

Tiré à part du  
**Journal Suisse de Médecine**  
81ème année 1951, No. 41, page 989

---

Collège de France, Paris  
**A propos des problèmes de l'hormonologie sexuelle**  
Par R. Courier et M. Marois



---

Benno Schwabe & Co · Editeurs · Bâle

Collège de France, Paris

## **A propos des problèmes de l'hormonologie sexuelle**

Par **R. Courrier** et **M. Marois**

La Science des hormones a un demi-siècle et son domaine est immense. A elle seule, l'endocrinologie sexuelle en représente un vaste chapitre. Invités à discuter des problèmes de l'hormonologie sexuelle dans ce journal, nous ne pourrons, en si peu de pages, qu'en dégager les tendances permanentes ou nouvelles.

Les sciences morphologiques, mises au service de la physiologie, sont loin d'avoir épuisé leurs ressources; la morphologie expérimentale ne cesse de montrer sa fécondité. C'est elle qui a décelé les effets provoqués par l'ablation ou la greffe de la glande productrice d'hormone. C'est elle qui a permis, par l'examen histologique de récepteurs appropriés, d'effectuer l'œuvre chimique qui a étonné le monde. Elle est sur le point de localiser cellulièrement l'origine des multiples hormones sécrétées par des glandes polyvalentes comme l'hypophyse ou la cortico-surrénale.

L'histochimie et l'autohistoradiographie viennent confirmer la pérennité de la morphologie expérimentale.

Prolongeant les enseignements de la biochimie, l'histochimie passe à l'échelle cellulaire: elle localise les phosphatases, les acides nucléiques, elle localisera de plus en plus nettement les hormones, et d'excellents chercheurs s'y emploient. Elle vient de révéler l'action de la testostérone sur les phosphatases alcalines du tractus génital mâle, celle des œstrogènes sur les mêmes enzymes de l'utérus, du vagin, de la symphyse pubienne. Faire disparaître ou apparaître à son gré, par ablation d'organe ou injection d'hormone, des diastases tissulaires est un succès qui nous fait pénétrer davantage dans l'intimité du métabolisme de la cellule et qui jette une première lumière sur les facteurs qui le contrôlent.

L'autohistoradiographie laisse entrevoir de nouvelles possibilités, et ses promesses sont grandes. Elle permet de détecter et de localiser un élément radioactif dans un tissu. Une coupée histologique, provenant de l'organisme qui a reçu le radio-isotope, est placée au contact d'une émulsion photographique; les radiations ionisantes émises par le radio-élément noircissent la plaque le long de la trajectoire du rayonnement au sein de l'émulsion. Diverses méthodes superposent le radiogramme à l'image histologique, mais les difficultés sont nombreuses. L'idéal serait d'obtenir une image ponctuelle d'une source ponctuelle. Les particules  $\alpha$  sont les plus favorables à cause de leur trajectoire courte et de leur forte densité d'ionisation. Les meilleurs résultats ont été fournis dans les cas d'une affinité massive d'un tissu pour un élément: l'iode dans la thyroïde, le phosphore ou le calcium dans l'os. Les perfectionnements techniques permettront une vaste application de cette méthode qui a vu le jour à Paris.

C'est encore la morphologie expérimentale qui a suscité les récents progrès réalisés dans l'important problème de la différenciation sexuelle. Les anciennes techniques d'ablation et de greffe de gonades, appliquées à l'embryon, ont conduit à découvrir la sécrétion interne d'hormones sexuelles qui interviennent normalement dans l'évolution des canaux de Wolff et de Muller. De jeunes embryologistes français ont enregistré à ce sujet des résultats fondamentaux. Il faudra bien aller plus loin et diriger à volonté l'évolution non seulement du soma, mais de la gonade elle-même, le cas du free-martin chez les Mammifères nous autorise à le dire: quand deux jumeaux de sexe opposé sont unis par des anastomoses vasculaires, le testicule de l'un semble bien libérer une hormone qui tend à masculiniser l'ovaire de l'autre. Nous savons d'ailleurs que les hormones génitales adultes provoquent l'inversion de la différenciation sexuelle somatique chez tous les Vertébrés; elles ont en plus une action morphogène incontestable sur la gonade des Poissons, des Batraciens, des Reptiles et des Oiseaux; et l'inversion du type sexuel de la glande génitale peut être totale ou partielle (ovotestis). Nous ne pouvons, hélas, nous étendre sur ce problème passionnant qui a été discuté l'été dernier au Collège de France par les spécialistes les plus qualifiés. L'avenir nous dira la nature des hormones sexuelles embryonnaires et leur rapport avec celles de l'adulte.

La vieille technique de la greffe de gonade a donné des résultats intéressants quand la transplantation de l'ovaire fut réalisée dans la rate, dans l'oreille ou la queue de l'animal. La greffe intrasplénique permet d'orienter les sécrétions ovariennes vers la circulation

porte, elles sont alors détruites par le foie chez un certain nombre d'espèces. L'ovaire continue d'être soumis aux stimulants hypophysaires, alors que l'hypophyse est libérée du contrôle ovarien. On obtient de la sorte une dissociation physiologique qui entraîne des modifications ovariennes importantes.

La greffe de l'ovaire dans la queue ou dans l'oreille, chez le rat, lui fait sécréter (peut-être sous l'influence du froid) des produits androgènes qui retentissent sur l'hypophyse de la femelle et provoquent des perturbations profondes dans son activité. Elle est belle cette expérience qui nous vient des Etats-Unis où l'ovaire est greffé dans la queue d'une femelle appartenant à une lignée à prostate. La prostate de la femelle s'hypertrophie sous l'action des androgènes sécrétés par l'ovaire greffé. En même temps, la femelle entre en œstrus permanent par ce que, subjuguée par l'androgène, son hypophyse ne sécrète plus assez de facteur L.H. pour permettre l'ovulation et la lutéinisation.

C'est aussi dans un laboratoire de morphologie expérimentale qu'il fut récemment démontré qu'en l'absence d'hormone lutéinique, l'utérus devient un danger mortel pour le fœtus qu'il abrite. Chez la lapine, en effet, le corps jaune est indispensable pendant toute la gestation, la castration entraîne toujours la mort inéluctable des fœtus. Mais ceci est seulement vrai pour les fœtus intra-utérins; les fœtus extra-utérins se développent normalement en l'absence de corps jaune. C'est que la progestérone assure le développement du muscle utérin qui doit suivre l'expansion fœtale; en l'absence de cette hormone, le muscle utérin se rétracte et tue les fœtus situés dans la matrice.

Quand la morphologie expérimentale a livré ce qu'elle a pu à l'endocrinologie sexuelle, la chimie lui vient en aide et la marche en avant se poursuit. Guidé par le morphologiste, le chimiste purifie l'hormone, l'obtient à l'état pur, en donne la formule de constitution et la prépare par synthèse. Mais toutes les hormones de l'endocrinologie sexuelle n'ont pas atteint la même étape de l'investigation chimique. Certaines sont même très en retard: c'est le cas de la relaxine. Le relâchement de la symphyse pubienne, qui survient en fin de gestation chez certains mammifères, chez le cobaye surtout, permet l'accouchement; il est dû à une substance spécifique. Cette relaxine se trouve en abondance dans le corps jaune de la truie et dans le sang de la lapine qui va mettre-bas. L'effort d'extraction se poursuit depuis 20 ans, mais n'a pas donné de résultats définitifs. L'heure de la chimie sonnera pour cette hormone après la mise au point d'un critère commode, objectif et spécifique; la

simple dislocation de la symphyse du cobaye, et non pas sa large ouverture, fut un test insuffisant.

La relaxine pose aussi un problème troublant: il faut savoir qu'une association synergique d'œstrogène et de progestérone ouvre la symphyse pubienne du cobaye castré, mais seulement si l'utérus est présent. Cet organe sécréterait lui-même une relaxine sous l'influence de la progestérone. Voilà une question qui réserve sans doute des surprises.

La tâche de la chimie est rude quand l'hormone recherchée est de nature protidique; c'est le cas des facteurs hypophysaires qui interviennent dans la sexualité: F.S.H., L.H. et la prolactine lutéotrope. En attendant le redoutable problème de la synthèse, celui de la purification est déjà fort ardu. Nous l'avons constaté au laboratoire en décelant une action gonadotrope dans l'hormone de croissance et une action posthypophysaire dans l'ACTH. Les efforts faits à Berkeley apporteront sans doute la solution de cette délicate recherche.

Par contre, les succès de la chimie furent éclatants dans le domaine des stéroïdes, et la réussite des œstrogènes artificiels est connue dans le monde. Ces derniers sont légion, mais seuls quelques-uns ont une puissance comparable à celle des hormones naturelles; elle la dépasse même parfois: il s'agit des séries anglaise (diéthylstilbœstrol, hexœstrol, diœstrol), suisse (acide bis-déhydrodoisynolique) et française (dérivés de l'acide allénolique). Le puissant éthinylœstradiol est à classer à part puisqu'il s'obtient avec une hormone naturelle. Tous ces corps ont une importance pratique indéniable: on les prépare aisément, ils sont actifs par voie digestive; mais il est bon de rappeler que lorsqu'on veut remplacer la nature, il faut se montrer extraordinairement difficile. Leur importance scientifique est grande pour l'étude des rapports qui relient le pouvoir œstrogène à la structure moléculaire. Les efforts actuels semblent montrer que l'activité physiologique ne dépend pas de la présence dans la molécule de certaines fonctions chimiques, mais plutôt de la forme même de cette molécule.

Les hormones pures livrées par la chimie permettent au biologiste une exploration plus fouillée. L'action physiologique est complexe; elle est la résultante, mouvante et harmonieuse, de composantes diverses. C'est alors que prennent toute leur valeur les notions de synergie et d'antagonisme. Substance œstrogène et substance progestative ne travaillent pas de façon indépendante, elles s'aident dans certains cas, et s'opposent dans d'autres. Leurs corrélations dépendent de plusieurs facteurs: rapport quantitatif

et valeur absolue des hormones en présence, nature du récepteur et de l'espèce zoologique. Ajoutons que la progestérone intervient dans le métabolisme des œstrogènes et que l'œstrogène prolonge l'activité du corps jaune. L'un de nous a été invité à exposer le sujet l'an passé à Genève. Il a son importance pratique. On ignore encore les proportions les plus efficaces des deux hormones à administrer dans un but thérapeutique pour agir sur l'utérus humain gravide et non gravide, ou bien sur la glande mammaire quand on désire p. ex. interrompre la lactation. D'éminents spécialistes ont utilisé l'antagonisme qui oppose la progestérone à l'œstrogène dans leurs recherches sur les tumeurs. Rappelons aussi que l'antagonisme androgène-œstrogène fut appliqué au traitement des cancers du sein et de la prostate.

Un autre aspect des problèmes posés aujourd'hui aux endocrinologistes est celui de la destinée des hormones sexuelles dans l'organisme. Subissent-elles des transformations avant d'agir sur les récepteurs ? On a admis qu'elles se lient aux protéines du sérum sanguin. La mise en œuvre de l'action locale démontre que ces substances, placées au contact des effecteurs, agissent directement sur eux. La thérapeutique devrait utiliser davantage ce procédé économique. La dose active minima d'un œstrogène sur le vagin est beaucoup plus grande par l'injection sous-cutanée que par l'application locale; le rapport de ces activités S:L est élevé pour les œstrogènes vrais; il devient faible pour certains corps qui ne sont pas plus efficaces par la voie locale que par la voie générale: il s'agit de proœstrogènes qui doivent tout d'abord se transformer dans l'organisme pour devenir actifs.

Nous savons que le foie inactive les œstrogènes naturels et semble respecter les produits artificiels. Ce rôle destructeur du foie s'exerce aussi contre les androgènes. Mais il ne s'étendrait pas à l'ensemble des espèces et ferait défaut chez les Primates. On a prétendu que la progestérone s'opposerait à cette neutralisation hépatique. Elle agit indubitablement sur le métabolisme des œstrogènes, facilite l'évolution: œstradiol → œstrone → œstriol, augmente leur excrétion urinaire, s'oppose à leur transformation en dérivés oxydés (lactones) qui ont perdu le pouvoir œstrogène, mais qui stimuleraient l'hypophyse. A son tour, l'œstrogène maintient l'activité du corps jaune; mais son influence sur l'excrétion du prégnandiol est encore l'objet de discussions.

L'analyse de l'excrétion urinaire des hormones sexuelles a conduit à des résultats surprenants: la forte élimination d'œstrone chez le Cheval, de prégnandiol chez le Taureau, la teneur plus élevée,

chez la Femme que chez ce dernier animal, des urines en androgène, ont paru étonnantes. Mais l'excrétion urinaire ne représente que le terme ultime du métabolisme, elle n'est pas toujours le miroir fidèle des processus physiologiques. Il n'en est pas moins vrai que les dosages urinaires, objets de nombreuses recherches actuelles, peuvent fournir dans certains cas de précieux renseignements. L'analyse des stéroïdes met en œuvre des techniques de plus en plus raffinées: spectrophotométrie dans l'ultra-violet, dans l'infrarouge, chromatographie, polarographie. L'étude de leur métabolisme évolue elle-même, on étudie *in vitro* l'action sur les hormones des pulpes d'organes, des microorganismes et des ferments, et l'on pénètre de plus en plus dans l'intimité des réactions.

Les relations des hormones sexuelles et du système nerveux représentent un ensemble de haute importance, et les réflexes neuro-hormonaux, à points de départ variés et à relais hypophysaire, révèlent la collaboration étroite du nerf et de l'hormone. Les rapports unissant l'hypothalamus à l'hypophyse sont toujours en discussion. Existe-t-il un centre sexuel hypothalamique qui réglerait l'action gonadotrope hypophysaire? L'hypothalamus est-il indispensable à l'activité de l'hypophyse? De nombreux faits sont à prendre en considération (section de la tige pituitaire, transplantation de l'hypophyse, lésions expérimentales de l'hypothalamus, observations cliniques de macrogénitosomie précoce, action sur l'hypophyse de l'adrénaline, de l'acétylcholine, etc.). Les expériences s'accumulent, les résultats s'affrontent; mais la lumière n'est encore qu'une lueur. Il est intéressant aussi de rechercher si le système nerveux terminal sert d'intermédiaire entre l'hormone et la cellule réceptrice. On sait depuis longtemps que les ganglions intraviscéraux subissent des modifications morphologiques sous l'influence des hormones sexuelles, il suffit de citer l'influence de la castration sur le ganglion prostatique. Mais on a affirmé, p. ex., que la testostérone stimulerait la prostate et les vésicules séminales en agissant sur des cellules nerveuses, qui travailleraient à leur tour par des intermédiaires chimiques?

Ces importants problèmes du métabolisme intermédiaire, et de l'action hormonale directe ou indirecte sur la cellule réceptrice, pourront être abordés à l'aide d'une technique nouvelle d'un inestimable intérêt. Un chapitre nouveau commence à s'écrire: celui de la radio-endocrinologie. En marquant une hormone par un élément radioactif introduit dans sa molécule, on peut suivre son aventure métabolique dans le milieu circulant, dans les récepteurs, dans les organes de destruction comme le foie, et dans les émonctoires.

La première hormone radioactive fut synthétisée en France, c'est la thyroxine marquée à l'aide du radio-isotope  $I^{131}$ ; il a été possible de mesurer sa pénétration élective dans l'hypophyse postérieure. Quelques œstrogènes radioactifs ont été également réalisés, mais les résultats n'ont pas encore été décisifs. Il faut que l'élément chimique radioactif marquant l'hormone soit solidement incorporé à sa molécule et ne s'en détache pas. Il est certain que les stéroïdes contenant du radio-carbone  $C^{14}$  dans leurs cycles offriront un matériel de choix par suite de la solidité de la liaison: une testostérone radioactive vient d'être obtenue par ce procédé, une progestérone également.

Il resterait encore beaucoup à dire sur les rapports des hormones sexuelles et des infections, sur les incertitudes de la physiologie mammaire, sur la polyvalence endocrinienne du placenta, sur le mécanisme de la parturition. L'endocrinologie sexuelle s'est développée de façon impétueuse, mais les problèmes qu'elle pose sont loin d'être tous résolus. L'utilisation harmonieuse des techniques anciennes et des procédés nouveaux conduira sûrement à des conquêtes passionnantes.