Imprimé avec le Périodique **Les Annales d'Endocrinologie**
Extrait du Tome 12, N° 2 Année 1951 pp. 212-227

SCORBUT ET DÉCLENCHEMENT HORMONAL DU RELACHEMENT DE LA SYMPHYSE PUBIENNE CHEZ LE COBAYE

par

J. ROCHE, B. NATAF et M. MAROIS

La symphyse pubienne, dont le relâchement en fin de gestation relève d'un mécanisme hormonal, constitue un récepteur de choix pour étudier les réactions du tissu conjonctif aux hormones sexuelles. Comme nous l'avons rappelé dans des communications précédentes (1, 2, 3), deux types de traitements permettent d'obtenir le relâchement symphysaire chez le cobaye femelle castré. L'association de folliculine et de progestérone provoque l'ouverture lente du pubis (4, 5, 6), et l'action synergique de la folliculine et de la relaxine (sérum de lapine gestante) sa dislocation rapide (7). La prolifération des fibrocytes et les modifications de la substance fondamentale du ligament en voie d'ouverture lente sont simultanées à une augmentation du taux des phosphatases alcalines par unité de poids et à des variations de l'activité peptidasique moins significatives (2, 8). Or, de nombreux auteurs à partir du travail initial de WOLBACH et HOWE (9) ont montré le rôle de l'acide ascorbique dans la formation et dans l'activité du tissu conjonctif (10 à 21). Par ailleurs, l'influence du scorbut sur la teneur en phosphatase alcaline dans certains tissus a été mise en évidence dans diverses conditions expérimentales (19-20-22 à 27). Aussi y avait-il lieu d'étudier les effets de la carence en acide ascorbique d'une part sur le relâchement de la symphyse pubienne, d'autre part sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique du ligament ; tel est l'objet de ce travail.

MÉTHODES

Des cobayes femelles adultes castrés ont été soumis au régime scorbutigène usuel : pain, foin (très sec), avoine, son, levure de bière, huile de foie de morue. Deux groupes d'animaux témoins au même régime, ont reçu l'un 0,5 mg, l'autre 5 milligrammes par jour d'acide ascorbique *per os*.

Le relâchement symphysaire a été obtenu par deux procédés : l'ouverture lente par injection sous-cutanée quotidienne de 2,5 mg de progestérone et de 10 γ d'œstradiol, et l'ouverture rapide par injection sous-cutanée

de 10 γ d'œstradiol par jour pendant huit jours, puis, au neuvième jour, par une injection intrapéritonéale d'un centimètre cube de sérum de lapine gestante (vingt-huitième jour de la gestation). L'écartement pubien a été soit estimé par palpation soit mesuré par radiographie (1). Après saignée des animaux, le ligament symphysaire a été prélevé en évitant soigneusement l'os pubien. La symphyse a alors été divisée en plusieurs fragments homogènes, l'un a été destiné à la détermination de la teneur en eau et, dans certains cas, à celle en N protéique, un autre à l'étude de l'activité phosphatasique selon la méthode Briggs-Robison (résultats obtenus exprimés en milligrammes de P libérés après hydrolyse de quatre heures et vingt-quatre heures du β-glycérophosphate de sodium M/10, à pH = 8,8 et à 37°). Un dernier fragment a été réservé à la mesure de l'activité peptidasique selon la méthode de FOLIN modifiée par DANIELSON (28) (résultats obtenus exprimés en mg N (NH_2) libérés après quatre heures d'hydrolyse de la l-leucylglycine M/10 à pH = 7,8 et à 37°). Quelques symphyses ont été utilisées pour la recherche histochimique de la phosphatase alcaline (méthode de RUYTER et NEUMANN (29).

RÉSULTATS

I. — *Ouverture lente de la symphyse*

a) *Essais d'orientation avec détermination qualitative de l'ouverture symphysaire au moyen de la palpation.* — Le régime scorbutigène provoque la mort des animaux en trois à quatre semaines. Or, l'ouverture de la symphyse est déclenchée par un traitement à l'œstradiol et à la progestérone pendant treize à quinze jours (avec dislocation au neuvième jour). Nous avons cherché à retarder le plus possible l'institution du traitement pour que l'ouverture du pubis ait lieu en pleine évolution du scorbut. C'est pourquoi les injections d'hormones ont été instituées les sixième, septième, neuvième et onzième jours après le début de la carence. L'évolution des courbes de poids et des œdèmes a présenté les caractères habituels. Les préscorbutiques (animaux recevant 0,5 mg d'acide ascorbique) ont manifesté un certain degré d'œdème des articulations, tandis que l'administration quotidienne de 5 milligrammes d'acide ascorbique a empêché l'amaigrissement et les autres manifestations de la carence.

Les symphyses des animaux scorbutiques paraissent quelquefois s'ouvrir moins largement que celles des animaux normaux, mais l'existence chez les animaux témoins non carencés de variations individuelles très importantes empêche toute conclusion. Au reste, la palpation de la symphyse œdématiée est difficile à réaliser chez les animaux scorbutiques et préscorbutiques.

Chez les scorbutiques, le poids des symphyses est en général moins grand que chez les animaux normaux. Par contre, l'activité peptidasique

TABLEAU I

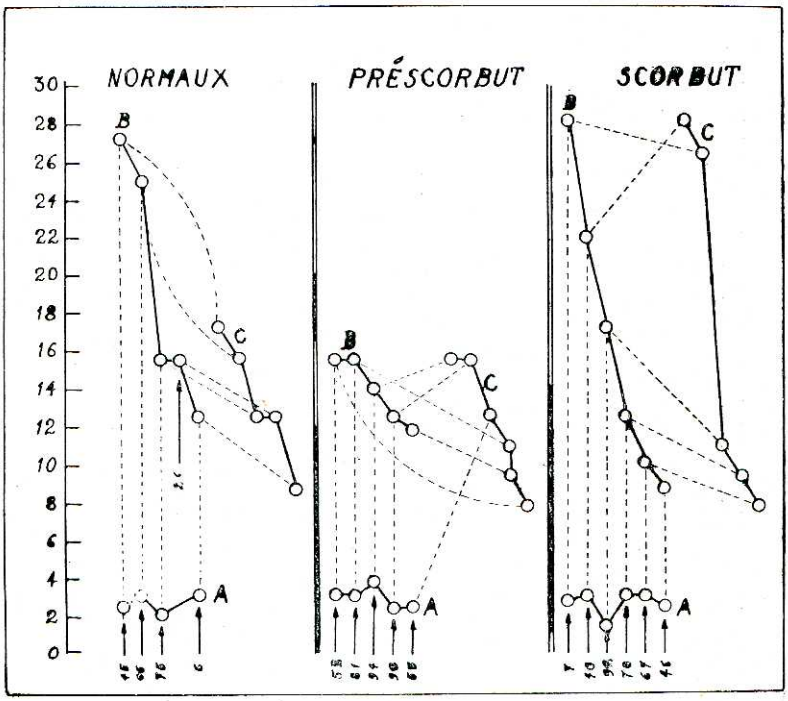
INFLUENCE DU SCORBUT SUR LES ACTIVITÉS PHOSPHATASIQUE, ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBIENNES DE COBAYES FEMELLES CASTRÉS TRAITÉS A L'ŒSTRADIOL ET A LA PROGESTÉRONE
(ouverture lente ; essais d'orientation)

N°	POIDS DES SYMPHYSES (mg)	HUMIDITÉ %	N PROTÉIQUE DANS SYMPHYSE TOTALE	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR SYMPHYSE TOTALE	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE	PHOSPHATASE (4 H) mg P PAR SYMPHYSE TOTALE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR SYMPHYSE TOTALE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE	ETAT DES SYMPHYSES EN FIN D'EXPÉRIENCE
I									
Scorbut									
91 (308 g)	189,0	72,2	32,8	5,1	9,6	1,5	4,4	8,4	½ +
89 (337 g)	77,6	83,5	8,8	5,0	39,1	0,5	2,5	19,5	½ +
81 (298 g)	109,7	88,3		4,1	32,2	0	1,2	9,7	+ ½
44 (372 g)	129,8	85,6			mort				mort
39 (398 g)	296,4	75,7		6,5	8,9	0,4	0,9	1,2	+
40 (348 g)	56,0	78,8			mort				mort
Préscorbut									
33 (393 g)	128,7	77,1		3,2	10,9	0,6	2,7	9,1	½ +
45 (417 g)	177,0	83,9		5,1	18,0	1,1	8,1	28,3	+ + + +
T.B. (406 g)	519,2	85,5		9,5	10,9	1,5	11,1	14,1	+ + + +
26 (482 g)	55,7	72,2			mort				mort
84 (449 g)	97,6	71,2		4,5	22,9	0	0,6	2,0	½ +
49 (435 g)	515,3	84,2		9,7	11,9	1,2	4,1	5,1	+ + + +
Normal									
M.N. (419 g)	389,7	79,8	45,5	4,3	5,3	3,3	10,7	13,2	+ + + +
90 (411 g)	499,5	76,6	64,6	7,9	6,8	1,2	4,9	4,2	+ + + +
76 (432 g)	482,3	84,7		7,8	10,5	1,4	13,6	18,4	+ + + + +
D.N. (420 g)	168,1	80,7		5,3	16,4	0,7	2,5	7,6	+ + ½
88 (434 g)	424,0								+ + + + +
L.N. (440 g)	58,0								½ +

TABLEAU I (*Suite*)

N°	Poids des symphyses (mg)	Humidité %	N protéique dans symphyse totale	Peptidase (4 h) mg N (NH_2) par symphys. totale	Peptidase (4 h) mg N (NH_2) par 100 mg symphyse sèche	Phosphatase (4 h) mg P par symphyse totale	Phosphatase (24 h) mg P par symphyse totale	Phosphatase (24 h) mg P par 100 mg symphyse sèche	État des symphyses en fin d'expérience
II									
Scorbut									
43 (677 g)	248,5	81,5	25,6		mort				mort
A (507 g)	368,8	82,6	29,1		mort				mort
42 (464 g)	61,6	81,8	6,9		mort				mort
48 (442 g)	93,5	85,9	5,1	4,5	33,7	0	0,6	4,8	fermé
695 (472 g)	246,7	88,7	18,8	5,0	17,8	1,9	1,9	6,9	3/4 +
B.G. (542 g)	248,0	88,0	22,0		mort				mort
Préscorbut									
698 (782 g)	357,1	85,3	41,9	7,0	13,4	0,9	1,7	2,3	+++
29 (486 g)	271,5	88,3	22,6	5,5	17,3	0,6	5,2	16,5	+
31 (552 g)	696,6	90,6	47,8	7,7	11,7	1,1	6,9	10,5	+ ½
38 (546 g)	196,5	89,5	15,9	6,2	29,8	0,9	4,6	22,4	+
37 (855 g)	511,5	87,5	49,2	8,6	13,4	0	2,1	3,3	+++ ½
30 (769 g)	270,0	89,3	21,5	5,6	19,5	1,3	4,3	16,5	+
Normal									
704 (772 g)	989,7	82,5	113,1	6,6	3,8	0,8	4,3	2,5	+++++
705 (647 g)	527,8	83,2	69,2	5,8	6,5	0,7	1,8	2,0	++ ½
706 (548 g)	218,0	79,9	32,1	5,6	12,7	1,0	2,4	5,4	+
707 (849 g)	764,0	82,9	102,9	6,8	5,2	2,0	5,9	5,8	+++++
708 (573 g)	557,0	83,1	71,7	7,6	8,1	1,7	5,5	5,8	+++
709 (500 g)	323,3	84,3	42,1	7,7	15,3	1,4	1,8	3,6	3/4 +
III									
Scorbut									
92 (486 g)	278,4	89,8	23,4	5,7	19,7	0,4	1,3	4,5	+
93 (435 g)	291,5	91,3	19,3	4,9	19,2	1,2	1,7	6,8	+ ½ +
72 (482 g)	195,2	84,3	22,4	5,7	18,8	0,5	2,0	6,5	3/4 +
47 (573 g)	541,9	89,8	35,8	6,4	11,5	0,6	3,8	5,9	+ ½ +
Préscorbut									
37 (490 g)	211,2	89,7	17,0	4,1	18,8	0,8	4,5	20,7	3/4 +
85 (564 g)	378,3	89,4	30,4	7,0	17,4	0,5	4,7	11,8	+ ½ +

des ligaments des animaux scorbutiques est beaucoup plus élevée que celle des ligaments provenant d'animaux non carencés, celle des préscorbutiques étant intermédiaire. L'activité phosphatasique alcaline des symphyses par unité de poids est identique dans tous les cas.



GRAPHIQUE I. — Etude radiographique de l'évolution de l'écartement pubien chez des cobayes non carencés (normaux), préscorbutiques et scorbutiques.
(Traitement à l'œstradiol et à la progestérone provoquant une ouverture lente de la symphyse.)

Les ordonnées représentant les mesures de l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit de l'espace interpubien ; celles-ci ont été pratiquées sur une projection de radios agrandies cinq fois et elles sont exprimées en millimètres.

En abscisses sont mentionnés les numéros des animaux.
Dans chaque graphique :
A correspond à la première radio effectuée avant l'expérience.
B à la deuxième radio, le onzième jour du traitement.
C à la troisième radio, le quinzième jour du traitement, en fin d'expérience.

b) *Expériences avec détermination quantitative de l'écartement pubien au moyen de mesures radiographiques.* — La difficulté de la palpation des symphyses d'animaux scorbutiques nous a incité à utiliser la méthode radiographique décrite antérieurement par deux d'entre nous (1). Par ailleurs, nous avons cherché à réduire les variations individuelles en opérant sur des animaux provenant d'un même élevage.

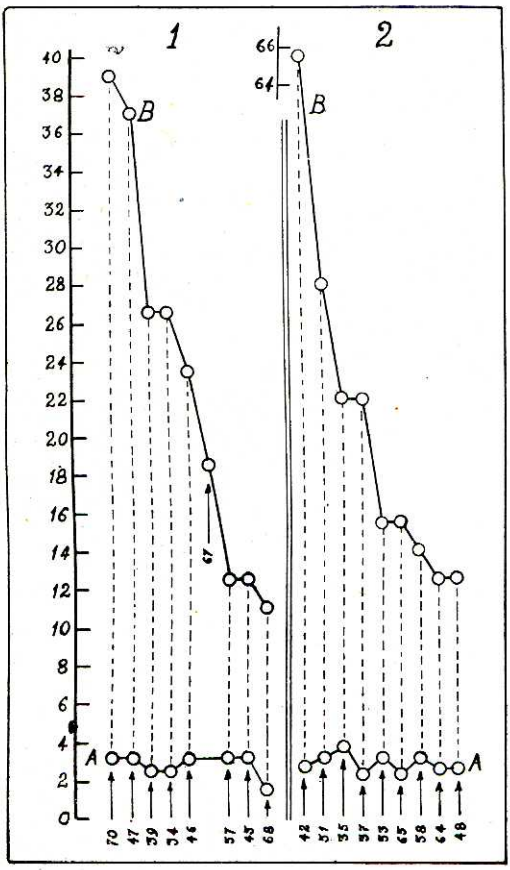
TABLEAU II

INFLUENCE DU SCORBUT SUR LES ACTIVITÉS PHOSPHATASIQUE, ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBIENNES DE COBAYES FEMELLES CASTRÉS TRAITÉS A L'ŒSTRADIOL ET A LA PROGESTÉRONE (ouverture lente ; les symphyses pubiennes de ces animaux ont été radiographiées, cf. graphique II).

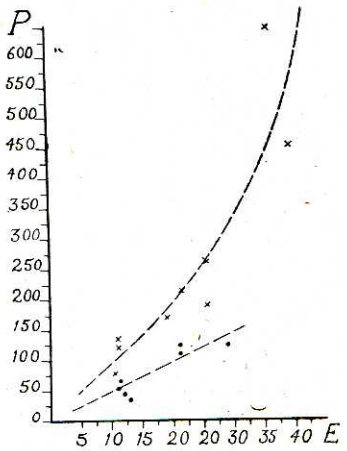
N°	POIDS DES SYMPHYSES	HUMIDITÉ %	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR SYMPHYSE TOTALE	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR 100 mg SYMPHYSE	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR SYMPHYSE TOTALE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR 100 mg SYMPHYSE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE
	Scorbut							
51 (556 g)	136,3	—	3,2	2,3	9,4	2,5	1,8	7,3
42 (537 g)	—	—	histochimie	—	—	—	—	—
35 (682 g)	113,6	—	histochimie	—	—	—	—	—
37 (564 g)	126,8	69,8	3,8	3,0	10,0	3,9	3,1	10,3
58 (617 g)	45,0	—	2,5	5,5	22,2	0,5	1,1	4,4
65 (542 g)	—	—	histochimie	—	—	—	—	—
48 (581 g)	52,1	—	2,5	4,8	19,2	1,0	2,0	7,7
64 (583 g)	68,6	—	2,8	4,1	16,3	0,8	1,2	4,7
53 (677 g)	35,5	—	2,6	7,4	29,3	1,2	3,4	13,5
	Normal							
46 (575 g)	213,9	79,5	7,8	3,7	17,9	2,1	1,0	4,8
34 (613 g)	263,5	—	histochimie	—	—	—	—	—
45 (551 g)	122,9	63,3	5,7	4,6	12,6	1,5	1,2	3,3
47 (640 g)	648,2	80,6	8,5	1,3	6,8	6,1	0,9	4,8
39 (542 g)	190,5	81,6	5,0	2,6	14,2	1,1	0,6	3,1
57 (489 g)	135,8	72,2	2,1	1,5	5,5	0,6	0,4	1,6
67 (626 g)	170,4	81,6	4,2	2,5	13,4	1,3	0,8	4,1
68 (556 g)	79,5	—	2,4	3,0	—	0,3	0,4	—
70 (547 g)	453,0	82,3	7,2	1,6	9,0	2,9	0,6	3,6

Dans une première série d'expériences, le traitement hormonal a été commencé au septième jour du régime. Les animaux ont été radiographiés avant et pendant le traitement à l'œstradiol et à la progestérone, puis avant la saignée totale.

Au départ les symphyses sont fermées ; la comparaison entre le onzième jour du traitement (dix-huitième jour du régime) et le quinzième jour (vingt-deuxième jour du régime) ne montre pas de progrès dans le



GRAPHIQUE II.



GRAPHIQUE III.

GRAPHIQUE II. — Etude radiographique de l'évolution de l'écartement pubien chez des cobayes non carencés (normaux) et scorbutiques.

(Traitement à l'œstradiol et à la progestérone ; les résultats biochimiques de cette expérience sont rapportés au tableau II.)

1. Animaux non carencés.
2. Animaux scorbutiques.

Dans chaque graphique :

A correspond à la première radio effectuée avant le début du traitement ;

B à la deuxième radio en fin d'expérience.

GRAPHIQUE III. — Etude de l'écartement pubien en fonction du poids de la symphyse.

L'abscisse (E) exprime en millimètres la mesure radiographique de l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit de l'espace interpubien. Ces mesures ont été pratiquées sur une projection de radios agrandies cinq fois.

L'ordonnée (P) exprime en milligrammes le poids de la symphyse (cf. tableau II).

(×) Animaux non carencés.

(o) Animaux scorbutiques.

relâchement. Les animaux ont dans l'ensemble faiblement réagi à la stimulation hormonale, mais l'on n'observe pas de différence importante dans l'écartement symphysaire des scorbutiques et des normaux.

Dans une deuxième série d'expériences, le traitement hormonal a été institué le septième jour du régime et les animaux radiographiés avant le début des injections, puis avant la saignée totale.

Aucune différence notable ne se manifeste dans le relâchement symphysaire entre les animaux scorbutiques et ceux recevant un régime complété par l'acide ascorbique. La réactivité des symphyses est faible, l'ouverture est néanmoins plus grande qu'avec l'œstradiol seul ou la progestérone seule. L'écartement symphysaire est identique chez les animaux scorbutiques ou normaux, mais le poids moyen des ligaments est plus faible chez les premiers. La masse de la symphyse est donc moins grande dans ceux-ci pour un même degré de relâchement.

L'activité peptidasique du ligament par unité de poids est plus élevée chez les scorbutiques que chez les normaux et, dans cette série d'expériences, il en est de même de l'activité phosphatasique alcaline.

Quelques symphyses ont été utilisées pour la recherche histochimique de la phosphate alcaline. La méthode de RUYTER et NEUMANN (29) a contrôlé la présence dans le ligament de la phosphatase alcaline dont la répartition ne semble pas modifiée par le scorbut.

En définitive, malgré des écarts importants dans les résultats obtenus de part et d'autre, il est manifeste que, lors de l'ouverture du pubis par le traitement à l'œstradiol et à la progestérone, le scorbut va de pair avec une réduction de la masse du ligament symphysaire mais n'empêche nullement l'ouverture de celui-ci. Il comporte toujours, par ailleurs, une augmentation de l'activité peptidasique du ligament pubien ; les modifications de l'activité phosphatasique alcaline sont variables, mais il existe dans tous les cas une augmentation élevée de celle-ci par rapport à son taux dans le tissu à l'état non proliférant.

II. — *Ouverture rapide de la symphyse*

Le traitement à l'œstradiol et à la progestérone provoque une ouverture symphysaire si lente que celle-ci ne peut pas être réalisée toute entière dans la phase aiguë, toujours très courte, du scorbut. On peut dès lors se demander si le relâchement, commencé avant l'établissement du scorbut aigu, ne se maintient pas par la suite. Il convenait, pour répondre à cette objection, de provoquer une ouverture rapide de la symphyse chez des animaux scorbutiques.

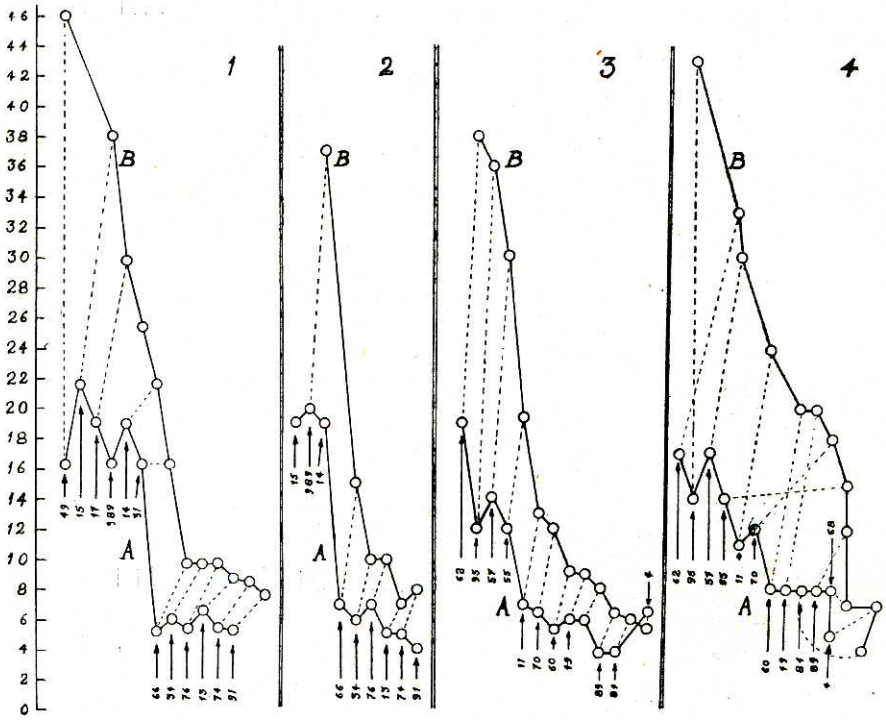
L'expérience a porté sur 24 cobayes femelles adultes castrés divisés en deux groupes de 12 soumis l'un au régime scorbutigène, l'autre, témoin, au même régime additionné de 5 milligrammes d'acide ascorbique par jour. Au treizième jour, les animaux ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 γ d'œstradiol pendant huit jours et le neuvième jour

TABLEAU III

INFLUENCE DU SCORBUT SUR LES ACTIVITÉS PHOSPHATASIQUE, ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBIENNES DE COBAYES FEMELLES CASTRÉS TRAITÉS A L'ŒSTRADIOL ET AU SÉRUM DE LAPINE GESTANTE (ouverture rapide ; les symphyses pubiennes de ces animaux ont été radiographiées, cf. graphique IV).

N°	POIDS DES SYMPHYSES	HUMIDITÉ %	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR SYMPHYSE TOTALE	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR 100 mg SYMPHYSE	PEPTIDASE (4 H) mg N (NH_2) PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR SYMPHYSE TOTALE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR 100 mg SYMPHYSE	PHOSPHATASE (24 H) mg P PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE
	Scorbut							
76 (502 g)	52,0		1,1	2,1	10,4	0,2	0,4	1,88
13 (455 g)	33,6		0,9	2,6	13,4	0,2	0,5	3,0
74 (338 g)	47,7		0,9	1,8	9,4	0,4	0,9	4,2
34 (420 g)	48,3		1,2	2,4	12,4	0,6	1,3	6,2
989 (590 g)	352,2	83,4	2,7	0,8	4,6	1,7	0,5	2,9
66 (431 g)	86,5	79,4	2,9	3,7	16,3	0,6	0,7	3,4
	Normal							
57 (655 g)	354,0	85,4	2,7	0,8	5,2	6,5	1,8	12,6
95 (667 g)	—	—	histochimie	—	—	—	—	—
62 (559 g)	325,5	82,0	4,2	1,3	7,2	3,9	1,2	6,7
49 (564 g)	84,1	74,8	2,3	2,7	10,8	0,6	0,7	2,8
68 (587 g)	50,0	—	—	—	—	0,3	0,7	3,0
70 (463 g)	115,5	66,8	1,7	1,4	4,4	2,0	1,8	5,2
60 (542 g)	135,9	72,4	4,1	3,0	10,9	3,3	2,4	8,8
11 (585 g)	114,7	72,3	2,3	2,0	7,2	0,7	0,6	2,2
55 (610 g)	243,3	73,7	3,1	1,3	4,8	—	—	—
84 (540 g)	65,0	—	—	—	—	1,0	1,5	7,6
89 (584 g)	113,6	71,7	histochimie	—	—	—	—	—

(soit le vingt et unième jour du régime) une injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube de sérum de lapine au vingt-huitième jour de gestation



GRAPHIQUE IV. — Etude radiographique de l'évolution de l'écartement pubien chez des animaux non carencés (normaux) et scorbutiques.

(Traitement à l'œstradiol puis au sérum de lapine gestante déclenchant une ouverture rapide de la symphyse ; les résultats biochimiques de cette expérience sont rapportés au tabl. III.)

Les ordonnées représentent les mesures de l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit de l'espace interpubien ; elles ont été pratiquées sur une projection de radios agrandies cinq fois et elles sont exprimées en millimètres.

En abscisses sont mentionnés les numéros des animaux.

Dans chaque graphique :

A correspond à la première radio pratiquée immédiatement avant l'injection de sérum de lapine gestante ;

B à la deuxième radio, douze heures après l'injection.

1. Premier lot d'animaux : étude de la sensibilité des symphyses avant la mise au régime scorbutigène.

2. Premier lot d'animaux : étude de l'action du scorbut sur les mêmes animaux.

3 et 4. Deuxième lot d'animaux : témoins non carencés.

(10 unités de relaxine par centimètre cube (30). Chez les animaux normaux la symphyse se disloque dans les douze heures qui suivent cette dernière injection.

L'efficacité de ce traitement et la sensibilité des cobayes ont été

vérifiées une première fois avant l'établissement du scorbut sur les mêmes animaux, qui ont été ainsi leurs propres témoins.

L'étude des réactions des cobayes aux deux traitements hormonaux successifs a montré les faits suivants. Chez les animaux non carencés les deux réactions ne sont pas entièrement superposables : en effet, certains s'ouvrent davantage (nos 60-95-70-89-49-11), d'autres moins que la première fois (nos 55-84-68), d'autres sont indifférents (nos 57-62-4). Chez les animaux

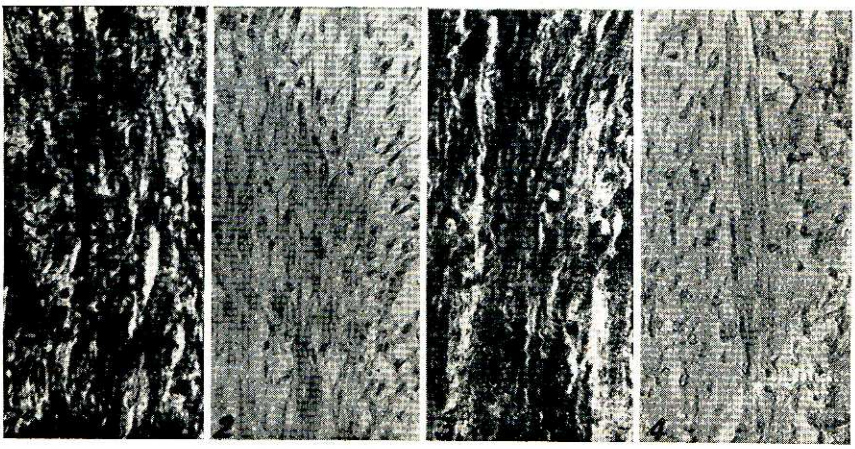


FIG. 1. — Détection histochimique des phosphatases alcalines dans le ligament pubien chez des animaux scorbutiques (1 et 2) et chez un témoin non carencé (3 et 4) au cours de l'ouverture rapide de la symphyse.

Coupes 1 et 3 : mise en évidence de la localisation des phosphatases par le procédé de RUYTER et NEUMANN, sans coloration de fond.

Les coupes 2 et 4 ont subi une immersion dans l'eau distillée bouillante pendant une minute avant la mise en œuvre de la technique histochimique pour en détruire les phosphatases.

scorbutiques, le relâchement a été déclenché dans la phase prémortelle du scorbut aigu : sur 12 animaux, 6 seulement ont survécu jusqu'à la fin de l'expérience. Ils ont, malgré la carence, réagi à l'injection de sérum de lapine gestante comme à la suite du premier traitement hormonal ou davantage (nos 66 et 989).

Rapportée à 100 milligrammes de substance sèche, l'activité peptidasique est sensiblement plus élevée chez les animaux scorbutiques mais la différence entre ceux-ci et les témoins normaux est moindre que lors de l'ouverture lente de la symphyse. En outre, le taux de la phosphatase est sensiblement plus élevé chez les animaux normaux. L'ouverture lente et l'ouverture rapide provoquent donc des modifications qualitativement identiques, mais quantitativement différentes, dans les activités enzymatiques étudiées.

L'étude histologique ne montre pas de différence notable entre le

ligament d'une symphyse ouverte lentement par l'œstradiol et la progestérone et celui d'une symphyse ouverte rapidement par l'œstradiol et la relaxine. Le nombre des noyaux par unité de surface semble plus élevé dans le premier cas. Par ailleurs, les fibres collagènes et les noyaux des fibroblastes sont plus petits, la vascularisation est moindre chez les animaux scorbutiques que chez les animaux normaux.

La recherche des phosphatases alcalines par le procédé de RUYTER et NEUMANN (29) a donné les mêmes résultats dans toutes les expériences : les ligaments de symphyses ouvertes rapidement ou lentement, d'animaux scorbutiques ou non carencés, ont tous présenté la même répartition des phosphatases alcalines en traînées homogènes, fixées dans la substance fondamentale conjonctive et dans les noyaux. Par contre, nous avons constaté avec la technique de décalcification de LORCH (31) l'absence de desmophosphatase alcaline dans le tissu ligamentaire.

En définitive, le relâchement pubien a lieu normalement lors de l'ouverture rapide de la symphyse sous l'action de l'œstradiol et de la relaxine chez les scorbutiques. La principale différence que l'on note entre les animaux carencés et les témoins normaux porte sur la masse du ligament, plus faible chez les premiers, et sur l'activité peptidasique de celui-ci, plus élevée chez les scorbutiques. Les écarts observés sont toutefois nettement moindres que lors de l'ouverture lente et l'activité phosphatasique est notablement plus élevée chez les témoins.

DISCUSSION

L'objet de ce travail était d'étudier les réactions d'un récepteur sexuel conjonctif à des stimulations hormonales chez des animaux carencés en acide ascorbique ; ils méritent d'être discutés à divers points de vue.

1. *Susceptibilité de la symphyse aux hormones sexuelles.* — La purification de la relaxine exige l'emploi d'un test fidèle et précis. HISAW a proposé d'en baser un sur la dislocation de la symphyse pubienne de cobayes ovariectomisés, sensibilisés par l'œstradiol. La grande variabilité individuelle des réponses obtenues contraint à expérimenter statistiquement sur un nombre considérable d'animaux. Nos observations soulignent la diversité des réponses des symphyses de différents animaux à une même stimulation hormonale. On pouvait envisager que ces variations soient dues à l'existence de réserves plus ou moins abondantes en vitamine C, mais les réponses des animaux supplémentés en cette vitamine et celle des cobayes carencés sont tout aussi diverses. Dans le test proposé par l'école d'HISAW (32) les mêmes animaux servent à plusieurs essais après un repos de trois jours entre chacun d'eux. Or, l'inégalité des réponses successives de nos cobayes à la relaxine (ouverture rapide) souligne la précarité d'une telle méthode. Ainsi les réactions de la symphyse à un

même traitement se sont montrées variables non seulement d'un animal à l'autre, mais d'une épreuve à l'autre chez le même animal. Il est dès lors difficile de leur attribuer une signification quantitative précise.

2. *Scorbut et ouverture expérimentale de la symphyse.* — La sensibilité du tissu conjonctif au scorbut a été étudiée dans les nombreux territoires ou celui-ci prolifère : zone de cicatrisation des plaies cutanées, cals osseux, dents des rongeurs, mais aucune donnée n'avait, à notre connaissance, été établie dans ce domaine sur le ligament pubien. L'étude de celui-ci présentait un intérêt particulier, en ce sens qu'il constitue un récepteur hormonal différencié. De ce fait, l'action de la carence en acide ascorbique et celle de la stimulation hormonale pouvaient être mises en œuvre sur un même tissu et l'existence de synergies ou d'antagonismes recherchée. En d'autres termes, on pouvait espérer tirer des expériences que nous avons entreprises des conclusions portant à la fois sur les manifestations du scorbut au niveau de la symphyse et sur leur interférence dans le plus important des processus physiologiques dont le ligament pubien est le siège.

Le scorbut n'entrave pas l'ouverture de la symphyse sous l'action directe de la relaxine ou par traitement prolongé à la folliculine et à la progestérone ; l'écartement pubien est sensiblement identique chez les animaux carencés et chez les témoins. Il exerce, par contre, une influence très marquée sur le développement du ligament pubien, dont la masse est très sensiblement moindre chez les cobayes scorbutiques. Les différences observées sont plus grandes lorsque la stimulation hormonale déclenche lentement l'ouverture de la symphyse ; tout se passe comme si une résorption progressive du tissu conjonctif pouvait alors s'exercer, comme elle se manifeste dans l'os (19, 20). S'il en est ainsi, deux processus évolueraient simultanément dans le ligament et la masse de celui-ci serait fonction de leurs influences conjugées, l'action des hormones étudiées stimulant le développement du tissu et celle du scorbut conduisant à la résorption de celui-ci.

En définitive, on peut admettre que les animaux scorbutiques réagissent normalement à la relaxine, mais qu'ils répondent à celle-ci avec des moyens réduits en raison à la fois de la faible prolifération du conjonctif pubien et de la résorption de celui-ci. Les images histologiques du ligament traduisent d'ailleurs le premier de ces faits, tandis que le second paraît ressortir de l'étude des activités enzymatiques du ligament.

3. *Activités enzymatiques de la symphyse pubienne et scorbut.* — Chez le cobaye normal, l'ouverture du pubis va de pair avec une augmentation notable de l'activité phosphatasique du ligament et une activité peptidasique modérée. L'une et l'autre paraissent liées à la prolifération tissulaire, en ce sens que le ligament total est d'autant plus riche en enzymes que sa masse est plus grande. Mais, par ailleurs, seule l'activité phosphatasique par unité de poids augmente proportionnellement au degré de développe-

TABLEAU IV

MOYENNES DES RÉSULTATS OBTENUS DANS L'ENSEMBLE DE NOS EXPÉRIENCES

LOTS D'ANIMAUX	POIDS DES SYMPHYSES PAR LOT D'ANIMAUX 100 g ANIMAL	ACTIVITÉ PHOSPHATASIQUE (24 H) mg P PAR SYMPHYSE TOTALE	ACTIVITÉ PEPTIDASIQUE (4 H) mg N (NH_2) PAR SYMPHYSE TOTALE	ACTIVITÉ PEPTIDASIQUE (4 H) mg N (NH_2) PAR 100 mg SYMPHYSE SÈCHE
I. — OUVERTURE LENTE				
1° *Expériences avec détermination qualitative de l'ouverture symphysaire au moyen de la palpation*				
Animaux scorbutiques .	46,7	2,0	5,3	21,1
Témoins non carencés .	128,0	5,3	6,5	9,1
2° *Expériences avec détermination quantitative de l'écartement pubien au moyen de mesures radiographiques*				
Animaux scorbutiques .	13,5	1,7	2,9	17,7
Témoins non carencés .	44,0	2,0	5,4	11,3
II. — OUVERTURE RAPIDE				
Animaux scorbutiques .	21,7	0,6	1,6	11,1
Témoins non carencés .	30,3	2,3	2,9	7,2

ment de la symphyse. Il n'en est pas de même chez les scorbutiques ; l'activité peptidasique par unité de poids est alors toujours plus élevée que chez les témoins, comme le montre l'examen du tableau IV.

L'activité phosphatasique, dont la détection histochimique permet de constater que sa répartition n'est pas modifiée, est toujours accrue par rapport à celle du tissu au repos, mais son augmentation ne présente plus la régularité observée chez les témoins. Elle est en général du même ordre ou plus élevée lors de l'ouverture lente, moindre dans l'ouverture rapide. On peut envisager, d'une part, que le scorbut réduit l'activité enzymatique du tissu, comme la synthèse des fibres collagènes dans celui-ci, et, d'autre part, que la résorption du ligament évoluant lorsque l'ouverture est plus lente va de pair avec une activité phosphatasique plus élevée. On observe en effet une augmentation plus ou moins grande de celle-ci dans le squelette des animaux scorbutiques où le processus détruisant la matrice conjonctive des os est intense (19, 20).

Les modifications de l'activité peptidasique sont plus significatives. Celle-ci est en effet régulièrement plus élevée chez les animaux scorbutiques, surtout si l'ouverture de la symphyse s'est opérée lentement L'interprétation la plus simple que l'on puisse donner de ce fait est que le taux de la peptidase constitue un indice biochimique de la résorption conjonctive due à la carence. Celle-ci n'empêche sans doute pas l'aug-

mentation de l'activité phosphatasique, probablement nécessaire à la synthèse des protéines du tissu ; mais la fonte progressive du ligament due au scorbut paraît susceptible d'en modifier plus ou moins l'activité. De toute manière, il existe une dissociation nette dans les effets du scorbut sur les deux activités enzymatiques du ligament étudiées et l'augmentation du pouvoir peptidasique de celui-ci paraît liée à un processus de résorption conjonctive.

RÉSUMÉ

1. Le scorbut n'empêche pas l'ouverture de la symphyse pubienne chez les cobayes femelles castrés traités par la relaxine (ouverture rapide) ou par des injections répétées d'œstradiol ou de progestérone. L'écartement du pubis est sensiblement identique chez les animaux carencés et chez les témoins normaux, mais la masse ligamentaire des premiers est alors fortement réduite.

2. Des différences ont été observées à cet égard selon que l'ouverture de la symphyse est rapide ou lente. Le ligament est très sensiblement moins volumineux dans le second cas en raison de sa résorption progressive ; l'action du scorbut contrebalance alors *secondairement*, dans une certaine mesure, celle de la relaxine.

3. L'activité peptidasique du tissu symphysaire est très notablement plus élevée chez les animaux scorbutiques, tandis que l'enrichissement de ce tissu en phosphatase est en général plus faible que chez les normaux. Les différences observées entre les activités enzymatiques du ligament au cours des ouvertures rapide et lente de la symphyse peuvent être interprétées à partir de l'hypothèse qu'elles sont liées à la résorption conjonctive, beaucoup plus forte dans le second cas. L'hyperactivité peptidasique paraît constituer un indice de la résorption du tissu ligamentaire.

(*Laboratoire de Biochimie générale et comparée et Laboratoire de Morphologie expérimentale et d'Endocrinologie du Collège de France.*)

BIBLIOGRAPHIE

(1) MAROIS (M.), NATAF (B.) et MAROIS (P.). — *Ann. d'Ednocr.*, 1950, **11**, 482.
(2) ROCHE (J.), NATAF (B.), MAROIS (M.). — *Ann. d'Endocr.*, 1950, **11**, 491.
(3) NATAF (B.) et MAROIS (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, séance du 23 décembre 1950 (sous presse).
(4) COURRIER (R.). — *Ann. d'Endocr.*, 1939-40, **1**, 533.
(5) COURRIER (R.). — *Bull. Acad. Médecine*, 1941, **125**, 230.
(6) COURRIER (R.) et MAROIS (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 1202.
(7) HISAW (F. L.). — *Physiol. Zoology*, 1929, **2**, 59.
(8) NATAF (B.) et MAROIS (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1588.
(9) WOLBACH (S. B.) et HOWE (P. R.). — *Arch. J. of Path. and Lab. Med.*, 1926, **1**, 1.
(10) FISH (E. W.) et HARRIS (L. J.). — *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, série B, 1934, **223**, 489.
(11) RANDOIN (L.) et MAZOUE (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 1184.
(12) MAZOUE (H.) et RANDOIN (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **123**, 47.

(13) MAZOUE (H.) et RANDOIN (L.). — *Ann. de Physiol.*, 1937, **13**, 1057.
(14) MAZOUE (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 991.
(15) MAZOUE (H.). — *Arch. Anatomie Microscop.*, 1937, **33**, 129.
(16) JENEY (A. V.) et KORPASSY. — *Zbl. chirurg.*, 1934, **49**, 2836.
(17) WOLBACH (S. B.) et BESSEY (O. A.). — *Physiol. Rev.*, 1942, **22**, 233.
(18) DJABRI (A.). — *Ztschr. f. Vitaminforsch.*, 1940, **10**, 210.
(19) ROCHE (J.) et MARTIN-POGGI (R.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 1534 et 1545.
(20) MARTIN-POGGI (R.). — *Thèse Pharmacie Marseille*, 1941 (Declume).
(21) BOURNE (G. H.). — *Lancet*, 27 mai 1944, 688.
(22) BOURNE (G. H.). — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1943, **32**, 1.
(23) GOULD (B. S.), SCHWACHMAN (H.) et LENNEY (J. F.). — *J. Biol. Chem.*, 1943, **151**, 439.
(24) RUSSEL (W. O.), ROUSE (E.) et READ (J.). — *Arch. of Path.*, 1944, **38**, 40.
(25) DANIELLI (J. F.), FELL (H. B.) et KODICEK (F.). — *Brit. Journ. Exp. Path.*, 1945, **26**, 367.
(26) DANIELLI (J. F.), FELL (H. B.) et KODICEK (E.). — *Proc. Nutrition Soc.*, 1946, **4**, 197.
(27) PERKINS (H. R.) et ZILVA (S. S.). — *Biochem. J.*, 1950, **47**, 306.
(28) DANIELSON (I. S.). — *J. Biol. Chem.*, 1933, **101**, 505.
(29) RUYTER (J. H.) et NEUMANN (H.). — *Biochem. Biophys. Acta*, 1949, **3**, 125.
(30) MARDER (S. N.) et MONEY (W. L.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 115.
(31) LORCH (I. J.). — *Quart. J. of Microscop. Sc.*, 1947, **88**, part 3, 367.
(32) ABRAMOWITZ (A.), MONEY (W. L.), ZARROW (M. X.), TALMAGE (R. V.), KLEINHOLZ (L. H.) et HISAW (F. L.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 103.

Le Gérant : GEORGES MASSON.

Dépot légal 1951 — 2e trimestre — N° d'ordre : 1.301 — MASSON et Cie, Éditeurs, Paris

Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, Place Poulet-Malassis, Alençon (Orne), France
Dépôt légal 1951 — 2e trimestre — N° d'ordre : 2.106