-668.
- 62 — GUYENOT, E., PONSE, K. et DOTTRENS, E. (1935) — Action physiologique et séparation des hormones auxogène, crinogène et thyroostimulante de l'hypophyse. *Arch. Anat., Histol. et Embryol.*, 20, p. 15-218.
- 63 — HAMBURGER, Chr. and PEDERSEN-BJERGAARD, K. (1946) — On the effect of gonadotrophins in normale infantile female guinea pigs. *Acta Pathol.*, 23, p. 84-102.
- 64 — HAMILTON, J. B. and WOLFE, J. M. (1938) — The effect of Synthetic Androgen upon the Gonadotropic Potency of the Anterior Pituitary. *Endocrinology*, 22, p. 360-364.
- 65 — HELLER, C. G. (1940) — Metabolism of the estrogens. *Endocrinology*, 26, p. 619-630.
- 66 — HENRY, R., NETTER, A. et MICHALLAND, J. (1952) — Action du Méthylandrostediol di-propionate sur le taux des gonadotrophines urinaires des femmes ménopausées. Différence suivant la voie d'administration. *Ann. Endocrinol.*, 13, p. 954-958.
- 67 — HERLANT, M. (1943) — Recherches sur la localisation histologique des hormones gonadotropes femelles au niveau de l'hypophyse antérieure. *Arch. Biol.*, 54, p. 225-357.
- 68 — HERLANT, M. (1953) — Localisation des hormones gonadotropes au niveau des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. Endocrinol., Endocrinologie Sexuelle. Questions d'actualité. Rapports de la IIe réunion des Endocrinologistes de Langue Française*, p. 81-100. Paris, Masson et Cie, 236 p.
- 69 — HERLITZKA, A. (1900) — Recherches sur la transplantation. La transplantation des ovaires. *Arch. Ital. Biol.*, 34, p. 89-106.

- 70 — HERLITZKA, A. (1900) — Quelques remarques à propos de la transplantation des ovaires. *Arch. Ital. Biol.*, 34, p. 106-110.
- 71 — IHRKE, I. A. et d'AMOUR, F. (1931) — The Influence of Testis Hormone upon the Oestrous Cycle in the Rat. *Am. J. Phys.*, 96, p. 289-295.
- 72 — JENSEN, H., SIMPSON, M. E., TOLKSDORF, S. and EVANS, H. M. (1939) — Chemical Fractionation of the Gonadotropic Factors present in Sheep pituitary. *Endocrinology*, 25, p. 57-62.
- 73 — KNAUER, E. (1896) — Einige Versuche über Ovarientransplantation bei Kaninchen. *Z. Gynaek.*, 20, p. 524-528.
- 74 — LACASSAGNE, A. et NYCA, W. (1935) — Modifications de l'appareil génital du Lapin mâle secondairement à la destruction totale ou partielle de l'hypophyse par le radon. *C. R. Soc. Biol.*, 118, p. 5-8.
- 75 — LACASSAGNE, A. et RAYNAUD, A. (1939) — Effets, sur la Souris, d'injections longtemps répétées de propionate de testostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 130, p. 689-693.
- 76 — LAQUEUR, G. L. and FLUHMANN, C. F. (1942) — Effects of testosterone propionate in immature and adult female Rats. *Endocrinology*, 30, p. 93-101.
- 77 — LAROCHE, G., SIMONNET, H. et BOMPARD, E. (1938) — Influence des sels de testostérone sur l'élimination urinaire des principes gonadotropes. *C. R. Soc. Biol.*, 129, p. 953-954.
- 78 — LEBLOND, C. P. et NELSON, W. O. (1937) — Etude histologique des organes de la Souris sans hypophyse. *Bull. Histol. appl.*, 14, p. 181-204.
- 79 — LELIEVRE, H. (1953) — Etude fonctionnelle d'une série d'autogreffes ovariennes. *Presse Médicale*, 61, p. 1383.
- 80 — LI, M. H. and GARDNER, W. U. (1947) — Tumors in Intrasplenic Ovarian Transplants in Castrated Mice. *Science*, 105, p. 13-15.

- 81 — LI, C. H.,
SIMPSON, M. E. and
EVANS, H. M. (1940) — Interstitial cell stimulating hormone. II. Method of preparation and some physico-chemical studies.
Endocrinology, 27, p. 803-808.
- 82 — LI, C. H.,
SIMPSON, M. E. and
EVANS, H. M. (1949) — Isolation of pituitary follicle stimulating hormone (F.S.H.).
Science, 109, p. 445-446.
- 83 — LIPSCHÜTZ, A.
(1925) — Influence de l'âge du porteur sur la fonction endocrine de la greffe ovarienne.
C. R. Soc. Biol., 93, p. 1066-1068.
- 84 — LIPSCHÜTZ, A.
(1946) — Study of the Gonadotropic Activity of the Hypophysis *In situ*.
Nature. London, 157, p. 551.
- 85 — LIPSCHÜTZ, A. et
ADAMBERG, L.
(1925) — Hyperféminisation et rut prolongé. Base endocrine de l'hyperféminisation.
C. R. Soc. Biol., 93, p. 1413-1414.
- 86 — LIPSCHÜTZ, A. et
ADAMBERG, L.
(1925) — Nouvelles expériences sur la loi de la constance folliculaire.
C. R. Soc. Biol., 93, p. 1464-1466.
- 87 — LIPSCHÜTZ, A. et
KRAUSE, W. (1923) — Temps de latence dans l'hermaphrodisme expérimental.
C. R. Soc. Biol., 89, p. 1135-1137.
- 88 — LIPSCHÜTZ, A. et
PERLI, H. (1925) — Hermaphrodisme expérimental chez des mâles à testicule intact.
C. R. Soc. Biol., 93, p. 1068-1069.
- 89 — LONG, J. A. and
EVANS, H. M. (1921) — On the rapid maturation of the ovary by transplantation of the youthful gonad to adults.
Anat. Rec., 21, p. 60.
- 90 — MARESCAUX, J.
(1950) — Recherches sur le mécanisme d'action de la folliculine sur le testicule du Cobaye.
Thèse de doctorat en médecine, 63 p., Alsatia, Sélestat.
- 91 — MARESCAUX, J. et
DEMINATTI, M.
(1954) — Modalités quantitatives de l'action gonadostimulante de l'extrait préhypophysaire sur les greffons ovariens intra-testiculaires.
Ann. Endocrinol., 15, p. 572-574.

- 92 — MARESCAUX, J. et DEMINATTI, M. (1955) — Mécanisme de l'action inhibitrice de la testostérone sur l'ovaire chez le Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 149, p. 404-407.
- 93 — MARESCAUX, J. et DEMINATTI, M. (1955) — Déterminisme de l'évolution de greffons intra-testiculaires d'ovaires de fœtus et de nouveau-nés chez le Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 149, p. 570-572.
- 94 — MARESCAUX, J. et DEMINATTI, M. (1955) — Nouvelles recherches sur la fonction gonadostimulante de la préhypophyse par la méthode des greffes intra-testiculaires combinées d'ovaire et de *pars distalis* chez le Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 149, p. 1019-1021.
- 95 — MARIE, P. (1886) — Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques.
Revue de Méd., 6, p. 297-333.
- 96 — MAY, R. M. (1934) — La greffe bréphoplastique sous-cutanée de la thyroïde chez le Rat.
C. R. Acad. des Sc., 199, p. 807-809.
- 97 — MAY, R. M. (1944) — La greffe intra-oculaire d'ovaire chez la Lapine castrée.
C. R. Soc. Biol., 138, p. 775-776.
- 98 — MAY, R. M. (1952) — La greffe.
Paris, Gallimard, 299 p.
- 99 — MAYER, C. (1935) — Néoformations ovulaires dans l'ovaire de chienne adulte *in situ* et dans l'ovaire auto-greffé.
Rev. franç. Endocrinol., 13, p. 24-32.
- 100 — MAZER, M. and MAZER, C. (1939) — The effect of prolonged testosterone administration on the immature and adult female Rat.
Endocrinology, 24, p. 175-181.

- 101 — MICHON, L.,
HAMBURGER, J.,
OECONOMOS, N.,
DELINOTTE, P.,
RICHET, G.,
VAYSSE, J. et
ANTOINE, B. (1953) — Une tentative de transplantation ré-
nale chez l'homme, Aspects médi-
caux et biologiques.
Presse Médicale, 61, p. 1419-1423.
- 102 — MOORE, C. R. and
PRICE, D. (1931) — Some effects of fresh pituitary ho-
mo-implants and of the gonad-sti-
mulating substance from human
pregnancy urine on the reproduc-
tive tract of the male rat.
Am. J. Physiol., 99, p. 197-208.
- 103 — MOORE, C. R. and
PRICE, D. (1937) — Some effects of synthetically prepa-
red male hormone (Androsterone)
in the Rat.
Endocrinology, 21, p. 313-329.
- 104 — MORICARD, R. et
MORICARD, F.
(1941) — Développement ovarien humain se-
condaire à l'injection de testosté-
rone.
Ann. Endocrinol., 2, p. 109-113.
- 105 — PETROVIC, A. (1954) — Recherches sur le mode d'action go-
nadostimulante de la préhypophyse
sur le testicule chez le Cobaye.
Thèse de doctorat en médecine, 75
p., Nouvel Alsacien, Strasbourg.
- 106 — PETROVIC, A. (1955) — Greffes préhypophysaires intra-testi-
culaires chez le Rat: particularités
de leur action sur les éléments du
testicule par comparaison avec les
effets des greffes chez le Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 149, p. 576-578.
- 107 — PETROVIC, A.,
DEMINATTI, M. et
WEILL, C. (1954) — Résultats de l'implantation de frag-
ments hypophysaires dans le testi-
cule de cobayes mûrs. Leur signifi-
cation au sujet des modalités de l'ac-
tion gonadostimulante de la préhy-
pophyse.
C. R. Soc. Biol., 148, p. 383-385.

- 108 — PETROVIC, A., WEILL, C. et DEMINATTI, M. (1953) — Implantation de fragments préhypophysaires dans le testicule de cobayes prématures. Leur action sur la glande interstitielle et sur les cellules sexuelles.
C. R. Soc. Biol., 147, p. 495-497.
- 109 — PETROVIC, A., WEILL, C. et DEMINATTI, M. (1953) — Réussite de greffes glandulaires homoplastiques dans le testicule du Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 147, p. 1814-1816.
- 110 — PETROVIC, A., WEILL, C. et DEMINATTI, M. (1954) — Mode d'action quantitative de l'extrait hypophysaire sur le testicule chez le Cobaye.
C. R. Soc. Biol., 148, p. 593-595.
- 111 — PETTINARI, V. (1928) — Greffe ovarienne et action endocrine de l'ovaire.
Paris, Gaston Doin et Cie, 487 p.
- 112 — PURVES, H. D. and GRIESBACH, W. E. (1951) — The Site of Thyrotrophin and Gonadotrophin Production in the Rat Pituitary Studied by Mc Manus-Hotchkiss Staining for Glycoprotein.
Endocrinology, 49, p. 244-264.
- 113 — RIBBERT, H. (1898) — Ueber Veränderungen transplantierten Gewebes.
Arch. Entwicklungsmech. der Organismen, 7, p. 688-708.
- 114 — ROBSON, J. M. (1937) — Maintenance of ovarian and luteal function in the hypophysectomized rabbit by gonadotropic hormones.
J. Physiol., 90, p. 125-144.
- 115 — SALMON, U. J. (1938) — Gonadotropic effect of androgens upon the immature rat ovary.
Proced. Soc. exper. Biol. a. Med., 38, p. 352-353.
- 116 — SAND, K. (1922) — De l'hermaphrodisme expérimental.
C. R. Soc. Biol., 86, p. 1017-1024.
- 117 — SCHULTZ, W. (1900) — Transplantation der Ovarien auf männliche Tiere.
Zentr. allgem. Pathol., 11, p. 200-202.

- 118 — SCHULTZ, W. (1910) — Verpflanzungen der Eierstöcke auf fremde Species, Varietäten und Männchen.
Arch. Entwicklungsmech. der Organismen, 29, p. 79-108.
- 119 — SELYE, H. (1947) — Textbook of ENDOCRINOLOGY. Acta Endocrinologica, Université de Montréal.
Montréal, Canada, 914 p.
- 120 — SHAY, H.,
GERSHON-COHEN, J.,
PASCHKIS, K. E. and
FELS, S. S. (1939) — The Effect of Large Doses of Testosterone Propionate (Oreton) on the Female Genital Tract of the Very Young Rat. Production of Ovarian Cysts.
Endocrinology, 25, p. 933-943.
- 121 — SILBERSTEIN, F.,
MOLNAR, K. und
ENGEL, P. (1933) — Ueber das Auftreten eines Brunststoffes in Blut und Geweben unter pathologischen Verhältnissen.
(VII. Mitteilung)
Ueber Zerstörung von Menformon in Blut und in Organen.
Klin. Wochenschrift, 12, p. 1694-1695.
- 122 — SMITH, G. W. and
SMITH, O. W. (1938) — Observations concerning the metabolism of estrogens in women.
Am. J. Obst., Gyn., 36, p. 769-783.
- 123 — SMITH, G. V. and
SMITH, O. W. (1940) — Estrogen and Progestin Metabolism in Pregnant Women.
Am. J. Obst., Gyn., 39, p. 405-422.
- 124 — SMITH, O. W. (1944) — The pituitary responses of mature male rats to an oxydative inactivation product of estrone.
Endocrinology, 35, p. 146-157.
- 125 — SMITH, Ph. E. (1926) — Ablation and transplantation of the hypophysis in the rat.
Anat. Rec., 32, p. 221.
- 126 — SMITH, Ph. E. (1927) — Genital system responses to daily pituitary transplants.
Proceed. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, p. 337-338.

- 127 — SMITH, Ph. E. and ENGLE, E. T. (1927) — Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system.
Am. J. Anat., 40, p. 159-217.
- 128 — SMITH, Ph. E., ENGLE, E. T. and TYNDALE, H. H. (1934) — Gametokinetic action of extracts of follicle - stimulating urine.
Proceed. Soc. exper. Biol. a. Med., 31, p. 745-746.
- 129 — STEINACH, E. (1916) — Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung.
Arch. Entwicklungsmech. der Organismen, 42, p. 307-332.
- 130 — VAN DYKE, H. B., P'AN, S. Y. and SHEDLOVSKY, T. (1950) — Follicle - stimulating hormones of the anterior pituitary of the Sheep and the Hog.
Endocrinology, 46, p. 563-573.
- 131 — VOSS, H. E. V. (1925) — Conditions de la greffe ovarienne intra-testiculaire (recherches histologiques).
C. R. Soc. Biol., 93, p. 1069-1071.
- 132 — WOLFE, J. M. and CLEVELAND, R. (1933) — Cyclic histological variations in the anterior hypophysis of the albino rat.
Anat. Rec., 55, p. 233-249.
- 133 — WOLFE, J. M. and HAMILTON, J. B. (1937) — Action of Male Sex Hormone With and Without Estrin in the Female Rat.
Proceed. Soc. exper. Biol. a. Med., 37, p. 189-193.
- 134 — WOLFE, J. M. and HAMILTON, J. B. (1937) — Comparative action of testosterone compounds, of estrone and of combinations of testosterone compounds and estrone on the anterior hypophysis.
Endocrinology, 21, p. 603-610.
- 135 — ZONDEK, B. (1926) — Ueber die Funktion des Ovariums.
Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gynaek., 90, p. 372-380.

- 136 — ZONDEK, B. (1930) — Ueber die Hormone des Hypophysenvorderlappens. II. Follikelreifungshormon (Prolan A). Klimakterium. Kastration.
Klin. Wochenschrift, 9, p. 393-396.
- 137 — ZONDEK, B. (1930) — Ueber die Hormone des Hypophysenvorderlappens. I. Wachstumshormon, Follikelreifungshormon (Prolan A), Luteinisierungshormon (Prolan B), Stoffwechselformon.
Klin. Wochenschrift, 9, p. 245-248.
- 138 — ZUCKERMAN, S. (1937)— Inhibition of menstruation and ovulation by Means of Testosterone propionate.
Lancet, 18, p. 676-687.
- 139 — ZUCKERMAN, S. (1938)— The influence of testosterone propionate on the changes induced in monkeys by gonadotropic hormone.
J. Physiol., 93, p. 15-16.

TABLE DES MATIÈRES

I. - AVANT-PROPOS	1
II. - HISTORIQUE	3
A - LES TRANSPLANTATIONS CHEZ LES MAMMIFÈRES. GREFFES EN GÉNÉRAL	3
1 - Greffes ovariennes	5
a) Evolution d'un transplant ovarien adulte	7
1° chez la femelle entière adulte	7
2° chez la femelle castrée adulte	7
3° chez le mâle entier ou castré	8
b) Evolution d'un transplant jeune	9
2 - Greffes d'autres glandes endocrines	9
a) Greffe intra-testiculaire de préhypophyse	10
b) Greffe intra-testiculaire de thyroïde	10
c) Greffes intra-testiculaires combinées de thyroïde et de préhypophyse	10
B - ACTIVITÉ GONADOSTIMULANTE DE LA PRÉHY- POPHYSE	11
1 - Conception dualiste de l'activité gonadostimulante de la préhypophyse	11
a) Séparation chimique des gonadostimulines	12
b) Séparation naturelle des deux gonadostimulines A et B	12
c) Origine séparée des gonadostimulines	13

2 - Conception uniciste de l'activité gonadostimulante de la préhypophyse	14
a) Critique de la conception dualiste	14
1° Critique de la séparation chimique des gonadostimulines A et B	14
2° Critique de la séparation naturelle des gonadostimulines A et B	14
b) Conception uniciste de la gonadostimulation	14
1° Modalités quantitatives d'action de l'extrait préhypophysaire sur l'ovaire et le testicule du Cobaye..	15
2° Effets de la transplantation de fragments de préhypophyse	18
3° Modalités quantitatives de l'action gonadostimulante de l'urine de femme sur l'ovaire chez le Cobaye	19
 C - ACTION DE LA TESTOSTERONE SUR LA GONADE FEMELLE	 21
1 - Action sur l'ovaire jeune	21
2 - Action sur l'ovaire adulte	22
 III. - CONDUITE DES EXPÉRIENCES ET RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX	 25
A - TRANSPLANTATIONS INTRA-TESTICULAIRES	25
1 - Transplantations intra-testiculaires d'ovaires adultes..	25
a) Etude de l'implant et du testicule avant l'injection d'extrait préhypophysaire à l'animal porte-greffon	26
1° Etude de l'implant	26
2° Etude du testicule	27
b) Etude de l'implant et du testicule après l'injection d'extrait préhypophysaire à l'animal porte-greffon	28

1° Etude de l'implant	28
2° Etude du testicule	28
2 - <i>Transplantations intra-testiculaires d'ovaires de fœtus et de nouveau-nés</i>	29
a) Etude de l'implant et du testicule chez des animaux non soumis à l'action de l'extrait préhypophysaire	30
1° Etude de l'implant	30
2° Etude du testicule	31
b) Etude de l'implant et du testicule chez des animaux soumis à l'action de l'extrait préhypophysaire	31
1° Etude de l'implant	31
2° Etude du testicule	32
B - TRANSPLANTATIONS INTRA-TESTICULAIRES COMBINÉES D'OVAIRE ET DE PRÉHYPOPHYSE ..	32
1 - <i>Sort de l'implant</i>	32
2 - <i>Action de l'implant préhypophysaire</i>	33
C - TRANSPLANTATIONS INTRA-UTÉRINES DE FRAGMENTS D'OVAIRES ADULTES	34
1 - <i>Sort de l'implant</i>	34
2 - <i>Réaction de l'implant</i>	35
D - ETUDE DU MÉCANISME D'ACTION DE L'HORMONE MALE SUR LA GONADE FEMELLE	35
1 - <i>Modalités expérimentales</i>	35
2 - <i>Résultats expérimentaux</i>	36
a) Inoculation intra-ovarienne de testostérone.....	36
b) Inoculation intra-ovarienne de testostérone combinée à une injection d'extrait préhypophysaire ..	37

c) Injections d'hormone mâle	37
d) Injections d'hormone mâle combinées à une injection d'extrait préhypophysaire	38
IV. - INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	39
A - MODALITÉS D'ÉVOLUTION DES GREFFONS OVAIRIENS INTRA-TESTICULAIRES	39
B - CARACTÈRES DE LA RÉACTION DES GREFFONS INTRA-TESTICULAIRES D'OVAIRES PRÉMATURES OU MURS A LA GONADOSTIMULINE	42
1 - Injections d'extrait préhypophysaire	42
2 - Greffes combinées d'ovaire et de préhypophyse	44
V. - RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	47
PLANCHES 1 à XIV.	50—63
BIBLIOGRAPHIE	65—80
TABLE DES MATIÈRES	81—84