

29

M. MAROIS

L'Endocrinologie sexuelle des Singes

EXTRAIT DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

Volume XLI, N° 5. Août-Septembre-Octobre, 1952.

RÉDACTION ET ADMINISTRATION :

28, Cours Albert I^{er} — PARIS (8^e)

L'ENDOCRINOLOGIE SEXUELLE DES SINGES,

par Maurice MAROIS,

Directeur adjoint à l'École des Hautes-Études.

La physiologie sexuelle de certaines espèces de singes et celle de l'homme comportent de nombreux caractères communs. Le *Macacus rhesus*, par exemple, constitue un excellent matériel expérimental pour l'étude, chez le mâle de la prostate, et chez la femelle, du cycle génital et de la menstruation. Comme dans l'espèce humaine, la prostate est riche en phosphatase acide et le cycle sexuel dure 28 jours. Nous verrons l'intérêt pour la thérapeutique, de la recherche chez le singe des rapports fonctionnels de synergie et d'antagonisme entre stéroïdes sexuels et nous mesurerons l'importance pour la biologie générale de certaines découvertes récentes.

Dans cette brève revue générale, nous étudierons successivement l'endocrinologie sexuelle du mâle et celle de la femelle. Nous aborderons enfin quelques problèmes métaboliques nouveaux.

I. — Quelques aspects de la physiologie sexuelle du mâle.

1°) LE CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION D'ANDROGÈNES.

En 1934, R. COURRIER et G. GROS [1, 2, 3] injectent pendant 20 jours un extrait concentré d'urines de femmes enceintes à des magots d'Algérie de 12 à 15 mois, pesant 2 kg à 3 kg 500. Ces petits mâles sont impubères (la puberté n'apparaît qu'à la cinquième année). Des animaux non traités sont pris comme témoins.

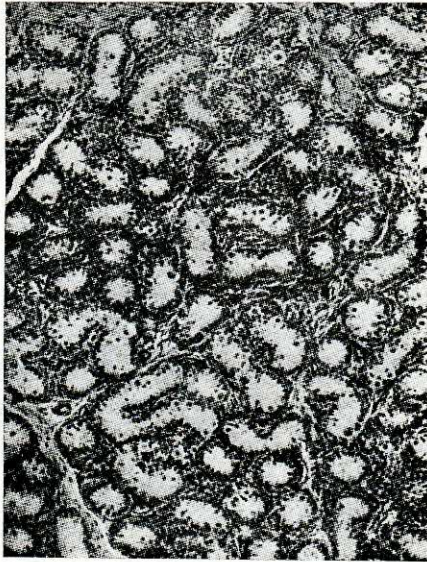


FIG. 1. — *Magot* — Mâle impubère normal. Parenchyme testiculaire.

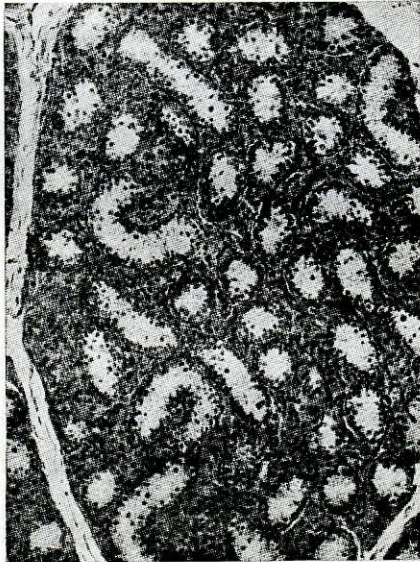


FIG. 2. — *Magot* — Mâle impubère traité à l'extrait gonadotrope urinaire. Parenchyme testiculaire. Réaction intersticielle intense (même grossissement que fig. 1).

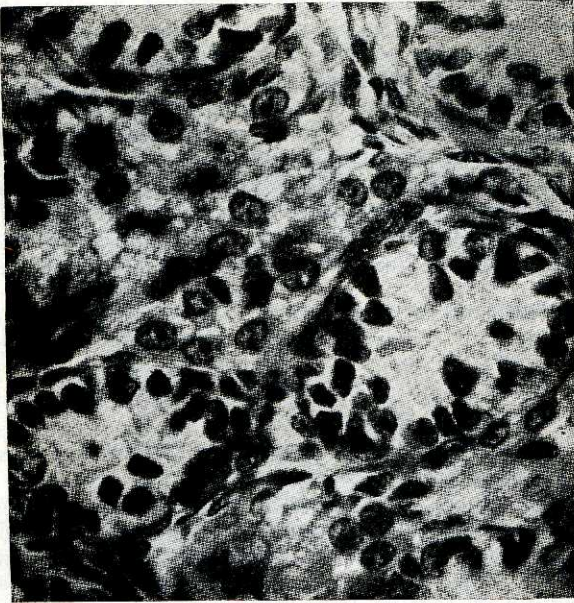


FIG. 3. — *Magot* — Mâle impubère traité à l'extrait gonadotrope urinaire. Parenchyme testiculaire au fort grossissement. Les spongiocytes diastématiques entre les tubes embryonnaires sont très visibles.

L'urine de femmes enceintes provoque l'hypertrophie des testicules et de la verge. L'examen histologique montre une magnifique réaction de la glande intersticielle, dont les cellules volumineuses sont bourrées d'enclaves graisseuses. Par contre, les tubes séminifères restent à l'état embryonnaire (fig. 1, 2, 3). Les annexes : prostate, vésicules séminales, épидидyme, ont subi un développement extraordinaire. « On a donc déclenché l'activité endocrinienne du testicule, disent les auteurs, l'activité des annexes en est le fidèle témoin. Or, les changements testiculaires n'intéressent que la glande intersticielle : c'est une démonstration frappante de la théorie de BOUIN et ANCEL ».

Les mêmes résultats sont obtenus avec des urines de femmes castrées ou en ménopause.

2°) LA DESCENTE DU TESTICULE.

La migration du testicule s'opère en deux phases :

- une phase intra-utérine où la gonade transite de la région voisine du rein vers l'orifice interne du canal inguinal ;
- une phase extra-utérine.

Chez de nombreux Mammifères, les testicules en période de repos

sexuel se rétractent le long du canal inguinal et même dans l'abdomen où ils s'atrophient. Ils descendent à la saison des amours et passent dans les bourses pendant le rut.

Chez le Chimpanzé et l'Homme, les gonades à la naissance sont descendues dans le scrotum où elles demeurent en permanence. Celles du *Macaca mulatta* sont logées dans les bourses à la naissance, puis retournent dans la portion supérieure du canal inguinal jusqu'à la puberté. Entre la troisième et la cinquième année, elles descendent définitivement (WISLOCKI [4]).

Chez le Magot d'Algérie impubère, elles sont situées à la partie inférieure du canal vagino-péritonéal à 3 cm au-dessus de la racine de la verge.

C'est un déterminisme endocrinien qui régit la migration de la gonade mâle pendant la vie extra-utérine. En voici la démonstration :

R. COURRIER et G. GROS [1 à 3], ont provoqué une mobilisation du testicule du magot d'Algérie à l'aide des hormones gonadotropes urinaires. Mais la descente est incomplète.

ENGLÉ [5] a déclenché chez le *Macacus rhesus* une descente prématurée avec les mêmes hormones.

On pense que ces hormones agissent par l'intermédiaire des androgènes dont elles ont stimulé la sécrétion. En effet, en 1938, HAMILTON [6] provoque cette migration en injectant 5 mg de testostérone par jour pendant 15 jours.

L'augmentation du poids de la glande a été mise en cause pour expliquer le phénomène. Mais il n'en est rien. En 1943, MARTINS [7] remplace des testicules impubères par des testicules artificiels et injecte des androgènes. Les bourses augmentent de volume et les faux testicules, dont le poids ne s'est évidemment pas modifié, viennent occuper leur place définitive.

3°) ACTION DES ANDROGÈNES SUR LES TUBES SÉMINIFÈRES.

Les androgènes maintiennent ou restaurent la spermatogénèse après l'hypophysectomie. Ce fait avait été démontré chez le rat [8 à 10]. P. E. SMITH [11] en étend la démonstration au singe rhesus. Dans cette espèce, l'hypophysectomie provoque une importante involution des tubes séminifères. Seules persistent les cellules de SERTOLI et les spermatogonies basales. Cette involution ressemble à celle décrite dans les mêmes circonstances expérimentales chez le furet [12], le lapin [13] et le chat [14]. Elle est différente chez le cobaye et le rat. Elle frappe uniformément la totalité du testicule du singe, alors que chez le cobaye la régression est très inégale [15, 16]. Chez le rat, seule la maturation des spermatocytes est touchée, les spermatogonies continuent à se multiplier et à se différencier en spermatocytes.

L'injection intramusculaire au singe de 25 mg de testostérone par jour, immédiatement après l'hypophysectomie permet le maintien de quelques tubes séminifères. D'autres tubes sont partiellement ou complètement involués. L'expérience de SMITH dure 56 jours.

La restauration de la spermatogénèse est encore possible après l'hypophysectomie (57 jours dans un cas, grâce à l'injection de 25 à 30 mg par jour de propionate de testostérone). Des spermatozoïdes mobiles apparaissent, alors qu'au début du traitement, seules subsistaient les spermatogonies.

Enfin, les meilleurs résultats sont obtenus par l'implantation intratesticulaire de propionate de testostérone. Les doses absorbées étaient minimales 0,5 mg par jour ; l'action locale est évidente : restauration complète autour du pellet, alors que l'involution reste complète à distance.

4°) ACTION DE LA FOLLICULINE CHEZ LE MÂLE.

Les femelles de diverses espèces de singes présentent autour de la vulve et de l'anus un tissu conjonctif particulièrement sensible aux œstrogènes : c'est la « peau sexuelle ». Nous la décrirons plus loin. R. COURRIER et G. GROS l'ont observée chez le magot d'Algérie [2, 3, 17, 18]. La marge de l'anus du magot mâle d'Algérie offre normalement l'aspect banal du tissu conjonctif. L'injection de folliculine pendant 25 jours à l'impubère provoque une congestion intense. La région anale prend l'aspect d'une grosse tomate (fig. 4 et 5). Un œdème atteint le scrotum et la verge. Ainsi la folliculine réveille chez le mâle une potentialité latente de ce territoire conjonctif.

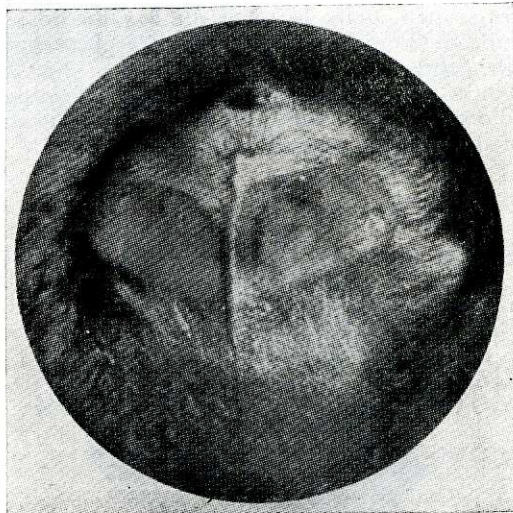


FIG. 4. — *Magot* — Mâle impubère normal. La région anale forme une petite dépression entre les deux tubérosités ischiatiques et l'appendice caudal.

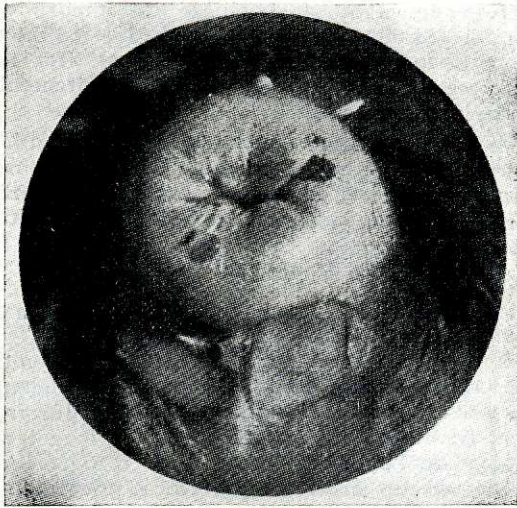


FIG. 5. — *Magot* — Mâle impubère folliculinisé.
Réaction de la marge de l'anus.

En 1935, S. ZUCKERMAN et G. Van WAGENEN [19], injectent de la folliculine à un jeune singe mâle du 6^e au 43^e jour après la naissance ; le scrotum réagit peu, mais la peau du bas du dos s'épaissit et se gonfle ; les poils deviennent proéminents, l'aspect capitonné de cette région rappelle celui d'une peau d'orange.

Chez le babouin mâle [20, 21], la région génitale répond à une dose de benzoate d'œstradiol 2,5 fois plus forte que la dose qui provoque la stimulation de la peau sexuelle de la femelle.

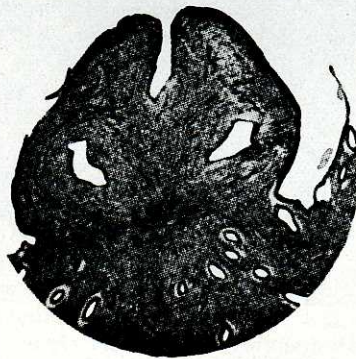


FIG. 6. — *Magot* — Mâle impubère normal. Le veru montanum contenant l'utricule prostatique qui s'ouvre dans l'urèthre (vers le haut de la microphoto).

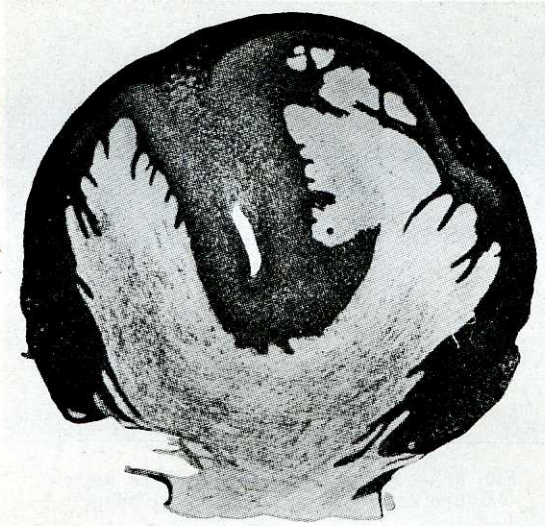


Fig. 7. — *Magot* — Mâle impubère folliculinisé (même grossissement que fig. 6). Réaction épithéliale intense au niveau du veru et de l'utricule prostatique (seule la portion inférieure de l'utricule est intéressée par la coupe).

Par contre, chez le Chimpanzé, alors que la peau sexuelle de la femelle est sensible à la folliculine [22], la région anogénitale du mâle, reste insensible quels que soient la dose d'œstrogène et l'âge de l'animal [23 à 25].

Il existe chez le mâle d'autres régions sensibles à la folliculine. C'est ainsi que R COURRIER et G. GROS [2, 3, 17, 18] ont révélé une potentialité remarquable de l'utricule prostatique. La paroi postérieure de l'urèthre prostatique présente chez le singe normal un léger renflement. C'est le *veru montanum*. Un petit cul-de-sac, l'utricule prostatique, débouche là dans l'urèthre. La folliculine provoqua une hyperplasie intense et une kératinisation de l'épithélium de la partie inférieure du cul-de-sac (fig. 6 et 7). La région profonde ne subit pas la métaplasie épidermoïde. Ces phénomènes sont la démonstration expérimentale de l'origine mullérienne de l'utricule. Vestige du canal de Muller, qui donne chez la femelle le vagin et l'utérus, il a conservé comme un récepteur femelle, sa sensibilité à la stimulation œstrogène. La partie inférieure de l'utricule serait « un vagin mâle » et la partie supérieure « un utérus femelle ». Il est curieux de voir que l'urèthre pénien a réagi d'une manière analogue. Son revêtement épithélial s'est épaissi (fig. 8 et 9).

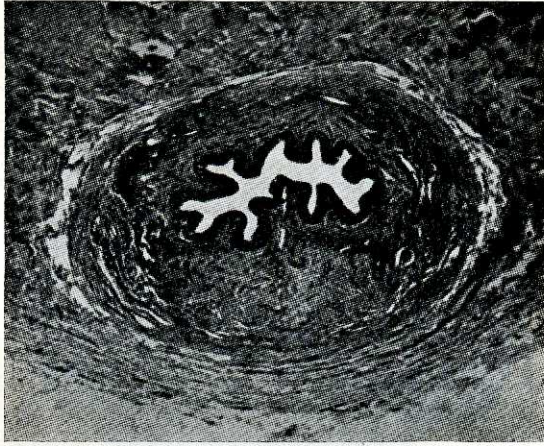


FIG. 8. — *Magot* — Mâle impubère normal.
Coupe transversale de l'urèthre pénien.

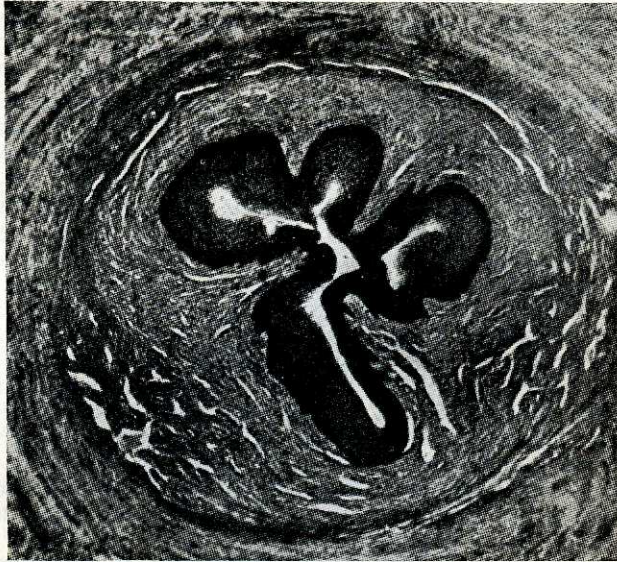


FIG. 9. — *Magot* — Mâle impubère folliculinisé. Coupe transversale
de l'urèthre pénien (même grossissement que fig. 8).

Enfin, R. COURRIER et G. GROS, ont eu la surprise de constater sous l'action de la folliculine, une hypertrophie considérable d'un récepteur mâle : la prostate. Celle-ci s'était accrue comme elle l'aurait fait sous l'incitation d'un androgène. L'examen histologique donna l'explication de ce phénomène paradoxal. Il révéla un épithélium quiescent alors que le muscle lisse et le tissu conjonctif entre les épithéliums s'étaient fortement développés (fig. 10). Cet aspect est bien différent de celui obtenu avec les androgènes. Ceux-ci stimulent surtout le tissu épithélial qui entre en intense activité sécrétoire (fig. 11).



FIG. 10. — *Magot* — Mâle impubère. Réaction du parenchyme prostatique sous l'influence de l'hormone femelle.

Des expériences du même type (injection de folliculine à des singes mâles impubères) ont été entreprises en 1935 par G. Van WAGENEN et par N. S. PARKER et S. ZUCKERMAN [26].

Une hormone exogène, introduite dans un organisme ne stimule pas seulement les effecteurs. Elle retentit sur les glandes endocrines. R. KEHL et M. RIVIÈRE [27] ont étudié récemment cet aspect important de l'action de la folliculine chez le mâle. Voici l'expérience :

Un singe mâle impubère reçoit un pellet de 20 mg de dihydrofolliculine. La peau sexuelle se développe en 5 jours ; elle reste volumineuse 9 mois après, à la date du sacrifice. La thyroïde a un aspect

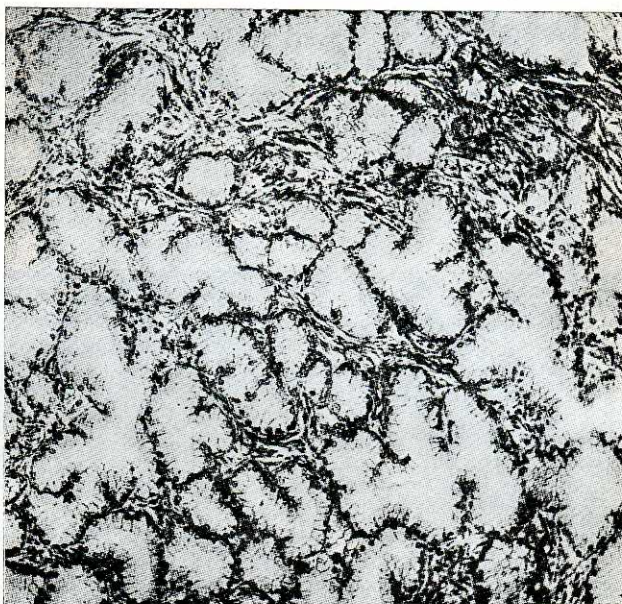


Fig. 11. — *Magot* — Mâle impubère. Réaction du parenchyme prostatique sous l'influence de l'hormone mâle.

hypofonctionnel ; la corticosurrénale présente des spongiocytes, dont les enclaves confluent comme s'il s'agissait de banales cellules adipeuses ; l'hypophyse semble beaucoup plus riche en cellules éosinophiles. De plus, les auteurs ont noté une hyperglycémie à 2 g par litre.

5°) LES PHOSPHATASES ACIDES DE LA PROSTATE.

Les expériences de R. COURRIER et G. GROS de 1934 avaient montré que la folliculine exerce sur la prostate une action différente de celle des androgènes.

Elle peut, dans le cas des phosphatases acides, exercer une action antagoniste. En 1935, W. KUTSCHER et J. WOLBERG [28] en recherchant l'origine de l'activité phosphatasique acide de l'urine découvrent que la prostate de l'homme est très riche en cet enzyme. Cette activité enzymatique est extraordinairement élevée, beaucoup plus que dans toutes les autres espèces. Les prostates du chat, du lapin, du cobaye, du rat [29] en sont très pauvres. Seule, la prostate du singe se rapproche de celle de l'homme [30]. Cette phosphatase apparaît dans le tissu prostatique du singe et de l'homme à la puberté. L'injection de testostérone au rhesus impubère, suscite une remarquable élévation de l'activité enzymatique qui rejoint celle de l'adulte. L'in-

jection d'œstrogènes n'a pas le même effet. L'enzyme est normalement excrétée à concentration assez forte. C'est une partie de la contribution de la prostate au liquide séminal. Mais sa fonction dans le sperme n'est pas connue [31].

Ce lien entre enzymes et hormones se trouve magnifiquement illustré par la belle application diagnostique et thérapeutique au carcinome métastatique de la prostate. La cellule cancéreuse de l'épithélium prostatique a conservé son pouvoir d'élaborer une forte quantité de phosphatase acide [32]. En cas de métastase, cette phosphatase passe dans le sang [33, 34]. La castration d'une part, qui supprime l'apport d'androgènes, les œstrogènes d'autre part, qui ont une action antagoniste, font le plus souvent disparaître la phosphatase acide sanguine [35]. C'est dans ces cas privilégiés, la signature de la guérison.

II. — Quelques aspects de la physiologie sexuelle de la femelle.

L'équilibre sexuel du mâle est remarquablement stable. A l'opposé, la physiologie sexuelle de la femelle est marquée, par des bouleversements cycliques. Ces bouleversements frappent l'ovaire, la peau sexuelle, le vagin, l'utérus. A époque fixe, certaines espèces de singes présentent une menstruation. Le cycle est ponctué par des règles tous les 39 jours, chez le Babouin [36], tous les 37 jours chez le Chimpanzé [37 à 42], tous les 28 jours environ chez le Magot d'Algérie, le Gibbon et le singe Rhesus.

De nombreux auteurs ont étudié les variations simultanées des glandes et des récepteurs sexuels au cours du cycle, régulier ou irrégulier.

Chez le Babouin, GILLMAN et GILBERT [36] divisent le cycle en deux phases d'après l'aspect de la peau sexuelle : congestion et décongestion. La première phase est dominée par l'hormone œstrogène. Elle est plus variable et plus facile à perturber expérimentalement que la seconde. Ce fait est attribué à une incoordination des processus responsables de l'ovulation et de la formation du corps jaune (1).

Le cycle du Gibbon est de 27,8 jours pour certains [43], 30 jours pour d'autres [44]. L'hémorragie, peu abondante, dure deux jours. La température vaginale ne varie pas au cours du cycle.

Le *Macacus rhesus* peut présenter des cycles anovulaires. On les observe dans diverses circonstances : pendant la saison chaude, de mai à octobre, chez les femelles adultes normales au moment de la puberté et de la ménopause, après la grossesse, après la lactation (2).

(1) CULINER remarque chez le Babouin aux cycles irréguliers des plaques jaunes macroscopiques dans les cellules de la thèque interne de l'ovaire. La signification physiologique de ces plaques est inconnue.

(2) On peut provoquer expérimentalement des anomalies du cycle menstruel. C'est ainsi que, chez le singe rhesus, la diathermie intravaginale raccourcit la durée du cycle. Le mécanisme de ce phénomène est inconnu [48].

C'est ainsi que chez le Chimpanzé, d'après CLARK et BIRCH [42] l'aspect de la peau sexuelle donne à penser que la quantité de progestérone secrétée est très différente selon les animaux, et chez un même animal selon les cycles. La menstruation n'est pas forcément le signe d'un ovaire au repos : on peut rencontrer à cette période, des follicules en active sécrétion.

YOUNG et YERKES [41] ont consacré en 1943, une étude très importante, à l'influence de l'âge, de la saison, de la grossesse, de la maladie et des relations sociales sur les caractères du cycle du Chimpanzé. Les auteurs distinguent 4 phases : prégonflement de la peau sexuelle à la période initiale d'inactivité folliculaire ovarienne, gonflement au moment de l'activité folliculaire, post-gonflement pendant la phase lutéinique, enfin menstruation. L'ovulation survient un jour avant la fin de la période de gonflement. La stérilité de l'adolescence est attribuée à une déficience de la fonction lutéinique plutôt qu'à une absence d'ovulation. Avec l'âge, l'hypophyse secréterait plus d'hormones gonadotropes et les récepteurs deviendraient plus sensibles. Après la grossesse, la stérilité relative est comparable à celle de l'adolescence. L'étude des cycles irréguliers montre des variations des phases de prégonflement et de gonflement mais beaucoup moins des phases de post-gonflement et de menstruation. La comparaison des cycles du Chimpanzé, du Babouin, du Rhésus et de l'Homme montre des irrégularités dans les premiers cycles chez toutes ces espèces. L'aménorrhée saisonnière se manifeste chez le Chimpanzé et le Babouin pendant l'hiver, alors qu'on la rencontre chez la jeune femme pendant l'été.

1. — L'OVAIRE.

Tous les phénomènes cycliques sont commandés par l'activité de l'ovaire. Cet organe a une double fonction : il émet, ovule par ovule, les cellules germinales qui sont venues coloniser l'épithélium germinatif pendant la vie embryonnaire ; il sécrète d'autre part des hormones qui contrôlent la vie génitale.

a) L'ovulation.

L'ovaire, à la naissance, contient un très grand nombre d'ovocytes. D'après ALLEN et CREEDICK, des ovocytes continuent de se former chez la souris adulte par la multiplication des cellules de l'ancien épithélium germinatif qui tapissent l'ovaire. Les mitoses se produiraient au moment de l'oestrus. Mais en 1951, GREEN et ZUCKERMAN [46] n'ont constaté chez le singe rhesus (*Macaca mulatta*) aucune différence entre les nombres moyens d'ovocytes présents au début, au milieu ou à la fin du cycle. Enfin, leur nombre total diminue avec l'âge.

La plupart des follicules primordiaux s'atrophient. Quelques-uns forment des follicules de De Graaf qui mûrissent et émettent un ovule.

Date de l'ovulation : Pendant longtemps, les biologistes pensèrent que l'ovulation coïncidait avec le début de la menstruation. Cette erreur est due aux observations de BISCHOFF sur la chienne : chez cet

animal, une petite hémorragie marque l'émission de l'ovule. Mais cette perte sanguinolente n'a nullement le caractère des règles.

L'étude du *Macacus rhesus* a permis de fixer la date de la ponte vers le 14^e jour du cycle. Diverses méthodes ont été mises en œuvre pour localiser ce phénomène [47] :

- palpation recto-abdominale du rhesus : l'ovaire est ainsi perçu et on peut apprécier les modifications de sa surface ;
- recherche des œufs tubaires ;
- fécondation contrôlée ;
- utilisation du test de FARRIS.

Les expériences de fécondation contrôlée ont été surtout réalisées par VAN WAGENEN.

La femelle du *Macaca mulatta* est isolée les 11^e et 12^e jours du cycle, dans la même cage qu'un mâle. C'est la période la plus favorable pour la conception. Sur 90 grossesses décrites [49], 32 p. 100 ont suivi un seul accouplement.

VAN WAGENEN a fait varier la date de la copulation. En 1945 [50], il publie des observations portant sur cinq ans. 25 animaux sont mis au mâle plus de trois fois chacun, 80 fois en tout, le 17^e jour du cycle. Au bout de quatre mois, on n'observe qu'une seule grossesse. Les 24 singes restants sont alors couverts le 11^e jour du cycle ; 7 devinrent gravides. L'animal qui présentait une grossesse après le 17^e jour, avait des cycles d'une longueur atypique.

En 1947, VAN WAGENEN [51] publie de nouveaux résultats : il constate 4,6 p. 100 de grossesses chez 22 femelles de *Macacus rhesus* accouplées le 6^e jour du cycle : ces animaux ont donc présenté des ovulations précoces.

Signalons enfin que 2 p. 100 seulement des singes de la colonie d'Hartman [52] ont ovulé en dehors du 8^e au 16^e jour du cycle.

En conclusion, la copulation le 17^e jour est trop tardive, et le 6^e jour trop précoce. La période du 11^e au 13^e jour est la plus favorable chez les animaux dont le cycle est régulièrement de 28 jours.

Pour l'interprétation de ces résultats, il est important de noter que la fécondation n'a pas forcément lieu le jour du coït. En effet, l'ovule d'une part, les spermatozoïdes surtout, sont capables de survivre dans les organes génitaux de la femelle.

Une méthode nouvelle pour détecter la ponte a été décrite récemment par FARRIS. Les urines de Primates émises au moment de l'ovulation, sont recueillies. Injectées par voie sous-cutanée à des rates impubères, elles provoquent l'hyperémie de leurs ovaires. Pour FARRIS [53] ce test est valable ; chez 7 singes, où il fut positif, la laparotomie confirma l'émission de l'ovule ; chez 4 autres où il fut négatif, la laparotomie ou la palpation recto-abdominale montrèrent l'absence de ponte. La méthode de FARRIS a été utilisée avec succès chez la femme.

La ressemblance entre le cycle du Rhesus et celui de la femme permet de déterminer par analogie, la période pendant laquelle la conception est improbable chez la femme (« safe period » des Anglo-Saxons).

Déterminisme de l'ovulation. — Les hormones gonadotropes hypophysaires contrôlent l'ovulation.

D'après les travaux effectués sur de nombreuses espèces animales, on peut dire que trois hormones hypophysaires : gonadotrophine A (F.S.H.), B (L.H.) et prolactine assurent la vie de l'ovaire. F.S.H. stimule la croissance du follicule. L'action conjuguée de F.H.S. et de L.H. déclenche la ponte alors que la prolactine en synergie avec L.H. entretient le corps jaune.

Pour HARTMAN, il est impossible de prédire quel effet aura une gonadotrophine sur l'ovaire de singe adulte. C'est ainsi que le sérum de jument gravide (P.M.S.) provoqua l'ovulation de trois animaux, la superovulation de dix autres et n'eut aucun effet sur les cinq derniers. F.S.H. donne des résultats du même ordre [55].

R. COURRIER, R. KEHL et R. RAYNAUD [54] rapportent des résultats encourageants. Ils déclenchent au moyen d'extraits hypophysaires une maturation folliculaire et une puberté précoce chez une jeune guenon de deux ans. Mais en poursuivant le traitement, ils observent une disparition des signes d'activité de l'ovaire dont les follicules subissent une dégénérescence kystique.

R. COURRIER et C. GROS [3] ont d'autre part, provoqué le rut chez la femelle impubère du magot avec des extraits d'urines concentrés de femme gravide.

PFEIFFER [56] rapporte en 1950 une expérience intéressante : il déclenche l'ovulation chez le singe pendant le cycle d'été anovulaire, par l'administration de progestérone. La production de progestérone par le follicule préovulatoire des Mammifères suggérait l'idée que cette hormone pouvait jouer un rôle dans l'ovulation. 6 singes rhésus adultes en reçoivent 0,5 mg par jour pendant 3 à 6 jours, du 10^e au 16^e jour d'un cycle anovulaire d'été. Une laparotomie révéla deux jours après la dernière injection, des follicules rompus avec formation de corps jaune.

Telles sont les expériences qui montrent un contrôle hormonal de l'ovaire.

Le système nerveux intervient-il dans le déterminisme de la ponte ?

Les irrégularités des cycles d'été donnaient à penser que des influences extérieures pouvaient modifier le cycle hypophysio-gonadique [58].

La section de la moelle épinière et de divers nerfs périphériques [57], précipite l'hémorragie menstruelle. En 1940, C. Mc. C. BROOKS [59] rapporte les résultats suivants : dans un cas de section de la tige pituitaire, le cycle d'un singe fut interrompu pendant 6 mois. La peau sexuelle resta incolore. Dans un autre cas, l'interruption dura 3 mois, puis un petit saignement apparut. A l'autopsie on vit un corps jaune cicatriciel qui semblait post opératoire.

A l'opposé citons d'autres expériences qui dénie au système nerveux un rôle dans l'évolution du cycle. L'ablation bilatérale des ganglions stellaires [59] qui prive l'hypophyse d'une partie importante de son innervation, est inefficace. Des lésions dans la région du chiasma optique et du tuber, ne modifient pas la régularité de l'ovulation et des cycles menstruels alors qu'elles provoquent un diabète insipide et un léger degré d'obésité chez la *Macaca mulatta*.

b) *Les sécrétions ovariennes.*

Nous ne décrivons pas la structure de l'ovaire des Primates : nous renvoyons le lecteur au bel article de R. COURRIER paru en 1939 dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale [47].

Depuis cette date, les biologistes ont porté leur attention sur le corps jaune beaucoup plus que sur la croissance folliculaire.

En 1945, G. W. CORNER [60] examine 107 corps jaunes de *Macacus rhesus*. Voici les résultats de cette importante étude :

Avant la rupture du follicule mûr, les cellules de la granulosa s'étièrent en forme de fuseau avec une tendance à l'alignement radial. Deux jours après l'ovulation, les vaisseaux commencent à envahir cette granulosa. Ils atteignent la partie interne de la paroi lutéinique le 4^e jour qui suit la ponte. Au 6^e jour, des canaux veineux se développent. L'organisation du corps jaune est achevée entre le 7^e et le 9^e jour. Alors apparaît, dans la cavité de l'ancien follicule, du tissu conjonctif. En l'absence de grossesse, les premiers signes de dégénérescence surviennent 15 jours après l'ovulation c'est-à-dire le 26^e jour du cycle. Avant le début de la menstruation, la dégénérescence se manifeste par une intense vacuolisation lipidique. Le 28^e jour, quand commencent les règles, on voit une fragmentation et une pycnose nucléaires ; quelques cellules se lysent ; d'autres ont un volume cytoplasmique diminué. On ne peut distinguer un corps jaune cyclique d'un corps jaune de grossesse jusqu'au 13^e jour après l'ovulation (date du début de la dégénérescence du corps jaune cyclique). Les cellules de la thèque interne conservent leur aspect après la ponte. On les reconnaît très difficilement entre le 4^e et le 6^e jour après l'ovulation. Elles sont plus visibles ensuite. Il n'y a pas d'hémorragie ovarienne au moment de la menstruation. ROSSMAN [61] a décrit à la période des règles, un pigment brun dans le corps jaune en régression du singe. Ce pigment est distinct des caroténoïdes ; il est insoluble dans les solvants des graisses, et colorable par le Soudan. Il s'accumule au cours de la régression et il peut être un moyen commode d'apprécier l'âge de la glande lutéinique.

L'ovaire dont nous venons de décrire les modifications périodiques (1) sécrète deux hormones, la folliculine et la progestérone.

Chez la femme, la folliculinémie est très basse pendant la menstruation. Puis elle s'élève et présente un maximum dans la semaine qui précède les règles.

La folliculinurie offre deux sommets au moment de l'ovulation et avant la menstruation.

Les variations du taux de la sécrétion de progestérone furent longtemps difficiles à évaluer. Mais en 1949, HOOKER et FORBES [63] ont mis au point une technique de dosage extrêmement sensible : ils injectent la progestérone dans la lumière utérine de souris castrées et cette méthode qui met en œuvre l'action locale de l'hormone au contact du récepteur utérin, permettrait de déceler 0,0002 gamma de

et examine
la réaction
des noyaux
du chorion

(1) Signalons encore à ce sujet l'étude d'autogreffes d'ovaires dans l'œil du singe par MANDL et ZUCKERMAN [62].

progestérone. Elle peut être appliquée à la mesure du taux de progestérone du sérum sanguin [64].

FORBES, HOOKER et PFEIFFER [65] reprennent avec cette méthode, le travail préliminaire de DE ALLENDE [66] et constatent que le taux de progestérone libre du sang, chez le singe, est bas pendant et après la menstruation. Il s'élève peu avant le milieu du cycle, s'abaisse, puis s'élève à nouveau au cours de la deuxième moitié.

F. E. BRYANS [67] fait les mêmes observations. Il pense que la progestérone apparue dans la période préovulatoire du cycle est d'origine ovarienne. Il explique difficilement la chute transitoire observée dans la seconde partie : elle survient au moment où les cellules de la granulosa du follicule rompu se multiplient ; or, on sait qu'il existe un balancement entre la multiplication et la sécrétion cellulaires.

La chute du taux de la progestérone plasmatique immédiatement avant la menstruation, est importante à noter ; nous verrons qu'elle pourrait jouer un rôle dans le déterminisme physiologique des règles.

Signalons enfin que des androgènes ont été décelés dans les urines de la femelle adulte normale du chimpanzé [185].

2. — LA PEAU SEXUELLE.

Chez certaines espèces de singes, les femelles présentent des modifications périodiques des régions génitales externes. Les téguments qui entourent la vulve et l'anus subissent un œdème considérable, à certaines époques. Ces phénomènes furent étudiés par CUVIER, DARWIN, GEOFROY ST HILAIRE. En 1891, LANGLEY et SHERRINGTON dénomment ce territoire génital particulier « Peau sexuelle ». Comme la crête du coq, cette « peau » est le témoin visible extérieur des modifications hormonales sexuelles du milieu intérieur.

a) Action des œstrogènes.

Chez le magot d'Algérie, R. COURRIER et C. GROS [2] ont vu la peau sexuelle disparaître après ovariectomie et apparaître chez la femelle castrée ou chez la femelle impubère, après l'injection de folliculine (fig. 12 et 13).

En 1935, BACHMAN, COLLIP et SELYE [68], injectent à des *Macacus rhesus* 200 gamma d'œstriol, 3 fois par jour puis 500 gamma par jour pendant 12 à 110 jours. Dans les premières 24 heures, les auteurs constatent un œdème de l'anus et de la base de la queue. La peau de la région génitale rougit et se gonfle en deux jours. Après 8 à 10 jours, le gonflement s'étend sur une grande surface, il atteint la région pubienne, le périnée et le premier tiers de la queue. ENGLE et CRAFTS [69] ont même pu provoquer un œdème généralisé de la peau de tout le corps chez le *Rhésus* adulte castré, soumis à 200 gamma de stilbestrol.

Les œstrogènes suscitent une réaction du tissu conjonctif. OGSTON, PHILPOT et ZUCKERMAN [70], administrent 100 gamma par jour de folliculine à des singes femelles (*Macacus nemestria*, *Macaca mulatta*).



FIG. 12. — *Magot* — Femelle impubère normale. Région périnéale.



FIG. 13. — *Magot* — Femelle impubère folliculinisée. Région périnéale après l'action folliculinique. Réactions des régions vulvaire et anale.

Après quelques jours la peau sexuelle est enlevée. Des mucoprotéines et une forte quantité de chlorures libres apparaissent dans les exsudats des tissus gonflés.

Une méthode pour apprécier les changements de couleur de la peau sexuelle du rhésus, sous l'action des œstrogènes, a été décrite récemment [71].

b) *Action de la progestérone et de la testostérone.*

Une combinaison d'œstrogène et de progestérone provoque chez le Chimpanzé castré une meilleure réponse de la peau sexuelle que

l'œstrogène seul. Il y a donc une synergie entre les deux hormones. La progestérone donnée à doses fortes exerce au contraire un antagonisme sur l'œstrogène, mais cet antagonisme serait transitoire : si l'administration des deux hormones est poursuivie, la peau sexuelle « échapperait » et elle se développerait comme si l'œstrogène était seul à agir [72]. La progestérone est facilement antagoniste de la folliculine sur la peau sexuelle du magot d'Algérie [2].

Chez le singe Rhesus, HARTMAN et SPEERT [73] ont vu que la sensibilisation par la folliculine est indispensable à l'action de la progestérone.

Le propionate de testostérone [74] administré à des Babouins mâles et femelles castrés, provoque une turgescence de la peau sexuelle dans les premières semaines, suivie d'une régression. Les œstrogènes sont incapables alors de susciter un nouveau gonflement. A ce point de vue les mâles sont plus réfractaires que les femelles.

3. — Le VAGIN.

Chez le *Macacus rhesus*, l'épithélium vaginal prolifère après la menstruation. Au milieu du cycle, il est très épais. Il est alors constitué par 3 assises cellulaires semblables à celles décrites par DIERKS chez la femme : zone basale de prolifération, zone intraépithéliale de kératinisation et zone superficielle de cellules vacuolisées chargées en glycogène. Cette couche superficielle desquamé après l'ovulation.

En 1945, DE ALLENDE, SHORR et HARTMAN [75] ont publié une étude comparative, bien illustrée, du cycle du frottis vaginal chez le Rhesus et la femme, avec une classification des types cellulaires.

4. — L'UTÉRUS.

L'utérus est le siège de modifications périodiques. Il est en remaniement incessant tout au long de la vie sexuelle du Primate.

Les contractions utérines du début du cycle sont puissantes et rapprochées. Elles sont dues aux œstrogènes. Après l'ovulation, la contractilité du myomètre diminue [76]. Les trompes se contractent faiblement et à intervalles éloignés pendant l'ancœstrus et le diœstrus. Les contractions si fortes de l'isthme tubaire, présentes au cours de l'œstrus, disparaissent alors presque complètement [77, 78].

BARTELMEZ, CORNER et HARTMAN [79] divisent le cycle du Rhesus en plusieurs phases. La phase folliculaire commence avec le début de l'activité sexuelle, après les règles et se termine au moment où le corps jaune se vascularise. Elle est marquée par une réorganisation des deux tiers superficiels de l'endomètre. L'activité mitotique est importante. Les cellules épithéliales sont chargées en glycogène et en mucus. La phase lutéinique est caractérisée par une sécrétion accrue, retenue dans les glandes, par l'accumulation d'œdème et par la réduction graduelle du nombre des mitoses. La phase ischémique marque une régression évidente. Elle est suivie de l'extravasation sanguine et du saignement de la phase menstruelle. Une dernière phase brève, de réparation suit les règles.

Les modifications de hauteur des cellules épithéliales du canal cervical et des glandes cervicales du singe, peuvent être un indice des variations hormonales du cycle. Les hauteurs les plus grandes se rencontrent les 3^e, 13-14^e et 22^e jours du cycle [80]. C'est à ces dates que chez la femme, MARKEE et BERG ont trouvé les taux les plus élevés d'œstrogène sanguin.

La teneur en eau de l'utérus présente elle aussi des variations. Elle est très forte pendant la période de prolifération épithéliale. La menstruation est associée à une déshydratation locale [81].

Le glycogène utérin à son tour varie au cours du cycle. Pendant la phase lutéinique jusqu'à la phase prémenstruelle, l'endomètre en est riche. Une chute marquée survient immédiatement avant les règles, quand disparaît la progestérone. On n'en rencontre plus au cours de la menstruation et de la maturation folliculaire. Il est plus abondant dans l'épithélium du corps utérin. La muqueuse du cervix et de l'isthme n'en renferme pas [81]. C'est la progestérone qui en provoque la plus forte accumulation chez le singe [82, 83]. Cependant, l'administration prolongée d'œstrogène entraîne un dépôt de ce polysaccharide dans la muqueuse du corps [84]. Le myomètre en contient 1 p. 100 de son poids net, pendant la phase folliculaire quand ses contractions sont fréquentes. A la période lutéinique, le myomètre entre en repos et sa teneur en glycogène augmente [81].

Il est curieux de constater que le glycogène utérin est sous la dépendance surtout de la progestérone, alors que dans le vagin il apparaît sous l'action de la folliculine.

Les faits que nous venons de rapporter montrent que l'utérus est contrôlé par les hormones ovariennes.

Voici quelques expériences où les réactions utérines aux stéroïdes sexuels sont étudiées.

Chez le singe, traité par les œstrogènes seuls, la phosphatase alcaline apparaît dans les glandes de l'endomètre et à la surface de l'épithélium de revêtement. Quand la progestérone est injectée après la folliculine, l'activité phosphatasique est considérablement réduite, à la surface de l'épithélium et dans la zone superficielle de l'endomètre ; la zone profonde n'est pas touchée [85].

La progestérone n'a pas d'action sur les noyaux des cellules du stroma de l'endomètre. Les œstrogènes provoquent une hypertrophie nucléaire. L'association des deux hormones entraîne l'hypertrophie du noyau et une modification de l'aspect de la chromatine qu'il contient chez le singe [86].

GREEP et FEVOLD, HISAW et GREEP, ENGLE et SMITH observent une synergie entre les deux hormones ovariennes pour assurer le développement utérin [87].

L'étude des rapports d'antagonisme de la folliculine sur la progestérone est riche d'enseignements. R. COURRIER compare les résultats obtenus chez le singe et chez la lapine. La folliculine neutralise aisément l'action de la progestérone sur la muqueuse utérine de la lapine. La progestérone agit encore sur l'endomètre du singe en présence d'une forte quantité d'œstrogène. « Chez la lapine, écrit

R. COURRIER [87], la progestérone sur la muqueuse utérine, est dominée par un rapport $\frac{F}{P} = \frac{1}{45}$. Mais la suprématie change de camp chez le Magot d'Algérie. Elle appartient à la progestérone, puisqu'avec le rapport $\frac{F}{P} = 1/6$ la folliculine reste inefficace sur la peau sexuelle, alors que la progestérone agit fort bien sur l'endomètre ». Ces différences d'espèce entre les rongeurs et les primates soulignent la nécessité d'expérimenter sur le singe : seules de telles recherches permettent des applications cliniques valables.

Le propionate de testostérone a une action progestative faible [88] ou nulle [89, 90] sur l'endomètre du Rhesus castré. 1 mg de progestérone par jour provoque une réaction progestative et moins de la moitié de la dose suffit en synergie avec un œstrogène. Par contre, 10 ou 25 mg de propionate de testostérone, seuls ou en association avec un œstrogène, n'ont aucune action notable sur l'endomètre.

5. — LA MENSTRUATION.

a) *Faits et hypothèses.*

La menstruation pose aux biologistes une énigme qu'ils n'ont pas encore entièrement déchiffrée.

On peut avec BORY et PARDON [91], définir les règles comme une perte sanglante utérine, associée à une nécrose de la muqueuse endométriale.

Rappelons que cette muqueuse est formée d'une couche superficielle fonctionnelle, siège des bouleversements cycliques, et d'une couche profonde, basale. Celle-ci régénère la muqueuse desquamée.

Les vaisseaux de la couche profonde sont des artères basales privées de fibres élastiques. Les artères de la couche superficielle, spiralées, se développent au cours du cycle, surtout après l'ovulation. Elles sont contrôlées par les hormones ovariennes. Elles joueraient un rôle important dans le mécanisme de la menstruation [92 à 96].

MARKEE a étudié les modifications vasculaires rythmiques de l'utérus, soit par l'examen direct, soit par la méthode de la greffe intra oculaire de lambeaux de l'endomètre. Cet auteur a vu une onde de vasoconstriction cheminer toutes les 60 à 80 secondes, des trompes vers le cervix, suivie d'une onde de vasodilatation, parcourant l'utérus en sens inverse. Ce phénomène vasculaire est indépendant des contractions rythmiques du myomètre [97].

Les étapes suivantes marquent le déroulement de la menstruation : la muqueuse s'amincit à la suite de l'importante perte d'eau qu'elle subit. Les vaisseaux spiralés resserrent leurs spirales. On observe en même temps une vasodilatation. Des leucocytes envahissent les tissus sous-épithéliaux qui se gonflent d'œdème. Une nécrose locale, associée à une vasoconstriction des vaisseaux de l'endomètre, précède la formation d'hématomes sous-épithéliaux. L'extravasation des éléments figurés du sang dans la zone ischémisée distend puis rompt l'épithélium ; c'est l'hémorragie, qui dure une heure et demie. Dix heures

après, la muqueuse nécrosée desquame. Ces phénomènes se déroulent tour à tour dans le territoire de chaque artériole [98]. Une longue discussion se poursuit encore sur le rôle des artères spiralées. Leurs modifications anatomiques et physiologiques ont été longtemps considérées comme des facteurs déterminants des règles chez les primates.

KAISER en 1947 [99] a rencontré de telles artères dans l'endomètre de nombreuses espèces à menstruations : *Macaca mulatta*, Babouin (*Papio porcarius*), Chimpanzé, Gibbons (*Hylobates lar*). Mais, un peu plus tard, le même auteur [100] constate chez une autre espèce à menstruation, l'espèce *Cebus* (*Ateles Geoffroyi* et *Aloutta paliata*) l'absence d'artères spiralées. Il faut donc modifier l'hypothèse selon laquelle ces artères sont responsables des règles. Chez les *Cebus*, le saignement est si léger qu'il est seulement visible sur frottis vaginaux, au microscope. C'est pourquoi l'auteur pense que les artérioles spiralées règlent seulement le volume de l'hémorragie et l'importance de la perte de tissu, mais ne président pas à l'établissement du processus menstruel.

KAISER s'interroge sur la signification physiologique des règles. Pour lui, elles sont un processus pour éliminer les débris utérins après la disparition du support hormonal de la croissance et de l'activité de l'endomètre. Il est curieux de constater que les 2/3 superficiels de la muqueuse utérine du Rhesus sont privés de lymphatiques [101]. L'absence de drainage lymphatique justifierait pour KAISER le procédé plus brutal de l'élimination sanglante [100].

Le même auteur, en 1948 [102], injecte à des singes Rhesus des doses massives d'œstrogène. Il provoque une métaplasie squameuse de l'épithélium de l'endocervix mais pas d'hyperplasie kystique de l'endomètre. Il constate un excellent développement prolifératif du stroma et des glandes. Mais les artères spiralées restent rudimentaires. Une menstruation survient après l'arrêt du traitement, malgré l'absence de stimulation de ces artères chez le rhesus.

PHELPS [103] pratique des greffes intra oculaires de fragments d'endomètre, chez le singe rhesus castré ; il constate des modifications des artères spiralées sous l'action des hormones sexuelles. La progestérone en synergie avec la folliculine, reproduit les aspects rencontrés au cours du cycle. La progestérone seule provoque un type spécifique de développement vasculaire alors que l'œstrogène seul reproduit l'image des artères du cycle anovulaire. L'auteur conclut à une influence physiologique de la progestérone sur les vaisseaux de l'endomètre, en rapport avec la nidation.

SCHLEGEL [104] attribue l'ischémie responsable de la nécrose et de la desquamation utérines à un autre phénomène vasculaire : la formation de shunts artériaux veineux. Il a décrit ce phénomène chez la femme d'abord [105], puis en 1949 chez le singe Rhesus. Pour mettre en évidence ces shunts chez le singe, il fait une injection intraveineuse d'une solution saturée d'une substance fluorescente, la thioflavine S et colore ainsi électivement les vaisseaux [104].

O. SMITH et G. SMITH [106] constatent en 1945, que le liquide menstruel contient un enzyme fibrinolytique et une toxine. Ils retrouvent ces deux substances dans le sang veineux pendant les

règles et dans la période qui les précède immédiatement. La toxine est de même nature que la nécrosine de MENKIN [107]. C'est le produit retrouvé à la suite de toute injure cellulaire. Pour G. SMITH [108] la régression de l'endomètre sécrétoire est accompagnée de changements métaboliques à l'origine de la toxine. Celle-ci serait la cause immédiate des règles en attaquant les vaisseaux [109]. On rencontrerait cette toxine dans la toxémie gravidique. Il y aurait une toxémie de la menstruation que SMITH rapproche du shock. Le problème se pose de savoir si la toxine provient de la nécrose ou si elle la provoque.

La toxicité du liquide menstruel avait été observée il y a 28 ans déjà par MACHT et LUBIN [110]. Ces auteurs avaient constaté que le sang des règles inhibe la croissance de la racine d'une plante : *Lupinus albinus*. En 1949, MACHT [111] étudie sur le même test végétal, l'action toxique des diverses substances décrites dans les menstrues : choline, thyroxine, ferments, diméthylamine, arsenic, histamine, acide ascorbique, nécrosine. Aucune d'elles n'inhibe la croissance de la racine du *Lupinus albinus*.

Au sujet de la nature du liquide menstruel, CHAMPY, FIEHRER et DEMAY [112] constatent que la thrombine ajoutée à ce liquide, ne provoque pas sa coagulation. Ils observent d'autre part, la formation de fibrine intra-utérine, au moment de la menstruation et ils concluent : « Le sang des règles n'est qu'une variété de sérum renfermant des globules. Les règles sont en définitive, un exemple physiologique de purpura utérin fluxionnaire anhémothopathique où le rôle du système vasomoteur serait primordial ».

b) *La menstruation expérimentale.*

Une section de la moelle épinière du singe provoque une hémorragie utérine dans les 2 à 9 jours qui suivent l'intervention [116 à 118]. Ce phénomène serait lié aux modifications vasculaires locales. Chez les mêmes animaux il n'y a pas d'hémorragie dans les greffes oculaires d'endomètre.

Ces expériences sont les seules à notre connaissance où le système nerveux soit invoqué. Toutes les autres étudient l'action d'une rupture de l'équilibre endocrinien [145].

L'action des œstrogènes. — La découverte des cycles anovulaires du singe a fait jouer un rôle essentiel aux fluctuations des œstrogènes dans le phénomène de la menstruation et a dénié toute participation de la progestérone.

On savait depuis ALLEN, qu'une hémorragie utérine survient chez le singe peu après la castration. En 1927 [113], ALLEN montrait qu'une série d'injections d'œstrogène est suivie chez le *Macaca mulatta* castré d'une hémorragie dans les 7 à 9 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Ces deux observations sont à l'origine de la théorie de la « menstruation par privation d'œstrogène ». Elle fut confirmée par les travaux de nombreux auteurs [114, 115].

Cependant, Van WAGENEN et ABERLE [119] d'une part, ZUCKERMAN [115] d'autre part, constataient qu'il n'y a pas hémorragie utérine

après ovariectomie chez le singe, si l'opération est pratiquée au début du cycle.

Enfin, ZUCKERMAN [120] et KROHN [121], soumettent des singes castrés à un traitement continu de faibles quantités d'œstrogène et voient apparaître tous les 40 à 42 jours des hémorragies. Ces fluctuations périodiques dans la réponse de l'utérus (1) à un traitement constant d'œstrogène, sont à rapprocher des variations de sensibilité du vagin chez des rats castrés soumis à une administration continue d'œstrogène [122 à 125]. BOURNE et ZUCKERMAN [124] ont observé en même temps, chez le rat des variations cycliques dans la dimension des cellules du cortex surrénal. Ces variations surviennent aussi chez l'animal hypophysectomisé. ZUCKERMAN a tenté de vérifier l'hypothèse d'une intervention de la surrénale dans le déclenchement périodique des règles chez les singes castrés soumis à un traitement continu de faibles doses d'œstrogène. Mais la surrénalectomie des singes entraîna une si forte mortalité qu'elle n'a pas permis à l'auteur de poursuivre l'expérience.

A ces résultats obtenus avec de faibles doses d'œstrogène, on peut opposer l'action des fortes doses : des singes rhesus castrés, soumis à un traitement quotidien de fortes quantités de folliculine, ne saignent pas, même si ce traitement est poursuivi pendant plusieurs années [115].

Le singe qui a conservé ses ovaires, peut voir son cycle menstruel perturbé par l'injection d'œstrogène : les règles sont retardées indéfiniment si le moment du cycle où le traitement est institué, est bien choisi [128].

L'action de la progestérone. — La progestérone injectée au castrat immédiatement après un traitement folliculinique, s'oppose à l'hémorragie utérine par privation d'œstrogène [90]. La dose minima nécessaire est de 1/2 mg par jour, chez le singe rhesus pour CORNER [129] et de 1 mg par jour pour HISAW et GREEP [130]. Cet antagonisme peut s'exercer sans transformer en même temps l'endomètre de type folliculinique en muqueuse sécrétante [131]. Le flux cataménial ainsi retardé, survient peu après l'arrêt de la progestérone. Mais si dans une troisième partie du traitement, on injecte une dose suffisante de folliculine, l'écoulement est inhibé. R. COURRIER a réalisé cette expérience chez le Magot d'Algérie.

L'hormone lutéinique agit dans d'autres circonstances. C'est ainsi qu'on a pu déclencher une hémorragie par privation de progestérone malgré la poursuite d'un traitement œstrogène. Des singes castrés qui reçoivent un traitement continu de 1000 unités internationales d'œstradiol (8,33 γ), saignent 5 à 10 jours après l'injection de 1 mg de progestérone [111]. Ces résultats peuvent sembler en contradiction avec les observations de R. COURRIER. Mais il faut en réalité, prendre garde aux quantités d'hormones mises en jeu.

(1) GILBERT et GILLMAN [127] observent des variations dans la peau sexuelle du Babouin soumis à une stimulation œstrogénique constante. Ils ne rendent pas la surrénale responsable de ces fluctuations. Pour eux, la quantité d'œstrogène nécessaire au maintien d'une peau gonflée serait supérieure à celle qui la fait gonfler, d'où le rythme.

On considère généralement que l'hémorragie par suppression de progestérone est plus précoce que celle observée après la suppression d'œstrogène. L'effondrement du taux de l'hormone lutéinique dû à la régression du corps jaune, associé à celui de la folliculine, déclencherait physiologiquement la menstruation au cours du cycle normal.

La sensibilisation préalable par les œstrogènes avait longtemps paru indispensable. Mais HARTMAN et SPEERT [133] puis ECKSTEIN [134] montrent que, chez le singe castré, une menstruation suit l'arrêt d'un traitement à doses élevées de progestérone seule.

Chez l'animal normal, l'administration précoce d'hormone lutéinique dans la première partie du cycle provoque les règles. L'expérience a été réalisée chez le Babouin par GILLMAN [135] et chez le Rhesus par KROHN [136]. KROHN institue le traitement dès le début des règles ou immédiatement après leur fin. L'hémorragie apparaît 3 à 6 jours après l'arrêt des injections. Il suffit d'administrer 5 mg par jour de progestérone pendant 3 à 4 jours. En même temps, la peau sexuelle gonflée perd son œdème. Ce phénomène est la preuve d'une action antagoniste sur la folliculine endogène. Chez l'animal normal on peut, avec cette méthode, déclencher des règles à répétition : KROHN a ainsi provoqué 27 hémorragies en 328 jours. Enfin, la progestérone fait réapparaître les menstruations chez le singe aménorrhéique. Celles-ci sont suivies de cycles normaux.

Comme la progestérone, l'acétate de désoxycorticostérone et le propionate de testostérone, provoquent des hémorragies à répétition chez l'animal qui a conservé ses ovaires. Il faut 40 à 50 mg d'acétate de désoxycorticostérone ou 100 mg d'androgène c'est-à-dire plus que les 15 à 20 mg de progestérone, dans les mêmes circonstances expérimentales [137].

L'action de la testostérone. — La testostérone intervient comme la progestérone dans le déclenchement des menstruations expérimentales.

Nous venons de voir qu'administrée au début du cycle, elle précipite les règles, chez le singe intact [137].

Au contraire, l'injection d'androgène dans la deuxième partie du cycle inhibe l'apparition rythmique de la menstruation [89, 138]. Les androgènes s'opposent aussi à l'hémorragie qui suit la castration [89]. Ils s'opposent enfin aux règles par privations d'œstrogène chez le singe castré [89, 90, 141, 142]. DUNCAN, ALLEN, et HAMILTON [139] constatent qu'une dose minima quotidienne de 1 mg de propionate de testostérone est nécessaire pour retarder la menstruation du *Macaca mulatta* castré soumis à 50 γ par jour de folliculine pendant 8 jours. L'intervalle entre l'arrêt du traitement androgène et l'apparition du saignement, est de 7 à 9 jours. Il est donc plus long qu'après la progestérone.

Comparant l'action des androgènes et de la progestérone sur la menstruation du *Macaca mulatta* castré, ou impubère intact, HISAW [88] aboutit aux importantes conclusions suivantes :

Comme la progestérone, le propionate de testostérone à doses adéquates, inhibe l'hémorragie par privation d'œstrogène, précipite l'hémorragie en présence d'un traitement continu d'œstrogène, s'oppose à l'hypertrophie du cervix et à la métaplasie des glandes cervicales, diminue la kératinisation de la muqueuse vaginale et l'œdème de la peau sexuelle.

L'auteur a établi une comparaison quantitative entre les deux hormones. Pour inhiber pendant 20 jours ou davantage, l'hémorragie par privation d'œstrogène, 1 mg de progestérone par jour est équivalent à 2 mg de propionate de testostérone par jour. Pour précipiter une hémorragie en présence de 1000 unités internationales d'œstrogène par jour, une seule injection de 1 mg de progestérone est aussi efficace que 9 mg de propionate de testostérone par jour injectés pendant 5 jours. Rappelons que pour produire un développement progestatif de l'endomètre, 1 mg de progestérone par jour suffit (ou moins si la progestérone est associée à l'œstrogène [140], alors que 10 mg de propionate de testostérone seul ou en combinaison avec un œstrogène, ne provoque pas de modifications histologiques notables de l'endomètre [89, 90].

L'action de l'acétate de désoxycorticostérone. — Nous avons vu que l'acétate de désoxycorticostérone est capable, comme la progestérone et la testostérone, de déclencher des hémorragies à répétition chez le singe intact [137]. L'acétate de désoxycorticostérone à fortes doses, peut aussi inhiber l'hémorragie due à la privation d'œstrogène chez le singe castré [141]. Les extraits corticaux du commerce n'ont pas la même action [143].

Une tentative de synthèse. — ZUCKERMAN dans une importante revue générale de 1951, discute le rôle des hormones dans l'hémorragie utérine. Il constate qu'à l'exception des glucocorticoïdes, tous les stéroïdes à action physiologique peuvent inhiber l'hémorragie utérine du singe normal ou la provoquer chez le castrat. Au cours de cette discussion il souligne les différences dans le mode d'action de ces hormones variées : différence dans la durée de l'hémorragie, dans le temps de latence avant leur apparition, dans l'aspect de la muqueuse qui desquame. Le même processus physiologique est-il en cause dans tous les cas ? L'auteur n'attribue pas une importance trop grande à la notion de dose ni de temps de latence. En effet, il retrouve les mêmes variations entre composés œstrogéniques naturels et synthétiques qui sont pourtant doués des mêmes qualités physiologiques.

ZUCKERMAN conclut que l'hémorragie utérine est un phénomène non spécifique, qui survient lorsque disparaît brusquement une substance d'action anabolique ou stabilisante sur l'endomètre. Il n'exclut pas l'intervention de médiateurs chimiques sur les vaisseaux.

Cette tentative de synthèse de ZUCKERMAN a le mérite de rassembler la presque totalité des faits connus.

Mais comment faire entrer dans le cadre de cette synthèse, les expériences de R. COURRIER sur la lapine : R. COURRIER déclenche

par des injections de folliculine, des processus apoplectiques violents dans un utérus soumis déjà à l'influence du corps jaune.

Nous avons pu, nous même, provoquer la même réaction apoplectique dans l'utérus du cobaye castré, en injectant de l'œstradiol seul à fortes doses [228]. Dans ces exemples, une privation d'hormone n'est pas en cause.

Empruntons, pour conclure, deux phrases à R. COURRIER [47] : « Il est difficile de saisir la liaison entre la privation endocrinienne et les processus vasculaires. Et bien que la théorie de la privation d'hormone repose sur des arguments de grande valeur, on peut se demander si elle suffit à elle seule à expliquer l'ensemble des processus hémorragiques ».

L'action de la prostigmine. — Cette revue générale de l'action des hormones sexuelles sur la menstruation expérimentale, permet de mieux comprendre les problèmes particuliers posés par la prostigmine.

En 1940, S. SOSKIN, H. WACHTEL et O. HECHTER [146], décrivent une nouvelle méthode pour diagnostiquer la grossesse : ils injectent de 0,5 à 1 mg de méthylsulfate de prostigmine en solution à 1/2000 une fois par jour pendant 3 jours aux femmes qui présentent un retard de règles. Si ce traitement n'est pas suivi d'une menstruation, la femme est présumée enceinte. Ainsi la prostigmine provoquerait l'apparition des règles en l'absence de grossesse. De très nombreuses publications cliniques l'attestent (voir bibliographie dans l'article de I. H. KAISER [147]). Pour SOSKIN, WACHTEL et HECHTER, les œstrogènes feraient apparaître de l'acétylcholine dans l'utérus ; celle-ci provoquerait une hyperémie à l'origine des règles. L'acétylcholine verrait son action prolongée grâce à la prostigmine qui inhibe la cholinestérase.

J. H. KAISER met en cause la justification théorique de la méthode. En effet :

— les menstruations expérimentales peuvent être provoquées seulement par privation d'hormones et non par administration d'une substance active ;

— la menstruation n'est pas due à une hyperémie par vaso-dilatation mais à une ischémie [92, 93, 96] ;

— les œstrogènes ne sont pas forcément cholinergiques sur l'endomètre des primates. S. R. M. REYNOLDS a bien montré l'élévation de la teneur en acétylcholine de l'utérus du lapin après injection d'œstrogène [148]. Mais pour KAISER c'est dans le myomètre seulement que le taux d'acétylcholine augmente. De plus, l'hyperémie de l'endomètre due aux œstrogènes, telle qu'on peut la voir sur une greffe intraoculaire ne met pas en jeu l'acétylcholine. En effet, d'une part l'atropine ne l'inhibe pas, d'autre part, le stilbœstrol qui, d'après REYNOLDS n'est pas cholinergique, la provoque [149].

A toutes ces critiques, KAISER ajoute des expériences négatives chez le *Macaca mulatta* : la prostigmine ne fait pas apparaître de règles chez les animaux spontanément aménorrhéiques ; elle ne provoque pas d'hémorragie si on l'administre au cours d'un traitement

folliculinique chez le singe castré ; elle ne modifie pas l'hémorragie par privation d'hormone qu'on voit apparaître après l'arrêt d'injections de folliculine-progestérone ou de folliculine-progestérone-folliculine.

Le rôle de la thyroïde. — Au terme de cette étude sur le déterminisme hormonal des règles, nous voulons signaler encore l'intervention d'une glande distincte des glandes sexuelles : la thyroïde.

T. H. BARFORD, E. ALLEN et A. W. DIDDLE [150] ovariectomisent des singes rhesus et dix jours plus tard ils pratiquent une thyroïdectomie totale. Les animaux se reposent dix jours, puis reçoivent 100 à 300 unités-rats de folliculine en dix jours. La menstruation apparaît 6 à 8 jours après l'arrêt du traitement folliculinique lorsque la dose est supérieure à 100 unités. Pour les auteurs la thyroïdectomie n'a pas modifié la quantité liminaire d'hormone ovarienne nécessaire pour provoquer les règles.

E. T. ENGLE [151] reprend ces expériences, mais à la différence des auteurs précédents, il attend que soit installée une hyperthyroïdie chronique. Voici les résultats : une aménorrhée survient chez le singe Rhesus non castré privé de thyroïde (les effets de la thyroïdectomie sur ces singes sont décrits dans une autre publication [152]). 25 mg par jour pendant dix jours d'extrait thyroïdien suffisent à rétablir les règles pendant deux ou trois cycles. L'administration de thiouracil a les mêmes effets que la thyroïdectomie. Chez les animaux castrés et thyroïdectomisés, la menstruation n'apparaît plus après un traitement folliculinique. L'extrait thyroïdien rend alors possible le déclenchement de la menstruation expérimentale par privation d'hormones et il n'y a pas de différence avec les animaux non thyroïdectomisés dans le temps de latence entre l'arrêt de la folliculine et l'apparition de l'hémorragie. La durée de celle-ci n'est pas modifiée.

Les ménorragies sont rares chez les singes. Elles ont été décrites par HARTMANN, mais ENGLE [153] n'en a pas observé dans sa colonie. ENGLE attribue les cas exceptionnels qu'il a rencontrés à un hypothyroïdisme.

III. — La gestation.

L'étude de la gestation du singe permet de mieux comprendre la physiologie gravidique de la femme.

1°) LE DÉROULEMENT DE LA GESTATION.

La durée de la grossesse chez le Chimpanzé est de 235 jours ; elle est de 168 jours chez le *Macacus rhesus*, c'est-à-dire 6 fois la durée du cycle.

Voici l'évolution de l'œuf fécondé du Macaque [154]. Il se segmente en deux blastomères 24 à 36 heures après l'ovulation, en 3 ou 4 blastomères entre la 36^e et la 48^e heure, en 5 à 8 blastomères entre la 48^e

et la 72^e heure et en 9 à 16 blastomères entre la 72^e et la 96^e heure. C'est entre le troisième et le quatrième jour que l'œuf arrive dans l'utérus. Le battement des cils et la contraction du muscle de l'oviducte, ont assuré sa migration [161]. La folliculine contrôle la croissance et la motilité de cette garniture vibratile. L'œuf libre poursuit sa segmentation dans l'utérus pendant que la progestérone fait subir à l'endomètre, la transformation progestative. La nidation (1) a lieu chez le Macaque comme chez la femme vers le 9^e jour après la ponte [157]. L'implantation est centrale. Le blastocyste entre en contact avec les faces dorsale et ventrale de l'utérus dont l'épithélium présente une intense réaction déciduale. Il se forme ainsi deux plaques épithéliales antérieure et postérieure riches en glycogène. Du 11^e au 15^e jour, le trophoblaste de l'œuf au contact de l'embryotrophe maternel, a un aspect syncitial. En une dizaine de jours, l'embryotrophe est résorbé et du 15^e au 35^e jour, les villosités choriales se développent [163, 164]. Les placentas primaires sur la face ventrale et secondaire sur la face dorsale, sont ainsi formés. L'originalité de la réaction déciduale du macaque est d'être épithéliale, alors qu'elle est conjonctive dans les autres espèces. Expérimentalement, HISAW [158] puis ROSSMAN [159] ont pu reproduire cette prolifération épithéliale en associant chez la femelle non gestante des injections de progestérone et un traumatisme utérin local.

L'étude de la vascularisation de l'endomètre du singe Rhésus grvide a été entreprise par RAMSEY [160]. Pendant les deux premiers tiers de la grossesse, les artères spiralées se développent. Dans le dernier tiers, elles perdent leurs spirales en se distendant avec la paroi utérine.

La fin de la gestation est marquée par une relaxation pelvienne dans le dernier mois. La symphyse pubienne est le siège d'un œdème important suivi d'une fonte conjonctive. Ce phénomène décrit par HARTMAN et STRAUSS chez le Macaque des Indes, survient aussi en l'absence d'ovaires [162].

L'activité utérine pendant le travail, se signale par une contraction qui commence dans la portion tubaire de l'utérus, près de l'insertion des cornes. De là, la contraction gagne simultanément les deux faces du corps utérin [165]. L'étude de la dilatation du col au moment de l'accouchement a été faite chez le *Macacus rhesus* par DANFORTH, GRAHAM et IVY [166].

2°) L'ENDOCRINOLOGIE GRAVIDIQUE.

Après cette rapide description du déroulement de la gestation, abordons l'étude de quelques aspects de l'endocrinologie gravidique.

(1) La morphologie du placenta a fait l'objet de nombreux travaux d'anatomie comparée [155, 156]. L'œuf des anthropoïdes (Chimpanzé, Gibbon, Orangs) se nide comme celui de l'homme : il pénètre à travers l'épithélium utérin dans la muqueuse : c'est une nidation interstitielle. Dans la famille des Cercopithèques, les babouins [68] présentent aussi une nidation interstitielle de type hémochorial. Le placenta est implanté dans la paroi ventrale, antimésométriale de l'utérus. La décidue réfléchie est incomplète et il n'y a pas de placenta secondaire.

a) *L'hypophyse, l'ovaire et le placenta.*

L'hypophyse, les ovaires et le placenta participent à l'équilibre endocrinien.

Le corps jaune ovarien assure le démarrage de la gravidité. Il est lui-même maintenu au début, par les hormones gonadotropes hypophysaires puis, par les hormones choriales. La prolactine est responsable de l'entretien du corps jaune cyclique. Mais elle est incapable de le prolonger. C'est aux hormones gonadotropes choriales qu'il faut attribuer la survie du corps jaune jusqu'au 40^e jour.

Cette découverte est due à HISAW [167]. Jusqu'à lui, la fonction des hormones gonadotropes choriales retrouvées au cours de la grossesse dans le sang et les urines des mammifères était mal définie. On les rencontre chez le Macaque [169, 170], le Chimpanzé [171], l'Orang-outan. L'excrétion urinaire est temporaire. Elle survient chez le Chimpanzé du 20^e au 150^e jour, alors que la gestation dure 235 jours. Chez le Macaque, elle est nette, surtout entre le 19^e et le 25^e jour. DELFS [170] retrouve dans le sang du macaque les mêmes variations du taux des gonadotrophines que celles décrites dans l'excrétion urinaire. L'auteur injecte à des rats impubères du sérum de singe Rhesus gravide et mesure l'augmentation de poids de l'utérus de ces rats. Ce test révèle la présence d'hormones gonadotropes à partir du 14^e jour de la grossesse, un sommet entre le 20^e et le 26^e jour et la disparition totale à partir du 30^e jour.

Quelle est l'activité physiologique de ces substances ? Chez le rat hypophysectomisé, DELFS [170] constate que l'hormone gonadotrope chorale ne provoque ni développement folliculaire ni lutéinisation, mais une légère stimulation du tissu interstitiel de l'ovaire. Chez le rat intact, de petites quantités suscitent l'apparition de corps jaune. L'hormone chorale de la femme n'entraîne pas la croissance folliculaire de l'ovaire du singe *Macaca mulatta* [172]. Elle déclenche même une atrésie folliculaire, une hémorragie utérine, une hyalinisation et une décoloration de la peau sexuelle [173]. Mais HISAW [167] démontre qu'injecté entre le 18^e et le 24^e jour du cycle du macaque non gravide, c'est-à-dire à un moment où le corps jaune est déjà apparu, elle retarde la menstruation jusqu'au 42^e jour. Cet allongement du cycle est associé à la prolongation du corps jaune. L'endomètre présente un aspect progestatif. La morphologie du corps jaune prolongé ressemble à celle du corps jaune de grossesse. On voit dans les vaisseaux de l'endomètre des cellules épithélioïdes semblables à celles décrites par WISLOCKI et STREETER dans les vaisseaux maternels du placenta du singe. En poursuivant les injections d'hormones gonadotropes pendant et après la menstruation expérimentale, une deuxième menstruation apparaît vers le 16^e jour qui suit la première. Les ovaires contiennent alors des corps jaunes aberrants. Les animaux ne manifestent aucun signe de sécrétion de progestérone ; la métaplasie des glandes du cervix et les réactions de la peau sexuelle signalent au contraire, la présence d'œstrogène. Ainsi, le placenta est responsable

du maintien du corps jaune qui est bientôt capable de sécréter des œstrogènes (1).

L'ovaire n'est pas nécessaire pendant toute la durée de la gestation. Très vite, le placenta le remplace.

HARTMAN affirmait en 1938 et en 1941 [175], que l'ovariectomie n'interrompt pas la grossesse, même si elle est pratiquée le 25^e jour. Néanmoins, en 1947, HARTMAN [176] signale avoir trouvé dans ce dernier cas, un reliquat ovarien à l'autopsie de l'animal, plusieurs années plus tard.

Malgré cette dernière restriction, il est probable que l'ovaire intervient peu au delà du premier stade de la gravidité. En effet, l'hypophysectomie n'entraîne pas l'avortement chez le singe [177]. Chez les animaux opérés du 32^e au 106^e jour, la grossesse persiste 131 à 50 jours et l'accouchement survient entre le 159^e et le 186^e jour.

Cette expérience permet au moins d'affirmer que les ovaires peuvent être privés du contrôle hypophysaire sans danger pour l'évolution de la grossesse.

L'hypophyse et l'ovaire ne semblent plus nécessaires au maintien du placenta, lorsque celui-ci est définitivement constitué. La suppression même du fœtus ne modifie pas les conditions hormonales de la gravidité.

En 1940 VAN WAGENEN et NEWTON ont réussi chez le singe *Macacus rhesus* une dissociation fœto-placentaire [178]. Le fœtus est extrait au 70^e jour de la gestation, son placenta n'est expulsé que le 157^e jour. Il a donc survécu jusqu'à l'époque normale du terme.

Une expérience du même genre est réalisée par la nature dans le cas de mort spontanée du fœtus avec placenta vivant. VAN WAGENEN en a donné trois exemples en 1948 [179]. L'auteur constate que l'état physiologique de gravidité se poursuit. La dilatation pyélo-urétérale qui survient ou persiste, ne dépend pas de la présence du fœtus, mais de celle du placenta.

b) La folliculine et la progestérone au cours de la gestation.

L'analyse des hormones sexuelles sécrétées au cours de la gestation, jette quelque lumière sur l'équilibre endocrinien de cet état.

Chez le Babouin [180], l'aspect du périnée de la femelle gravide, comparé avec celui d'animaux soumis à des injections de stéroïdes, suggère que de grandes quantités d'œstrogène actif, de progestérone et peut-être d'androgène (2), sont sécrétées au cours de la grossesse. Dans cette espèce on peut penser, d'après ce critère, que le début du travail est dû à une diminution graduelle des œstrogènes à partir du 14^e jour avant la parturition suivie par la diminution de la progestérone.

(1) Rappelons l'expérience de ENGLE [174] : en l'absence de corps jaune, l'hormone gonadotrope ne fait pas sécréter de folliculine par l'ovaire du singe.

(2) DORFMAN et VAN WAGENEN [232] ont constaté chez le *Macacus rhesus* une augmentation de 300 p. 100 de l'excrétion urinaire de 17 cétostéroïdes au cours de la grossesse.

Le taux des œstrogènes du sang et des urines, du singe rhesus grévide, ressemble à celui de la femme. Il augmente en même temps que progresse la gestation. Il atteint un maximum au terme de la gravidité [181].

Ces hormones jouent un rôle important dans les modifications de l'endomètre et du myomètre nécessaires à l'implantation. Leur fonction dans la suite de la gestation est moins connue. Pour VAN WAGENEN et MORSE [182], elles agiraient sur la croissance et la vascularisation de l'utérus. Mais ce sont aussi les seules hormones connues pour provoquer des contractions rythmiques du myomètre : la parturition est probablement due à l'action des œstrogènes.

Comment expliquer le repos du muscle utérin malgré la forte quantité d'œstrogène circulant au cours de la grossesse ? Pour COHEN, MARIAN et WATSON [183], l'hormone serait inactivée jusqu'à la période qui précède l'accouchement.

Si les œstrogènes « libres » déclenchent les contractions utérines du travail, on conçoit qu'un œstrogène exogène administré en cours de grossesse, en provoque l'interruption. Pourtant [182], chez le *Macacus Rhesus* les expériences de VAN WAGENEN et MORSE furent négatives. Les auteurs utilisent 45 femelles gestantes et administrent un œstrogène par voie buccale et par injection intramusculaire ou par implantation dans l'utérus. L'injection la plus précoce fut faite le 18^e jour après la conception, au delà de la période précaire de la traversée tubaire et de l'implantation.

Dans certains cas, les animaux étaient encore traités le 165^e jour de la grossesse. Les doses journalières aussi élevées que 250 mg de stilbœstrol, une dose totale de 1 g de la même hormone, furent sans effet : il n'y eut pas d'avortement ni en cours de traitement, ni par privation d'hormone après l'arrêt d'une série d'injections. La durée de la grossesse fut normale avec 5 exceptions sur 45 animaux : dans 3 cas sur 5 le fœtus ne s'était pas développé. Malgré les signes d'une stimulation œstrogène, visible d'après la nervosité de l'animal, et la turgidité de la peau de certaines régions de l'organisme, l'hormone était remarquablement tolérée.

A ces résultats qui datent de 1944, on peut opposer l'observation de MARKER et HARTMAN (1940) [184]. Une femelle de *Macacus rhesus* reçoit entre le 78^e et le 98^e jour de la gestation, une quantité totale de folliculine s'élevant à 1,09 g. Le 116^e jour, un fœtus macéré est expulsé. Sa taille est celle d'un fœtus de 100 jours.

Une autre hormone, la progestérone, vient d'être dosée au cours de la gestation du singe. T. R. FORBES utilise la méthode décrite plus haut d'action locale sur l'utérus de souris castrée, et constate que la concentration de progestérone plasmatique libre est basse ; elle ne dépasse pas 2 gamma par cm³ chez la femme et 3 gamma par cm³ chez le singe. Au moment de la parturition, le taux de la progestérone plasmatique est variable, mais le plus souvent élevé. Enfin, l'auteur remarque des variations cycliques au cours de la gestation : la progestérone présente un sommet tous les 28 jours environ. Ce fait est à rapprocher d'autres phénomènes : menstruations décrites par ELDER et YERKES [186] chez le Chimpanzé et par HARTMAN [187] chez

le macaque, regain d'activité sexuelle et desquamation vaginale avec une périodicité mensuelle chez le macaque, au cours de la grossesse [188]. FORBES discute le problème du prégnandioli urinaire (1) dont le taux ne se superpose pas à celui de la progestérone plasmatique.

La progestérone joue-t-elle un rôle dans le maintien de la grossesse de la femme et du singe après le premier mois ? FORBES en doute, il s'appuie sur les trois arguments suivants : la faible concentration d'hormones lutéiniques, le fait que la castration précoce au cours de la gestation, le 25^e jour déjà après la conception chez le singe [175, 176] et le 41^e jour après le début des dernières règles chez la femme [189], ne trouble pas l'évolution de la grossesse, enfin l'affirmation de PEARLMAN, selon laquelle le placenta est très pauvre en substances progestatives [190].

Il est, en tout cas, certain que la progestérone n'exerce pas d'action toxique sur le fœtus. En effet, MARKER et HARTMAN [184] administrent 50 mg par jour de cette hormone du 77^e au 99^e jour de la grossesse, à une macaque. La femelle accouche normalement au 167^e jour.

Deux autres hormones interviendraient à la fin de la gestation du singe : la relaxine et l'ocytocine.

Le relâchement des ligaments pelviens est probablement dû à une substance dont l'origine, la nature et la fonction sont encore mal définies : la relaxine.

L'hypophyse postérieure joue un rôle dans les phénomènes du part. Chez les singes hypophysectomisés, l'accouchement ne peut avoir lieu. Une césarienne est nécessaire pour les délivrer [177].

3°) CONCLUSION.

Aux termes de cette étude, jetons un regard d'ensemble sur la gestation du singe.

Celle-ci peut être divisée d'après HISAW [167] en 3 périodes.

La première est identique à la phase lutéale du cycle menstruel. Pendant cette période l'utérus est sous le contrôle de l'ovaire dont le corps jaune est entretenu par la prolactine.

L'œuf est implanté à la fin du 10^e jour. La deuxième période débute alors par l'apparition de lutéotrophine sécrétée par le trophoblaste en développement. Ainsi, le placenta assume la fonction lutéotrophe de l'hypophyse et prévient l'involution du corps jaune. La deuxième période prend fin avec la transformation de celui-ci, qui ne sécrète plus de progestérone. Chez le singe non gravide, soumis à l'hormone choriale, lutéotrophe, cette modification fonctionnelle du corps jaune survient à la fin de la quatrième semaine après l'ovulation. Elle est marquée par la menstruation de l'endomètre progestatif. Il est probable qu'à la fin de cette deuxième période, dans la grossesse normale, le corps jaune n'est pas davantage capable de sécréter la progestérone.

(1) Du prégnandioli a été décelé dans l'urine de grossesse du chimpanzé [233]. Signalons aussi que chez le chimpanzé ovariectomisé, la desoxycorticostérone peut être transformée en prégnandioli [234].

La troisième phase dure jusqu'à la parturition. Le placenta est alors l'organe endocrinien dominant. Il assume à la fois les fonctions ovarienne et hypophysaire.

IV. — La mamelle.

Les animaux ayant des petits d'un seul ovule : Primates, Edentés, quelques Ongulés et Rongeurs et la chauve-souris, n'ont pas d'affinité philogénique ni taxonomique. Mais ils possèdent en commun la réduction des glandes mammaires à une seule paire fonctionnelle, une réduction des cornes utérines avec un accroissement du corps utérin et une réduction au minimum dans le nombre des œufs pondus [191].

En 1948, SCHULTZ [192] notait une corrélation entre le nombre des mamelles et l'importance de la progéniture chez les Prosimiens. Chez les singes une seule paire existe normalement. Des mamelles sur-numéraires ont été décrites dans 40 cas, représentant la plupart des groupes. Elles se trouvent au dessous de la paire unique normale et correspondent à la paire la plus basse des mamelles pectorales de nombreux Prosimiens. Le pouvoir de procréer des jumeaux et de développer plus de deux mamelles, se retrouve chez la plupart des singes. Ces phénomènes sont aussi fréquents chez ces Primates que chez l'Homme.

La glande mammaire est un récepteur sexuel.

La folliculine administrée à doses hebdomadaires de 2000 à 8000 unités internationales à des singes mâles et femelles impubères castrés suscite le développement des canaux puis des acini dans les deux sexes [193]. Cependant, chez le singe adulte castré, la croissance des acini nécessite l'injection de progestérone. Cette différence entre l'impubère et l'adulte n'a pu être expliquée [194].

Les œstrogènes à fortes doses font apparaître des îlots d'hyperplasie [195, 196]. HARTMAN, GESCHICKTER et SPEERT [197] ont constaté quelques aspects métaplasiques mais ils n'ont jamais pu déclencher une croissance maligne de la mamelle chez le singe (1).

Au cours de la gestation le développement mammaire du rhesus se poursuit jusqu'au terme [198].

La montée laiteuse est sous la dépendance de la prolactine. Chez le singe hypophysectomisé elle ne se produit plus.

V. — Métabolisme des hormones sexuelles dans l'organisme.

Nous groupons dans ce chapitre quelques aspects du métabolisme de la progestérone, de la testostérone et des œstrogènes dans l'organisme du singe.

Citons d'abord deux travaux sur la progestérone :

D'après G. W. CORNER [200] cette hormone est active par voie sublinguale chez le singe et la lapine, mais les doses doivent être 4 à 5 fois plus fortes que par la voie intramusculaire.

(1) Chez un singe mâle âgé, YOUNG [199] a vu les mamelles se développer.

MARKER et HARTMAN ont injecté à la femelle pleine de *Macacus rhesus* 1 g de progestérone en 20 jours ; ils n'ont recueilli aucune excrétion de prégnandiol dans les urines [184]. Dans les mêmes circonstances, l'administration de propionate de testostérone entraîne l'excrétion d'androstérone [230].

Le métabolisme du propionate de testostérone chez le mâle présente une particularité intéressante : administré à l'homme et au singe, il entraîne l'excrétion non seulement d'androgène (androstérone) [229] mais aussi d'œstrogène phénolique [201 à 204].

Le métabolisme des œstrogènes a fait l'objet des recherches les plus importantes. Après l'administration d'œstriol, on retrouve de l'œstriol dans les urines du singe femelle intact ou castré et hystérectomisé, mais pas d'œstrone ni d'œstradiol alors qu'on retrouve œstrone, α œstradiol et œstriol après injection de β œstradiol [231].

WESTERFELD et DOISY [205], injectent 3 à 6 mg d'œstradiol ou de folliculine à des singes adultes intacts castrés ou castrés et hystérectomisés. 1,5 à 5,3 p. 100 seulement de l'œstrogène total sont retrouvés dans l'excrétion urinaire. La recherche n'a pas été faite dans la bile ni les fèces. Elle eut pourtant apporté une indication sur le problème discuté de l'inactivation des stéroïdes sexuels par le foie.

Cet organe inactive les œstrogènes chez de nombreuses espèces de mammifères : rat, lapin, cobaye, chien. On a longtemps pensé, par analogie, qu'il devait en être de même chez l'homme. On a attribué à l'absence pathologique d'inactivation des œstrogènes par le foie, l'atrophie testiculaire, la gynécomastie, la distribution féminine de la pilosité décrites dans la cirrhose hépatique, le taux élevé d'œstrogènes urinaires dans l'hépatite infectieuse, certaines anomalies menstruelles et la trop faible involution utérine après le part.

Pourtant, TWOMBLY et TAYLOR [210] ont constaté *in vitro*, que l'inactivation des œstrogènes par le foie humain est beaucoup moindre que par le foie du rat.

HOOKE, DRILL et PFEIFFER [206], poursuivant des recherches entreprises en 1946 par DRILL et PFEIFFER [207], font des implantations intra spléniques de folliculine ou d'œstradiol chez 4 *Macacus rhesus* castrés. L'œstrogène emprunte ainsi la circulation porte et traverse le foie avant de gagner la circulation générale. Or la peau sexuelle et le vagin présentent la même réaction qu'après l'injection intramusculaire de benzoate d'œstradiol. Les modifications de l'endomètre utérin sont semblables. L'ablation de l'implant entraîne une menstruation par privation d'hormones. L'administration de la vitamine B pour corriger une hypothétique déficience hépatique par carence ne réduit pas l'activité de l'œstrogène intra-splénique. Les auteurs n'interprètent pas leurs résultats comme une impuissance totale du foie à inactiver les œstrogènes, mais comme une impuissance au moins partielle. La comparaison avec le rat est frappante : dans les mêmes circonstances expérimentales l'œstrogène en implantation intra-splénique ne stimule plus les récepteurs.

Deux autres travaux récents étayaient ces faits.

En 1950, Van WAGENEN et GARDNER [209] pratiquent une homotransplantation d'ovaires dans la rate de singe. Toutes les femelles ont pré-

senté les signes extérieurs d'une activité endocrinienne de l'ovaire : cycle menstruel, cycle vaginal, coloration et gonflement périodiques de la peau sexuelle.

En 1948, TWOMBLY, Mc CLINTOCK, et ENGELMAN [208], préparent une folliculine marquée par du Brome radioactif (isotope 82 du Brome), à partir d'équiline et de Br82Na. La dibromofolliculine obtenue est injectée à divers animaux, en particulier à un singe. Elle n'est pas sélectivement localisée dans le foie.

Un important chapitre nouveau du métabolisme des œstrogènes vient de s'ouvrir grâce aux travaux de HERTZ et SEBRELL [211]. Ces auteurs avaient montré en 1944, que l'oviducte de poussins carencés en acide folique est réfractaire à l'action stimulatrice des œstrogènes. Des résultats semblables furent obtenus chez le crapaud [212], le rat [213] et le singe [214]. Un régime déficient en cet acide, empêche l'action du benzoate d'œstradiol sur la kératinisation vaginale, le développement des organes génitaux externes, et la croissance de la peau sexuelle du singe impubère (1).

ZARROW, HISAW et SALHANICK [216] étendent ces recherches. Ils carencent des *Macaca mulatta* castrés en leur administrant un analogue structural de l'acide folique, l'aminoptérine. Chez ces animaux, soumis à des injections quotidiennes de 10 gamma d'œstradiol, l'aminoptérine supprime l'action de l'œstrogène et déclenche des menstruations par privation d'hormone.

L'acide folique, impliqué dans le métabolisme de la folliculine, ne le serait pas dans celui de la progestérone. En effet, l'aminoptérine, dans des conditions expérimentales analogues est incapable de supprimer l'action de la progestérone et de faire ainsi apparaître une menstruation.

VI. — Actions particulières des stéroïdes sexuels.

Nous avons étudié jusqu'ici la physiologie sexuelle normale. Les biologistes ont exploré l'action particulière des stéroïdes sexuels, dans des circonstances extra physiologiques. Ces recherches ont été poursuivies chez le mâle et chez la femelle du singe, avec des androgènes et des œstrogènes.

1°. — ACTION DES ŒSTROGÈNES.

L'administration prolongée d'œstrogènes, pendant plusieurs mois, provoque chez le Macaque, une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre [217, 218], mais pas de fibromyome [219]. Les glandes cervicales, utérines présentent alors des transformations pré-cancéreuses [220].

(1) Il est curieux de constater qu'une carence en acide folique, qui empêche le dépôt d'acide hyaluronique dans la peau sexuelle du singe, traité par l'œstradiol, ne s'oppose pas au dépôt du même acide dans la crête du jeune coq traité par la testostérone.

Cependant, cette observation n'a pu être confirmée [221]. Des métaplasies non malignes de l'utérus ont seules été décrites [222 à 224]. C'est ici le lieu de dire la remarquable résistance des singes aux agents cancérogènes. Les hormones sexuelles n'ont jamais pu jusqu'ici provoquer, dans ces espèces, de cancer de l'utérus, de la mamelle ou de la prostate. Bien plus, les singes sont insensibles à l'action des carbures cancérogènes [31].

Voici deux autres expériences sur l'action prolongée des œstrogènes :

En 1941, HARTMAN, GESCHICKTER et SPEERT [197] administrent à 20 jeunes femelles Rhesus, 30.000 à 500.000 Unités internationales d'œstrogène dans l'huile et 4 pellets de 3 mg ; ces doses sont renouvelées chaque semaine pendant de nombreux mois. Six animaux étaient vivants, 15 à 27 mois après le début du traitement. Ils ont présenté un arrêt de la croissance. Quelques dents de lait ne sont pas tombées. L'hypophyse avait une dimension deux fois moindre que la normale. Les glandes de l'hibernation avaient perdu leurs lipides (c'est, pour les auteurs, l'indication d'une atteinte surrénalienne). La formule sanguine n'était pas modifiée. La glande mammaire avait subi un développement complet, normal, sans régression. Quelques îlots de « Blasse zellen » apparurent après la 20^e semaine. Le tractus génital resta infantile. Le vagin, mince, présentait les assises cellulaires de l'adulte. La muqueuse du cervix était revêtue d'un épithélium cylindrique bas non sécrétant. Après 18 mois, quelques îlots discrets de métaplasie cornée apparurent dans l'endomètre. C'est seulement dans ces cas tardifs, qu'il fut possible de déceler une hyperplasie endométriale.

Ainsi, à l'exception de la glande mammaire, les récepteurs ont été inhibés par les fortes doses d'œstrogène. Les faibles doses auraient eu un effet stimulant.

Rappelons enfin le travail de KEHL et RIVIERE [27], que nous avons décrit au début de cet article : action d'un pellet d'œstrogène sur les glandes endocrines du singe mâle impubère, étudiée 9 mois après l'implantation.

2°. — ACTION DES ANDROGÈNES.

En 1946, OVERBEEK et TAUSK [225] injectent 5 mg ou davantage de propionate de testostérone par jour à des femelles castrées de Rhesus (*Macaca mulatta*). Cette hormone provoque une augmentation de poids, une polycytémie, la boursouffure de la face qui s'empourpre. Le poil devient brillant. L'injection simultanée de monobenzoate d'œstradiol réduit ces effets.

Une autre action, très remarquable du propionate de testostérone, a été décrite par Van WAGENEN en 1949 [226]. L'auteur administre 5,5 mg de cet androgène par kilo et par semaine en injections intramusculaires à 2 jeunes singes de 1410 et 1600 g, âgés de 5 mois. L'augmentation du poids est immédiate. A l'âge de 1 an, le poids de la puberté (4 kg) est déjà atteint et les règles s'instaurent alors qu'elles n'apparaissent pas habituellement avant l'âge de 2 ans. Van WAGENEN

ne peut pas encore interpréter ces résultats. Récemment, le même auteur [227] a montré l'action du propionate de testostérone sur l'éruption de la canine permanente du *Macaca mulatta*.

VII. — Conclusions.

Dans cette revue générale, nous avons étudié tout à tour le mâle, la femelle, la grossesse, la réaction des récepteurs aux hormones sexuelles, le métabolisme de ces hormones dans l'organisme. Nous avons décrit surtout les résultats expérimentaux obtenus chez les singes. Ces animaux offrent un grand intérêt pour le biologiste. Leur physiologie présente des caractères communs avec celle des autres mammifères, et souvent, les observations que nous avons rapportées, se contentent d'étendre aux primates, des résultats acquis chez d'autres espèces. Mais l'expérimentation sur les singes recouvre son plein intérêt lorsqu'elle met en lumière des différences d'espèces avec les autres animaux de laboratoire. Car ces différences les rapprochent de l'homme : les caractères du testicule et de certaines annexes mâles, le fonctionnement de l'ovaire, le cataclysme cataménial en sont de bons exemples. Insistons encore sur l'intérêt des rapports fonctionnels de synergie et d'antagonisme entre stéroïdes sexuels : les singes nous offrent un remarquable matériel expérimental pour définir les quantités absolues ou relatives d'hormones que nous pouvons utiliser en thérapeutique humaine : dans ces sortes de recherche, rarement la science pure n'a cotoyé de si près la science appliquée à l'homme.

Le bilan que nous avons dressé montre combien divers a été l'effort des biologistes. Mais de vastes problèmes restent posés. L'endocrinologie sexuelle du mâle est à peine explorée. Le mécanisme de la menstruation n'est pas élucidé. La physiologie du placenta est mal connue. L'extraordinaire résistance des singes à la cancérisation mériterait d'être vérifiée et surtout expliquée. Les processus des métabolismes des hormones dans l'organisme : élaboration dans la glande, réaction des récepteurs sont seulement soupçonnés.

L'endocrinologie sexuelle des singes commence à peine d'être découverte.

*Laboratoire de Morphologie Expérimentale et Endocrinologie
du Collège de France.*

L'illustration de cet article a été rendue possible grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur R. COURRIER. Toutes les figures sont empruntées à la communication de R. COURRIER et G. GROS [2].

BIBLIOGRAPHIE.

1. R. COURRIER et G. GROS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116.
2. R. COURRIER et G. GROS. — *Bull. Soc. Hist. Nat. de l'Af. du Nord*, 1935, 26 bis, 150.
3. R. COURRIER. — Journées Médicales de Bruxelles, in *Bruxelles Médical*, mars 1936, n° 18.
4. WISLOCKI. — *Anat. Record*, 1933, 57, 133.

5. E. T. ENGLE. — *Endocrinology*, 1932, 16, 506 et 513.
6. J. B. HAMILTON. — *Anat. Record*, 1938, 70, 533.
7. T. MARTINS. — *Essays in Biology* (University of California Press Berkeley, 1943, pp. 387-397).
8. E. L. WALSH, W. K. CUYLER et D. R. Mc CULLAGH. — *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 508.
9. W. O. NELSON. — *Am. J. Physiol.*, 1940, 129, 430 (proceedings).
10. S. DVOSKIN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, 54, 111.
11. P. E. SMITH. — *Yale J. Biol. Med.*, 1944, 17, 281.
12. M. HILL et A. S. PARKES. — *Proc. Roy. Soc. London*, ser. B, 1933, 113, 530.
13. W. E. WHITE. — *Proc. Roy. Soc. London*, ser. B, 1933, 114, 64.
14. M. K. Mc PHAIL. — *Proc. Roy. Soc. London*, ser. B, 1935, 117, 45.
15. M. ALLANSON, R. T. HILL et M. K. Mc PHAIL. — *J. Exper. Biol.*, 1935, 12, 348.
16. E. CUTULY. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, 47, 390.
17. R. COURRIER et G. GROS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 118, 683.
18. R. COURRIER et G. GROS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 118, 686.
19. S. ZUCKERMAN et G. VAN WAGENEN. — *J. of Anat.*, 1935, 69, 497.
20. C. GILBERT. — *S. Afr. J. Med. Science*, 1944, 9, 125.
21. J. A. GILLMAN. — *Endocrinology*, 1942, 31, 172.
22. J. H. ELDER. — *Anat. Record*, 1938, 72, 37.
23. G. CLARK. — *Growth*, 1945, 9, 325.
24. G. CLARK. — *Endocrinology*, 1946, 39, 155.
25. G. CLARK. — *Yale J. Biol. Med.*, 1949, 21, 245.
26. G. VAN WAGENEN. — *Anat. Record*, 1935, 63, 367.
N. S. PARKER et S. ZUCKERMAN. — *Lancet*, 1935, 1, 925, cités par W. U. GARDNER. — *Surgery*, 1944, 16, 8.
27. R. KEHL et M. RIVIERE. — Société de Gyn. et d'Obst., 6 mars 1952.
28. W. KUTSCHER et H. WOLBERG. — *Z. f. Physiol. Chem.*, 1935, 236, 237.
29. A. B. GUTMAN et E. B. GUTMAN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, 39, 529.
30. W. KUTSCHER et J. PANY. — *Z. f. Physiol. Chem.*, 1938, 255, 169.
31. J. P. GREENSTEIN. — *Biochemistry of Cancer*, 1947, Academic Press inc publishers, New York, N.Y.
32. E. B. GUTMAN, E. E. SPROUL et A. B. GUTMAN. — *Am. J. Cancer*, 1936, 28, 485.
33. A. B. GUTMAN et E. B. GUTMAN. — *J. Clin. Invest.*, 1938, 17, 473.
34. B. S. BARRINGER et H. Q. WOODARD. — *Trans. Am. Ass. Genitourin. Surg.*, 1938, 31, 363.
35. C. HUGGINS et C. V. HODGES. — *Cancer Research*, 1941, 1, 293.
36. J. GILLMAN et C. GILBERT. — *S. Afr. J. Med. Science*, suppl. 1, 1946, 11, 1 et C. GILBERT et J. GILLMAN. — *Ibidem*, 1943, 8, 143.
37. S. ZUCKERMAN et J. F. FULTON. — *J. Anat.*, 1934, 69, 38.
38. A. H. SCHULTZ et F. F. SNYDER. — *Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 1935, 57, 193.
39. J. H. ELDER et R. M. YERKES. — *Anat. Record*, 1936, 67, 119.
40. R. M. YERKES et J. H. ELDER. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1936, 22, 276 et *Comp. Psychol. Monog.*, 1936, 13, 1.
41. W. C. YOUNG et R. M. YERKES. — *Endocrinology*, 1943, 33, 121.
42. G. CLARK et H. C. BIRCH. — *Endocrinology*, 1948, 43, 218.
43. L. H. MATTHEWS. — *Proc. Zool. Soc. London* (II), 1946, 116, 339.
44. C. R. CARPENTER. — *Anat. Record*, 1941, 79, 291.
45. A. CULINER. — *S. Afr. J. Med. Science*, suppl. 1, 1946, 11, 55.
46. S. H. GREEN et S. ZUCKERMAN. — *J. Endocrinology*, 1951, 7, 194.
47. Lire à ce sujet : R. COURRIER. — Structure et histophysiologie de l'appareil génital femelle, in *Encyclopédie médicochirurgicale*, 1939.
48. H. A. STRAUSS, L. FISHER et B. B. RUBENSTEIN. — *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1943, 46, 861.
49. G. VAN WAGENEN. — *Yale J. Biol. Med.*, 1945, 17, 745.
50. G. VAN WAGENEN. — *Endocrinology*, 1945, 37, 307.
51. G. VAN WAGENEN. — *Endocrinology*, 1947, 40, 37.
52. C. G. HARTMAN. — *Western J. Surg. Obst. Gynécol.*, 1944, 52, 41.

53. E. J. FARRIS. — *Anat. Record.*, 1946, 95, 337 et *Anat. Record*, 1946, 94, 460.
54. R. COURRIER, R. KEHL et R. RAYNAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 1093.
55. C. G. HARTMAN. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1938, 63, 351 et *Essays in Biology*, 1943, pp. 227-234, University of California Press Berkeley.
56. C. A. PFEIFFER. — *Anat. Record.*, 1950, 106, 233.
57. S. ZUCKERMAN. — Colloque international Singer Polignac. VIII. Les hormones sexuelles, 1938, 4, 299.
58. C. G. HARTMAN. — *Publ. Carnegie Instn.*, 1932, 433, 1.
59. C. Mc CUSKEY BROOKS. — in *The Hypothalamus*, William et Hd. Wilkins Company Baltimore, 1940, chap. VIII.
60. G. W. CORNER. — *Carnegie Inst. Washington*, Publ. 557, 1945, 31, 117.
61. I. ROSSMAN. — *Anat. Record.*, 1945, 79, 53 (suppl.).
62. A. M. MANDL et S. ZUCKERMAN. — *J. Anat.*, 1949, 83, 315.
63. C. W. HOOKER et R. T. FORBES. — *Endocrinology*, 1949, 45, 71.
64. C. W. HOOKER et R. T. FORBES. — *Endocrinology*, 1949, 44, 61.
65. R. T. FORBES, C. W. HOOKER et C. A. PFEIFFER. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 73, 177.
66. I. L. C. DE ALLENDE. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, 44, 534.
67. F. E. BRYANS. — *Endocrinology*, 1951, 48, 733.
68. C. BACHMAN, J. B. COLLIP et H. SELYE. — *Proc. Roy. Soc.*, série B., 1935, 117, 16.
69. E. T. ENGLE et R. C. CRAFTS. — *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1939, 42, 293.
70. A. G. OGSTON, J. S. PHILPOT et S. ZUCKERMAN. — *J. Endocrinology*, 1939, 1, 231.
71. R. CLEVELAND, S. WILKES et G. SABOTKA. — *Endocrinology*, 1943, 33, 289.
72. G. CLARK et H. G. BIRCH. — *Anat. Record.*, 1946, 94, 453.
73. C. G. HARTMAN et H. SPEERT. — *Endocrinology*, 1941, 29, 639.
74. C. GILBERT et J. GILLMAN. — *Af. J. Med. Sc.*, 1947, 12, 77 et 87.
75. I. C. L. DE ALLENDE, E. SHORR et C. G. HARTMAN. — *Carnegie Inst. Wash. Publ.*, 1945, 31 (198), 1.
76. A. WESTMAN. — *Acta Obst. et Gynec. Scandinav.*, 1932, 12, 282.
77. B. L. SECKINGER et G. W. CORNER. — *Anat. Record.*, 1923, 26, 299.
78. A. WESTMAN. — *Acta Obst. et Gynec. Scandinav.*, 1929, 8, 307.
79. G. W. BARTELMÉZ, G. W. CORNER et C. G. HARTMAN. — *Anat. Record.*, 1946, 94, 512.
80. C. E. HAMILTON. — *Anat. Record*, 1946, 94, 466.
81. H. B. VAN DYKE et G. CH'EN. — *Am. J. Anatomy*, 1936, 58, 473.
82. F. L. HISAW. — *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1935, 29, 638.
83. F. C. LENDRUM et F. HISAW. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936, 34, 394.
84. M. D. OVERHOLSER et W. O. NELSON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936, 34, 839.
85. W. B. ATKINSON et E. T. ENGLE. — *Endocrinology*, 1947, 40, 327.
86. C. A. PFEIFFER et C. W. HOOKER. — *Yale J. Biol. Med.*, 1944, 17, 249.
87. R. COURRIER. — *Endocrinologie de la gestation*, 1945, Masson, Edit. Paris, pp. 280 et 300.
88. F. L. HISAW. — *Endocrinology*, 1943, 33, 39.
89. C. G. HARTMAN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, 37, 87.
90. E. T. ENGLE et P. E. SMITH. — *Endocrinology*, 1939, 25, 1.
91. BORY et PARDON. — *Presse Médicale*, 11 octobre 1950, 58, 1114.
92. G. H. DARON. — *Am. J. Anat.*, 1936, 58, 349.
93. G. W. BARTELMÉZ. — *Physiol. Rev.*, 1937, 17, 28.
94. C. G. HARTMAN et W. M. FIROR. — *Quart. Rev. Biol.*, 1937, 12, 85.
95. H. O. JONES et J. I. BREWER. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1939, 38, 839.
96. J. E. MARKEE. — *Carnegie Contrib. to Embryology*, 1940, 28, 219.
97. J. E. MARKEE. — *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 32.
98. S. R. M. REYNOLDS. — *Physiology of the uterus*, 2^e Ed., 1949, Paul HOEBER, inc. New-York.
99. I. H. KAISER. — *Anat. Record*, 1947, 99, 199.
100. I. H. KAISER. — *Anat. Record.*, 1947, 99, 353.
101. G. B. WISLOCKI et E. W. DEMPSEY. — *Anat. Record.*, 1939, 75, 341.
102. I. H. KAISER. — *Endocrinology*, 1948, 43, 127.
103. D. PHELPS. — *Anat. Record.*, 1946, 94, 488.

104. J. V. SCHLEGEL. — *Anat. Record.*, 1949, 105, 433.
105. J. V. SCHLEGEL. — *Acta Anat.*, 1945-46, 1, 284.
106. O. W. SMITH et G. V. S. SMITH. — *Science*, 1945, 102, 253 et *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 55, 119.
107. O. W. SMITH et G. V. S. SMITH. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 59, 116.
108. G. V. S. SMITH. — *J. Clin. Endocrinology*, 1945, 5, 190.
109. O. W. SMITH et G. V. S. SMITH. — *J. Clin. Endocrinology*, 1946, 6, 483.
110. D. I. MACHT et D. S. LUBIN. — *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1924, 22, 413.
111. D. I. MACHT. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1949, 57, 251.
112. C. CHAMPY, A. FIEHRER et M. DEMAY. — *Semaine des Hôpitaux*, 1951, 27, 3259.
113. E. ALLEN. — *Carnegie Contrib. to Embryology*, 1927, 19, 1.
114. E. ALLEN, A. W. DIDDLE, T. H. BURFORD et W. U. GARDNER. — *Am. J. Physiol.*, 1936, 117, 381.
115. S. ZUCKERMAN. — *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 1937, 123, 441 et *J. Endocrinology*, 1949, 6, XX.
116. G. VAN WAGENEN et S. ZUCKERMAN. — *Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 416.
117. S. ZUCKERMAN. — *Anat. Record.*, 1934, 58, 43 suppl.
118. J. E. MARKEE, J. H. DAVIS et J. C. HINSEY. — *Anat. Record*, 1936, 64, 231.
119. G. VAN WAGENEN et S. B. D. ABERLE. — *Am. J. Physiol.*, 1931, 99, 271.
120. S. ZUCKERMAN. — *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 1937, 123, 44 et *J. Endocrinology*, 1940, 2, 263.
121. P. L. KROHN. — *Endocrinology*, 1949, 45, 537.
122. E. B. DEL CASTILLO et C. CALATRONI. — *Rev. Soc. Argent. de Biol.*, 1930, 2, 108.
123. N. J. WADE et E. A. DOISY. — *Endocrinology*, 1935, 19, 77.
124. G. BOURNE et S. ZUCKERMAN. — *J. Endocrinology*, 1941, 2, 268.
125. E. B. DEL CASTILLO et G. DI PAOLA. — *Endocrinology*, 1942, 30, 48.
126. S. ZUCKERMAN. — *J. Endocrinology*, 1940, 2, 263.
127. G. GILBERT et G. GILLMAN. — *S. Afr. J. Med. Science*, 1944, 9, 89.
128. S. ZUCKERMAN. — *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 1935, 118, 13.
129. G. W. CORNER. — *Am. J. Physiol.*, 1938, 124, 1.
130. F. L. HISAW et R. O. GREEP. — *Endocrinology*, 1938, 23, 1.
131. F. L. HISAW. — *Endocrinology*, 1942, 30, 301.
132. E. T. ENGLE, P. E. SMITH et M. C. SHELESNYAK. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1935, 29, 787.
133. C. G. HARTMAN et H. SPEERT. — *Endocrinology*, 1941, 29, 639.
134. P. ECKSTEIN. — *J. Endocrinology*, 1950, 6, 405.
135. J. GILLMAN. — *Endocrinology*, 1940, 26, 80.
136. P. L. KROHN. — *J. Endocrinology*, 1951, 7, 310.
137. P. L. KROHN. — *J. Endocrinology*, 1951, 7, 318.
138. S. ZUCKERMAN. — *Lancet*, 1937, 2, 676.
139. P. A. DUNCAN, E. ALLEN et J. B. HAMILTON. — *Endocrinology*, 1941, 28, 107.
140. F. L. HISAW, R. O. GREEP et H. L. FEVOLD. — *Am. J. Anat.*, 1937, 61, 483.
141. S. ZUCKERMAN. — *J. Endocrinology*, 1939, 1, 147.
142. P. A. DUNCAN, E. ALLEN et J. B. HAMILTON. — *Endocrinology*, 1941, 28, 743.
143. S. ZUCKERMAN. — *J. Endocrinology*, 1940, 2, 311.
144. S. ZUCKERMAN. — *Acta endocrinologica*, 1951, 7, 378.
145. D. H. PHELPS. — *Endocrinology*, 1946, 39, 105.
146. S. SOSKIN, H. WACHTEL et O. HECHTER. — *J. Am. Med. Ass.*, 1940, 114, 2090.
147. I. H. KAISER. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1948, 56, 664.
148. S. R. M. REYNOLDS. — *Science*, 1938, 87, 537, et *J. Physiol.*, 1939, 95, 258.
149. I. H. KAISER. — *Bul. John Hopkins Hospital*, 1948, 82, 429.
150. T. H. BURFORD, E. ALLEN et A. W. DIDDLE. — *Endocrinology*, 1936, 20, 635.
151. E. T. ENGLE. — *Yale J. Biol. Med.*, 1944, 17, 59.
152. J. W. JAILER, W. M. SPERRY, E. T. ENGLE et G. SMELSER. — *Endocrinology*, 1944, 35, 27.

153. E. T. ENGLE. — *J. Clin. Endocrinology*, 1941, 1, 197.
154. LEWIS et C. G. HARTMAN. — *Carnegie Inst. Washington Dept. of Embryology*, sept. 1933, n° 443.
155. G. B. WISLOCKI. — *Carnegie Contrib. to Embryology*, 1929, 20, 51.
156. H. W. MOSSMAN. — *Carnegie Contrib. to Embryology*, 1937, 26, 129.
157. G. B. WISLOCKI et G. L. STREETER. — *Carnegie Contrib. to Embryology*, 1938, 27, 1.
158. F. L. HISAW. — *Anat. Record*, 1935, 64, 54 (suppl.).
159. ROSSMAN. — *Am. J. Anat.*, 1940, 66, 277.
160. E. M. RAMSEY. — *Anat. Rec.*, 1947, 97, 363.
161. G. W. CORNER. — *Am. J. Anat.*, 1923-24, 32, 345.
162. C. G. HARTMAN et STRAUSS. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1939, 37, 498.
163. C. H. HEUSER et G. L. STREETER. — *Carnegie Contrib. to Embryology*, 1941, 29, 15.
164. G. B. WISLOCKI et H. S. BENNETT. — *Am. J. Anat.*, 1943, 73, 335.
165. A. C. IVY, C. G. HARTMAN et A. KOFF. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1931, 22, 388.
166. D. N. DANFORTH, R. L. GRAHAM et A. C. IVY. — *Surg. Gynec. Obst.*, 1942, 74, 188.
167. F. H. HISAW. — *Yale J. Biol. Med.*, 1944, 17, 119.
168. C. R. NOBACK. — *Anat. Record*, 1946, 94, 553.
169. G. W. D. HAMLETT. — *Am. J. Physiol.*, 1937, 118, 664.
170. E. DELFS. — *Anat. Record*, 1941, 79, 17 (suppl. 2).
171. S. ZUCKERMAN. — *Am. J. Physiol.*, 1935, 110, 597.
172. W. E. BROWN, J. T. BRADBURY et I. METZGER. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1941, 41, 582.
173. E. T. ENGLE. — *Sex and Int. Secretions*, Chap. 17, Williams and Wilkins, 1939.
174. E. T. ENGLE. — *Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 145.
175. C. G. HARTMAN. — *Anat. Record*, 1938, 70, 35, suppl. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1939, 37, 287 et *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, 48, 221.
176. C. G. HARTMAN. — *Anat. Record*, 1947, 98, 539.
177. P. E. SMITH. — *Anat. Record*, 1946, 94, 497.
178. G. VAN WAGENEN et W. H. NEWTON. — *Am. J. Physiol.*, 1940, 129, 485.
179. G. VAN WAGENEN. — *Anat. Record*, 1948, 100, 761.
180. C. GILBERT et J. S. GILLMAN. — *S. Af. J. Med. Science*, 1945, 10, 51.
181. R. I. DORFMAN et G. VAN WAGENEN. — *Surg. Gynec. Obst.*, 1941, 73, 545.
182. G. VAN WAGENEN et A. H. MORSE. — *Yale J. Biol. Med.*, 1944, 17, 301.
183. S. L. COHEN, G. F. MARRIAN et M. C. WATSON. — *Lancet*, 1935, i, 674.
184. MARKER et C. G. HARTMAN. — *J. Biol. Chem.*, 1940, 133, 529.
185. W. R. FISH, W. C. YOUNG et R. I. DORFMAN. — *Endocrinology*, 1941, 28, 585.
186. J. H. ELDER et R. M. YERKES. — *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 1936, 120, 409.
187. C. G. HARTMAN. — *Carnegie Inst. Wash. Publ.*, 433, 1932, 23, 1.
188. J. BALL. — *Anat. Record*, 1937, 67, 507.
189. E. MELINKOFF. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1950, 60, 437.
190. W. H. PEARLMAN. — *The Hormones*. New York Academic Press, 1948, p. 453.
191. F. W. JONES. — *J. Obst. Gynec. Brit. Empire*, 1945, 52, 55.
192. A. H. SCHULTZ. — *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1948, 6, 1.
193. W. U. GARDNER et G. VAN WAGENEN. — *Endocrinology*, 1938, 22, 164.
194. C. F. GESCHICKTER. — *Diseases of the breast* London, 1943.
195. H. SPEERT. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1940, 67, 414.
196. W. U. GARDNER. — *Endocrinology*, 1941, 28, 53.
197. C. G. HARTMAN, C. F. GESCHICKTER et H. SPEERT. — *Anat. Record*, 1941, 79, 31 (suppl.).
198. H. SPEERT. — *Carnegie Inst. Wash. Publ.*, 1948, 575, 9.
199. W. A. YOUNG. — *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1946, 108, (829), p. 222.
200. G. W. CORNER JR. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1944, 47, 670.
201. W. H. HOSKINS, J. R. COFFMAN, F. C. KOCH et A. T. KONYON. — *Endocrinology*, 1939, 24, 702.
202. N. H. CALLOW, R. K. CALLOW, C. W. EMMENS et S. W. STROUD. — *J. of Endocrinology*, 1939, 1, 77.

203. R. I. DORFMAN et J. B. HAMILTON. — *Endocrinology*, 1939, 25, 28.
204. STEINACH et KUN. — *Lancel*, 1937, II, 845.
205. W. W. WESTERFELD et E. A. DOISY. — *Ann. Int. Med.*, 1946, 11, 267.
206. C. W. HOOKER, V. A. DRILL et C. A. PFEIFFER. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, 65, 192.
207. V. A. DRILL et C. A. PFEIFFER. — *Endocrinology*, 1946, 38, 300.
208. G. H. TWOMBLY, L. Mc. CLINTOCK et M. ENGELMAN. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1948, 56, 260.
209. G. VAN WAGENEN et U. GARDNER. — *Endocrinology*, 1950, 46, 265.
210. G. H. TWOMBLY et H. C. TAYLOR. — *Cancer Research*, 1942, 2, 811.
211. R. HERTZ et W. H. SEBRELL. — *Science*, 1944, 100, 293.
212. E. D. GOLDSMITH, S. S. SCHREIBER et R. F. NIGRELLI. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 69, 299.
213. R. HERTZ et W. WIM TULLNER. — *Endocrinology*, 1949, 44, 278.
214. R. HERTZ. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 67, 113.
215. M. X. ZARROW, I. B. KORETSKY et I. G. ZARROW. — *Endocrinology*, 1951, 48, 125.
216. M. X. ZARROW, F. L. HISAW et H. A. SALHANICK. — *Science*, 1950, 112, n° 2901, p. 147.
217. R. CLEVELAND, D. PHELPS et J. C. BURCH. — *Endocrinology*, 1941, 28, 659.
218. S. ZUCKERMAN. — *J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.*, 1937, 44, 494 et S. ZUCKERMAN et A. H. MORSE. — *Surg. Gynec. Obst.*, 1935, 61, 15.
219. L. VARGAS JR. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1943, 73, 23.
220. M. D. OVERHOLSER et E. ALLEN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, 30, 1322 et *Surg. Gynec. Obst.*, 1935, 60, 129.
221. E. T. ENGLE et P. E. SMITH. — *Anat. Record*, 1935, 62, 269 et 1935, 61, 471.
222. E. T. ENGLE, C. KRAKOWER et C. D. HAAGENSEN. — *Cancer Research*, 1943, 3, 858.
223. F. L. HISAW et F. C. LENDRUM. — *Endocrinology*, 1936, 20, 228.
224. A. MIGLIAVACCA. — *Arch. f. Gynäk.*, 1937, 164, 463.
225. G. A. OVERBEEK et M. TAUSK. — *Biochem. J.*, 1946, 40, I XVI.
226. G. VAN WAGENEN. — *Endocrinology*, 1949, 45, 544.
227. G. VAN WAGENEN et V. O. HURME. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 73, 296.
228. M. MAROIS. — *Bull. Ass. Anat.*, 1949, 58, 467.
229. W. R. FISH et R. I. DORFMAN. — *Endocrinology*, 1944, 35, 22.
230. B. N. HORWIT, R. I. DORFMAN et G. VAN WAGENEN. — *Endocrinology*, 1944, 34, 351.
231. E. A. DOISY, S. A. THAYER et J. T. VAN BRUGGEN. — *Fed. Proc.*, 1942, 1, 202.
232. R. I. DORFMAN et G. VAN WAGENEN. — *Surg., Gynec. and Obst.*, 1941, 73, 545.
233. W. R. FISH, R. I. DORFMAN et W. C. YOUNG. — *J. Biol. Chem.*, 1942, 143, 715.
234. B. N. HORWITT, R. I. DORFMAN, R. A. SHIPLEY et W. R. FISH. — *J. Biol. Chem.*, 1944, 155, 213.

M. DECLUME, IMP., LONS-LE-SAUNIER.

