

Zeitschrift: Archives des sciences [1948-1980]
Herausgeber: Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève
Band: 14 (1961)
Heft: 2

Artikel: Contribution à l'étude du métabolisme des androgènes chez le cobaye
Autor: Charollais, E.J. / Jayle, M.F. / Ponce, K.
Kapitel: II: Élimination des 17-cétostéroïdes chez les cobayes males et femelles dans les conditions normales
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-739571>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 15.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

II. ÉLIMINATION DES 17-CÉTOSTÉROÏDES CHEZ LES COBAYES MALES ET FEMELLES DANS LES CONDITIONS NORMALES

ÉTUDE QUALITATIVE DES PRINCIPAUX 17-CS PRÉSENTS DANS LES URINES DE COBAYES MÂLES NORMAUX

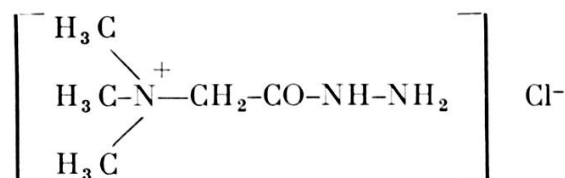
A. *Préparation des extraits bruts.*

Six cobayes mâles adultes, de 600 à 700 g ont été placés dans une cage à métabolisme pendant trois nuits consécutives sans nourriture. Les animaux sont nourris normalement pendant le jour. On récolte ainsi 480 ml d'urine traitée suivant les méthodes de fractionnement décrites dans l'article précédent. Le schéma qui suit en précise les modalités.

B. *Purification au réactif T de Girard.*

Les fractions A, B et C brutes, ainsi que les résidus bruts sont soumis à une purification au moyen du réactif T de Girard (GIRARD, SANDULESCO, 1936; DOBRINER et al., 1948; BAULIEU et al., 1957.)

Le réactif T de Girard (chlorhydrate de triméthylaminoacétohydrazide)



est utilisé en solution dans l'éthanol absolu à raison de 800 mg de réactif pour 10 ml d'alcool et 1,25 ml d'acide acétique glacial. On dissout le mélange en tiédissant (40°) et on ajoute 2 ml pour chaque fraction brute (3 ml pour la fraction C brute formant une gomme et contenant un peu d'humidité). On laisse séjourner une nuit à l'étuve à 37° afin de transformer les dérivés cétoniques en hydrazones correspondantes. Après ce temps, on ajoute à chaque fraction 10 ml d'eau glacée

et amène rapidement le milieu aux environs de pH 6,5 (tableau 1) au moyen de soude 10%. La solution est extraite trois fois avec chaque fois un volume d'éther afin d'en éliminer toutes les substances non cétoniques peu solubles dans la phase

TABLEAU 1.

Purification par le réactif de Girard des fractions A, B, C et « Résidus A et C ».

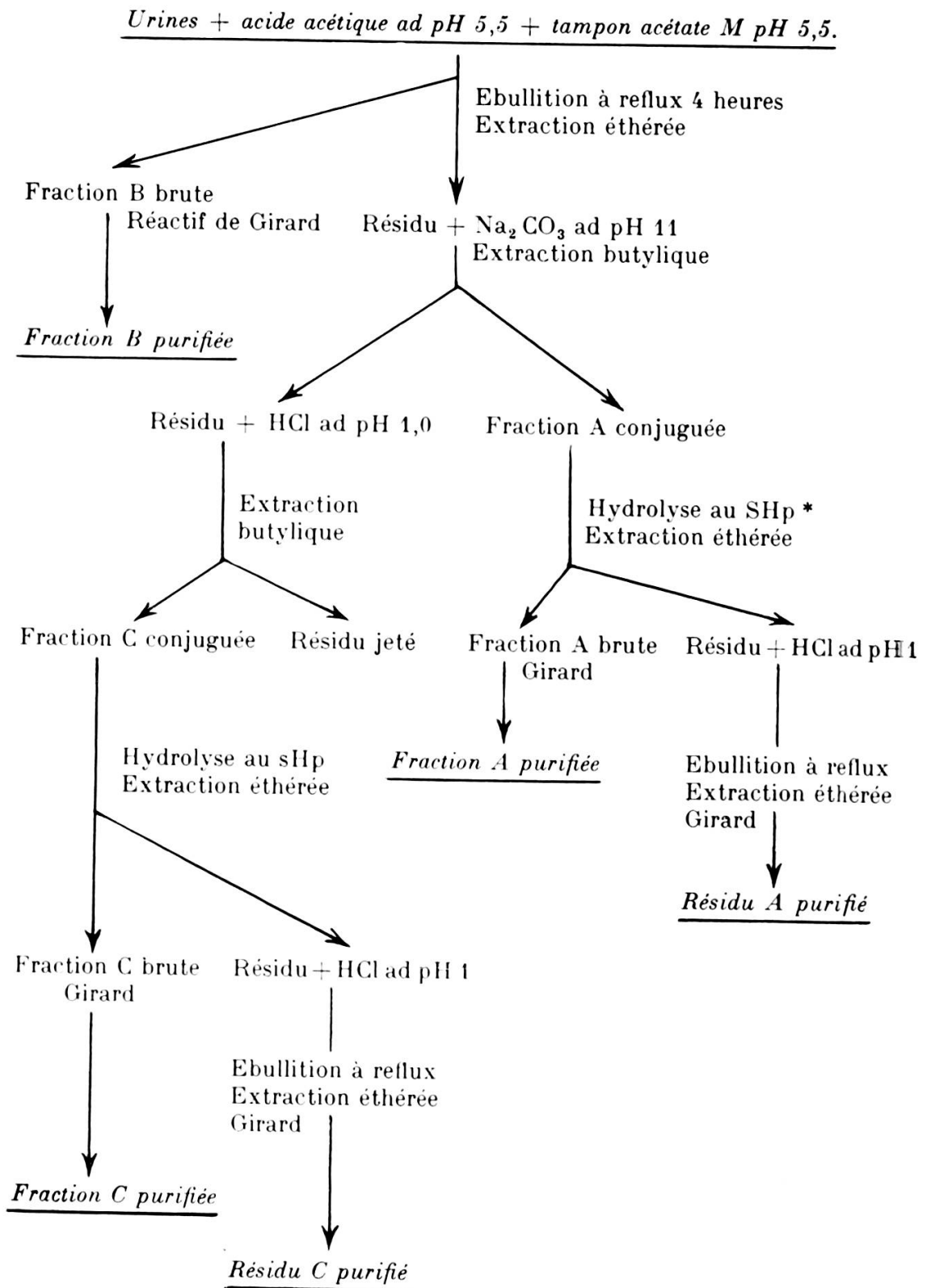
Fractions	pH à l'extraction étherée	pH d'hydrolyse temp. 20-23°
A	6,5	0,7
B	6,8	0,6
C	6,5	0,6
Résidu A	6,1	0,6
Résidu C	6,3	0,7

aqueuse. Les extraits étherés sont jetés, la phase aqueuse amenée aux environs de pH 1,0 (tableau 1) par addition d'HCl concentré. On laisse ainsi la solution 16 à 24 heures à température ordinaire dans une ampoule à décanter en présence d'un peu d'éther (1 volume) afin d'hydrolyser le dérivé de Girard et d'extraire les 17-CS libérés au fur et à mesure de l'hydrolyse. On extrait encore deux fois par un volume d'éther. Les extraits étherés (3 volumes) sont lavés comme de coutume deux fois avec 5 ml de soude N, deux fois avec 5 ml d'eau. Après décantation et évaporation à sec, on obtient les fractions A, B et C purifiées ainsi que les résidus A et C purifiés.

Nous n'avons pas utilisé la précipitation à la digitonine pour séparer les 3 α et les 3 β -hydroxystéroïdes dans chaque fraction, car elle ne marche pas toujours et ne peut être considérée comme démonstrative qu'avec une grande expérience. Aussi avons-nous séparé les différents 17-CS par chromatographie sur papier, ce qui nous a permis (sauf dans un cas) d'identifier ces 17-CS avec certitude.

C. Chromatographie sur papier.

Nous utilisons le système ligroïne-propanediol 1,2 à 20° pendant 22 heures sur papier Whatman n° 1, conformément aux techniques décrites dans l'article précédent. Cependant, au lieu de déposer un seul « spot », on place la totalité de chaque fraction sur toute la largeur de la bande. Pour les



* sHp = suc digestif d'*Helix pomatia*.

fractions B et C, les bandes avaient 6 cm de large, pour A 9 cm. Les fractions « résidus A et C » ont été déposées en un seul « spot ». Les éluats de chaque fraction ont été récupérés dans de petits cristallisoirs, évaporés à sec puis rechromatographiés en arrêtant la phase mobile au bas du papier, afin de contrôler l'absence ou la présence de 17-CS plus rapides que l'androstérone. Pour déterminer la position de chaque stéroïde sur les chromatogrammes déposés en bandes larges, on découpe de chaque côté une bandelette de 2 à 3 mm de large que l'on révèle au réactif de Zimmermann. Une fois les positions bien définies, on découpe des bandes transversales correspondant à l'emplacement des 17-CS, on découpe les papiers en petits morceaux et on les extrait longuement dans un appareil à extraction continue (type Soxhlet) avec 10 à 30 ml de méthanol suivant la quantité de papier. On traite de la même façon les zones de papier ne contenant pas de 17-CS, en vue d'un contrôle. Dans ce dernier cas, la totalité de l'extrait est alors déposée sur un seul « spot » à côté des 17-CS de référence.

D. *Identification des 17-cétostéroïdes. Résultats.*

Nous avons obtenu (figure 1):

Pour la fraction A purifiée: 5 fractions A1, A2, A3, A4, A5;

Pour la fraction B purifiée: 4 fractions B1, B2, B3, B4;

Pour la fraction C purifiée: 5 fractions C1, C2, C3, C4, C5.

Chaque fraction a été identifiée par rapport au témoin de référence placé en même temps dans la même cuve, ainsi qu'en chromatographiant un mélange d'une prise aliquote de la fraction identifiée avec le stéroïde pur correspondant afin de vérifier qu'il n'y a bien qu'une seule tache.

La nuance de la coloration obtenue avec le réactif de Zimmermann est aussi très utile. De plus, certaines fractions se sont présentées une fois évaporées à sec sous forme cristalline. Ces résultats, ainsi que les quantités approximatives de chaque 17-CS sont consignés dans le tableau 2.

Ce tableau permet de tirer les conclusions suivantes:

1. Les fractions A et C ont bien la même composition, il s'agit d'un équilibre de partage entre le n-butanol et le milieu urinaire à pH-11. Dans la pratique, l'extraction au moyen des colonnes verticales est meilleure, la fraction A renferme 80 à 90% de la totalité des 17-CS conjugués.

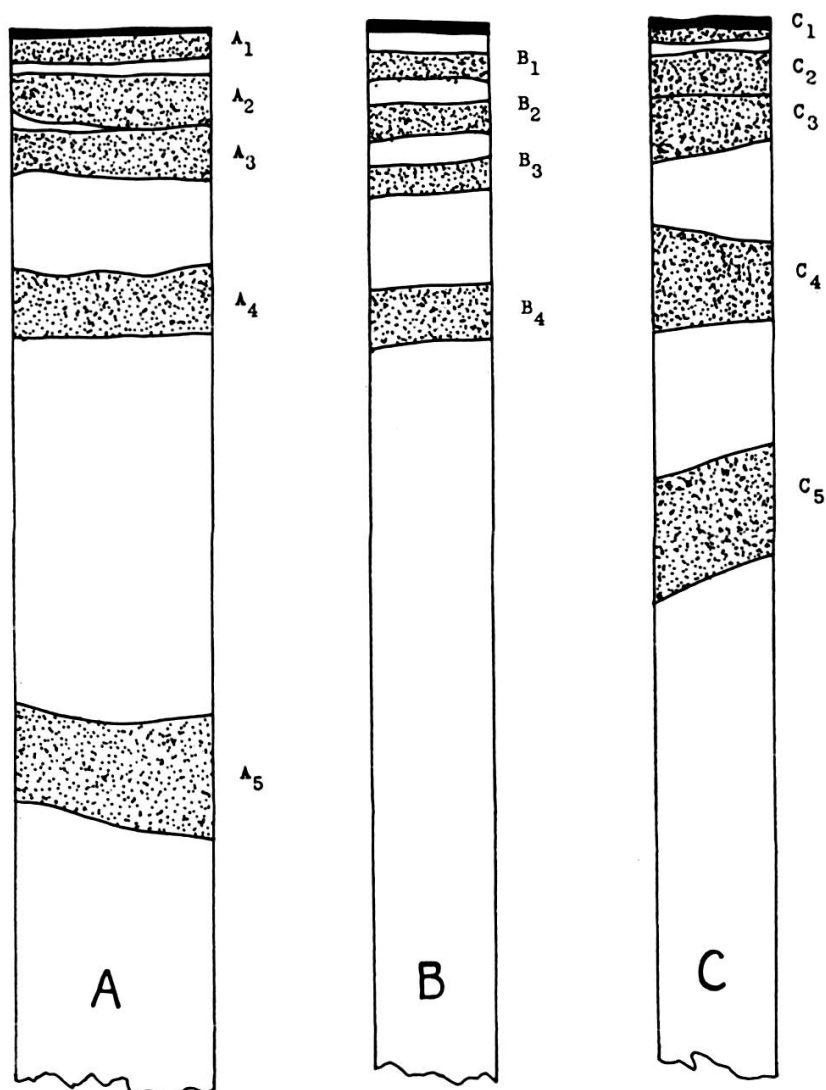


Fig. 1.

Chromatogrammes des principaux 17-céto-stéroïdes présents dans les fractions A, B et C des urines de cobayes.

2. La 11β -hydroxy-androstérone se trouve exclusivement dans la fraction B, ce qui tend à montrer une plus grande labilité dans son mode de conjugaison.

Dans ces conditions d'hydrolyse douce (pH 5,5, ébullition à reflux pendant quatre heures), la 11β -hydroxy-étiocholanolone n'est pas libérée de sa forme conjuguée, tandis que le cinquième de la 11 -céto-étiocholanolone et le tiers de la 11 -céto-androstérone sont hydrolysés.

TABLEAU 2.

Frac-tions	Coloration au réactif de Zimmermann	Forme cristalline	Stéroïde identifié	Esti-mation (μ g)
A ₁	violet	gomme	11-OHE	500 *
A ₂	rose	»	11-COE	1000
A ₃	rose	petits cristaux plats rectangulaires	11-COA	500
A ₄	jaune-brun	petits cristaux plats rectangulaires	probablement pas un 17-CS	?
A ₅	rose-violet	cristaux trapus et aiguilles	E ou éA	250
B ₁	violet	gomme	11-OHA	500
B ₂	rose	cristaux trapus et aiguilles	11-COE	500
B ₃	rose	faisceaux d'aiguilles	11-COA	500
B ₄	rose	»	?	?
C ₁	violet	gomme	11-OHE	500
C ₂	rose	»	11-COE	1000
C ₃	bleu-violet	»	11-COA	500
C ₄	jaune-brun	Longues aiguilles prismatiques	Id. à A ₄	?
C ₅	rose-violet	aiguilles fines	E ou éA	250

* Ces chiffres correspondent à 480 ml d'urine.

3. La composition totale de l'urine de cobaye mâle est la suivante:

11-céto-étiocholanolone	5 parties
11-céto-androstérone	3 »
11 β -hydroxy-étiocholanolone	2 »
11 β -hydroxy-androstérone	1 »
Etiocholanolone ou épiandrostérone	1 »

Pour un même 17-CS, il y a vraisemblablement un équilibre entre la forme 11 β -hydroxy et 11-céto, équilibre nettement en faveur de la forme cétonique (2,5 fois plus de forme cétonique pour le dérivé de l'étiocholanolone, 3 fois plus pour celui de l'androstérone). Il faut cependant signaler que ces proportions sont sujettes à d'assez fortes variations, surtout lorsqu'on travaille sur les urines de 24 heures d'un seul animal.

4. Les fractions A5 et C5 peuvent être constituées aussi bien par de l'étiocholanolone que par de l'épiandrostérone, les deux ayant le même Rf. Afin de trancher la question, nous avons effectué une précipitation à la digitonine, l'étiocholanolone étant un 3α -hydroxy-, l'épiandrostérone un 3β . Nous avons utilisé la méthode de DOBRINER et CALLOW (DOBRINER et al., 1948; CALLOW, 1950). Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir de résultat net.

En ce qui concerne les éluats des fractions A, B et C, c'est-à-dire les 17-CS migrant plus vite que l'androstérone, on trouve pour la fraction A une tache importante de 30 à 40 μg (correspondant à 480 ml d'urine), de Rf = 0,44 (Rf de l'androstérone = 0,11 — 0,12), non identifiée. Rien pour la fraction B. Pour la fraction C, la même tache de Rf = 0,42 beaucoup plus faible (10 μg) et une autre de Rf = 0,30 à l'état de trace. Ces 17-CS n'ont pu être identifiés car ils étaient en trop faible quantité.

Les fractions « résidus A et C » montrent que l'hydrolyse enzymatique est pratiquement complète. En effet, on trouve dans ces deux fractions:

Pour « résidu A » environ 100 μg de 17-CS oxygénés en 11, 50 μg de 17-CS occupant la position de l'étiocholanolone et environ 20 μg d'un 17-CS inconnu (Rf = 0,39) déjà trouvé dans les éluats des fractions A et C.

Pour « résidu C », 20 à 30 μg de 17-CS-11-oxygénés, environ 30 μg de 17-CS occupant la position de l'étiocholanolone et environ 10 μg du même 17-CS inconnu (Rf = 0,40).

Toute cette étude a porté sur l'urine de cobaye mâle, qui peut être récoltée à n'importe quelle période, sans qu'on puisse supposer une modification de composition quelconque. Chez la femelle, les variations cycliques rendaient cette étude plus difficile, il était discutable de travailler sur des mélanges d'urine. De nombreuses urines de 24 heures ont été chromatographiées selon le même procédé que celui décrit ci-dessus, sur des prises de 40 à 80 μg de 17-CS dosés.

On observe une identité complète en ce qui concerne les 11-oxy-17-CS entre les urines de mâles et celles de femelles. La seule différence importante réside dans la zone étiocholanolone/épiandrostérone. On observe toujours une tache à partir des urines de mâles, tandis que les urines de femelles ne contiennent pas toujours ce stéroïde et dans la majorité des cas, il est en quantité extrêmement faible. Nous verrons plus loin l'importance de ce fait concernant la biogenèse possible de l'étiocholanolone ou de l'épiandrostérone.

Notons également que des résultats tout à fait comparables ont été

obtenus par PERON et DORFMAN (1956). Cependant, comme nous utilisons essentiellement l'hydrolyse enzymatique, nous ne retrouvons pas d'artefacts $\Delta 9(11)$ comme ces auteurs. Plus récemment, STAIB et al. (1959) apportent une confirmation à nos résultats ainsi que des précisions concernant le mode de conjugaison des 17-CS chez le cobaye.

CYCLE ŒSTRAL DU COBAYE. ELIMINATION CYCLIQUE DES 17-CS

L'évolution cyclique des androgènes a été mise en évidence chez certaines femmes atteintes d'hirsutisme idiopathique, ainsi que chez le rat femelle normale (KOETS, 1949). Chez ces femmes, chaque ovulation est accompagnée d'une augmentation de l'élimination des 17-CS urinaires. C'est un phénomène semblable que nous avons observé chez le cobaye femelle dans des conditions physiologiques.

A. Résultats quantitatifs.

Nous avons publié une étude détaillée (CHAROLLAIS et al., 1957) des cycles de quatre cobayes femelles normales. Ces cycles ont été contrôlés au moyen des frottis vaginaux, et dans deux cas, après ces observations nous avons procédé à l'ovariectomie. Les ovaires, coupés en série et colorés se sont révélés parfaitement normaux. Nous rappellerons seulement que chaque œstre est accompagné d'un accroissement caractéristique de l'élimination des 17-CS (fraction A) urinaires. Cette montée est brusque et généralement au bout de 48 heures, le taux moyen normal se trouve rétabli.

Dans le tableau 3, nous avons réuni les valeurs partielles obtenues pour huit femelles normales étudiées au cours d'autres expériences. Ces résultats viennent renforcer les précédents. Ils montrent de plus, que chez des femelles plus âgées (femelle 88: environ 1 kg), le taux d'élimination quotidien de la fraction A est beaucoup plus élevé que chez des femelles de 500 à 550 g, qui n'ont pas encore leur taille définitive.

B. Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier.

Nous avons étudié de nombreuses femelles à différents moments du cycle, nous n'en présentons que deux dont les diagrammes sont caractéristiques (tableau 3). L'étude des chromatogrammes nous conduit aux constatations suivantes:

TABLEAU 3.

Élimination des 17-CS du cobaye au début du cycle œstral.

♀ n°	Durée après l'ouverture vaginale	Fractions µg/24 h.				Chromatographie µg/24 h.				
		A	B	AB	C	11-OHE	11-OHA	11-COE	11-COA	E ou éA
328	48 h.	685	149	—	73					
	72 h.	342	104	—	63					
329	48 h.	602	179	—	167					
	72 h.	313	112	—	174					
379	48 h.	433	160	—	164					
	4 j.	318	75	—	122					
378	48 h.	339	118	—	102					
	72 h.	288	164	—	123					
88	12 à 24 h.	736	138	—	177					
	24 à 48 h.	941	160	—	252					
	48 à 72 h.	899	135	—	264					
	Taux moyen normal	535	—	—	—					
P 13	24 h.	—	—	486	115					
	48 h.	—	—	555	43					
	Taux moyen normal	—	—	170	73					
P 45	24 h.	242	—	—	—	90	0	65	45	40
	48 h.	119	—	—	—	45	0	45	20	0
	Taux moyen normal	133	—	—	—	40	0	60	20	0
P 87	24 h.	370	—	—	—	160	110	50	30	0
	48 h.	222	—	—	—	110	90	40	20	0
	Taux moyen normal	240	—	—	—	110	60	50	20	0
P 129 -S	24 h.	—	—	285	—	125	20	20	40	traces
	48 h.	—	—	111	—	70	15	15	35	0
	3 ^e -4 ^e jours	—	—	143	—	50	0	15	65	0
P 121 -2S reliquat	24 h.	—	—	—	—	5	5	10	5	traces
	48 h.	—	—	—	—	5	5	5	5	»
	72 h.	—	—	—	—	5	5	5	5	«

1. Alors qu'on observe des variations quantitatives en fonction du cycle œstral, la chromatographie sur papier ne révèle pas de variations qualitatives. Les mêmes stéroïdes sont éliminés à peu près dans les mêmes proportions au moment de l'œstre ou en plein diœstre. Seules les quantités absolues varient.

2. Les fractions A ou AB contiennent essentiellement les quatre 11-oxy-17-CS dans les proportions normales, et quelquefois des traces d'étiocolanolone ou épiandrostérone à tous les stades du cycle.

3. On n'observe jamais d'androstérone.

C. *Œstre provoqué chez des femelles castrées ou hypophysectomisées par injection d'œstrone.*

La présence quasi exclusive de 11-oxy-17-CS dans les urines de femelles au moment de l'œstre fait penser immédiatement à une décharge d'origine surrénalienne. Il semble bien que ce soit le cas, car lorsqu'on injecte de l'œstrone à des femelles castrées, on reproduit exactement le même phénomène que celui observé physiologiquement.

Deux femelles castrées (436 et 437) ont été traitées par une injection unique de 20 μg d'œstrone (solution huileuse, intramusculaire).

Le tableau 4 montre que 24 heures après l'injection, le taux est nettement plus élevé (+ 79 μg chez la femelle 436; + 238 et + 207 μg chez la femelle 437 soumise au même traitement à environ dix jours d'intervalle). Après 72 heures, le taux redevient normal. Cette action n'affecte que la fraction A. La chromatographie sur papier des fractions A montre également une composition normale en 11-oxy-17-CS ainsi que de très faibles quantités d'étiocolanolone/épiandrostérone (cf. article suivant: femelles castrées). Il s'agit donc d'une action cortigène des œstrogènes.

Si maintenant, dans les mêmes conditions, nous traitons des femelles hypophysectomisées (femelles 443 et 466) par une même dose d'œstrone (20 μg intramusculaire), on n'observe aucune montée des 17-CS urinaires (tableau 4). L'action cortigène des œstrogènes est donc indirecte, c'est-à-dire passe par la voie hypophysaire. L'hypophyse déverse donc de l'ACTH sous l'influence des œstrogènes, la décharge surrénalienne est, en définitive, d'origine hypophysaire. Ces expériences cadrent exactement avec celle de ZONDEK et coll. (1952) relatives aux corticoïdes du cobaye.

On observe, en même temps, un phénomène concernant l'élimination urinaire. L'injection d'œstrone à une femelle castrée bloque systématiquement l'élimination de l'eau pendant environ quarante-huit heures. Ces animaux recevant par leur nourriture le même apport d'eau, en éliminent environ le tiers de la quantité normale. Au contraire, en l'absence d'hypophyse, le métabolisme de l'eau, déjà perturbé, ne subit plus de modifications consécutives à l'injection d'œstrone.

D. Interprétation et discussion.

1. Au cours du cycle œstral du cobaye, on assiste à une très forte montée de la fraction A. Des résultats, fournis par la chromatographie sur papier, nous montrent qu'il s'agit essentiellement de 17-CS oxygénés en 11 (11-oxy-androstérone, 11-oxy-étiocholanolone, 11-céto-androstérone, 11-céto-étiocholanolone). La composition de la fraction A ne semble pas varier au cours du cycle. Dans tous les cas étudiés, il n'y a pas d'androstérone.

2. La maximum d'élimination de la fraction A est réalisé dans l'intervalle compris entre vingt-quatre et quarante-huit heures après le début de l'ouverture vaginale, ce qui correspond dans tous les cas où nous avons pu le vérifier au moyen de frottis vaginaux, au moment du plein rut (cellules épithéliales kératinisées éosinophiles et disparition des leucocytes).

3. Si les métabolites dosés dans la fraction A des 17-CS neutres sont une bonne représentation de l'activité androgène de l'animal, nous sommes à même de penser qu'il s'agit bien d'une décharge androgène au moment de l'œstre. Ces androgènes proviennent de la surrénale et peut-être aussi de l'ovaire. La sécrétion de la surrénale l'emporte de beaucoup sur celle de l'ovaire. Quelques faits semblent le montrer:

- a) La présence quasi exclusive de 17-CS oxygénés en 11 renforce l'hypothèse d'une origine avant tout surrénalienne de ces 17-CS chez le cobaye. L'hydroxylation en 11 est en effet une propriété spécifique des systèmes enzymatiques du cortex surrénal.
- b) La castration de cobayes femelles n'entraîne aucun changement immédiat de l'élimination des 17-CS neutres (fraction A).
- c) Une seule injection de 20 μ g d'œstrone à une femelle castrée provoque une augmentation de la fraction A dans les vingt-quatre heures qui suivent. Action cortigène bien connue des œstrogènes à dose extra-physiologique, dose qui cependant n'est pas encore suffisante pour entraîner la dégénérescence de surrénales.
- d) D'autre part, ZONDEK (1952) observe une décharge des corticoïdes réducteurs et formaldéhydrogènes au moment du rut ou après injection d'œstrone, de stilbœstrol, ou d'ACTH à des cobayes femelles castrées. Il y a donc bien une activité surrénalienne en relation avec la production d'œstrogènes par l'ovaire.

TABLEAU 4.

Œstre provoqué chez la femelle castrée ou hypophysectomisée par 20 µg d'œstrone.

Animal	Durée avant ou après l'injection	Quantité d'urine (24 h.)	17-CS. Fractions en µg/24 heures	
			A	B
♂ 436	24 h. avant	144 ml.	279	41
	24 h. après	26 ml.	358	25
	48 h. après	40 ml.	431	29
♂ 437 1 ^{re} série	24 h. avant	93 ml.	298	33
	24 h. après	30 ml.	536	36
	48 h. après	25 ml.	419	30
♂ 437 2 ^e série	24 h. avant	55 ml.	304	24
	24 h. après	27 ml.	511	23
	48 h. après	22 ml.	338	26
	72 h. après	69 ml.	302	27
♀-H 443	24 h. avant	55 ml.	47	16
	24 h. après	50 ml.	49	16
	48 h. après	58 ml.	45	10
	72 h. après	48 ml.	23	10
♀-H 466	24 h. avant	34 ml.	46	8
	24 h. après	30 ml.	61	16
	48 h. après	54 ml.	38	17
	72 h. après	41 ml.	38	10

e) Une seule injection de 20 µg d'œstrone à des femelles hypophysectomisées ne provoque aucune élévation des 17-CS urinaires (fraction A). La présence de l'hypophyse est donc indispensable, elle assure l'ACTH nécessaire à la décharge surrénalienne de l'œstre.

ETUDE DE GESTATIONS.

RÔLE COMBINÉ DES OVAIRES, PLACENTA, SURRÉNALES.

A. Animaux utilisés. Résultats quantitatifs.

Cette étude, encore incomplète, a été effectuée sur trois femelles adultes pesant de 800 g à 1 kg, âgées de un à deux ans. Deux d'entre elles étaient multipares, l'autre primipare. Rappelons brièvement que chez le cobaye, l'accouplement et

la fécondation se confondent, puisqu'il n'y a d'ouverture vaginale qu'au moment de l'œstre. Le début de la gestation est donc facile à déterminer à deux ou trois jours près. Nous avons de plus effectué des frottis vaginaux afin de nous assurer, par la présence de spermatozoïdes, qu'il y avait bien eu accouplement. C'est à partir du moment où l'on observe des spermatozoïdes que nous avons, arbitrairement d'ailleurs, fixé le début de la gestation. Comme nous n'avons pas voulu sacrifier les petits, en les séparant de la mère, nous n'avons pas étudié ce qui se passe au point de vue métabolites urinaires après la mise-bas.

Le test utilisé comme contrôle de la bonne marche de la gestation est la courbe de poids. Elle ne permet cependant pas de dire grand chose avant la quatrième à cinquième semaine. La naissance à terme (67 jours) de petits normaux est un critère suffisant pour affirmer que le développement des embryons s'est effectué normalement, que les rapports hormonaux ont été corrects.

Voici encore quelques précisions sur ces trois femelles :

Les femelles 140 et P30 étaient multipares, la femelle 88 primipare. Elles pesaient de 810 à 1010 g au début et 1060 g à 1260 g (augmentation de 200 à 280 g à la fin d'une gestation de 65 à 67 jours (65 jours pour la femelle P30)). Elles ont donné naissance chacune à quatre petits pesant de 75 à 105 grammes.

Du point de vue quantitatif (figure 2), on voit que seule la fraction A (ou AB également dosée pour la femelle P30) présente des variations significatives. Les fractions B et C fournissent des résultats sans intérêt. Le fait essentiel est l'augmentation du taux des 17-CS urinaires en fin de gestation. C'est ainsi que chez la femelle 140, la fraction A passe de 435 $\mu\text{g}/24$ heures à 1776 $\mu\text{g}/24$ heures (augmentation de 4,1 fois), chez la femelle 88 de 535 à 1221 $\mu\text{g}/24$ heures (augmentation de 2,3 fois), enfin chez la femelle P30, le taux passe de 314 à 732 $\mu\text{g}/24$ heures (augmentation de 2,3 fois). Ceci est donc un phénomène constant qu'on peut admettre comme définitif. Moins constante est la courbe générale d'élimination en fonction de la durée de gestation. Examinons chaque animal de façon à trouver les points communs.

Femelle 140. — L'élimination des 17-CS (fraction A) se maintient à peu près constante pendant les premières quatre semaines, puis augmente brusquement. Il y a un plateau entre la sixième et la huitième semaine (probablement sans signification), puis la montée continue pour atteindre plus de 1700 $\mu\text{g}/24$ heures quatre jours avant la mise-bas.

Femelle 88. — Après avoir observé un rut, avec sa montée caractéristique des 17-CS, quelques heures avant la fécondation, l'élimination subit des fluctuations pendant les six premières semaines, puis la montée se dessine sans interruption pour atteindre plus de 1200 $\mu\text{g}/24$ heures cinq jours avant la mise-bas.

Femelle P30. — Ici encore, on observe des variations dans l'élimination des 17-CS pendant les cinq premières semaines avant qu'une montée nette se dessine. Le taux dépasse 700 $\mu\text{g}/24$ heures une semaine avant la mise-bas.

On peut également souligner les points suivants :

Les trois femelles n'ont pas le même âge, ce qui entraîne certainement des variations individuelles très marquées. De plus, deux femelles sont multipares et l'autre primipare. Ceci n'est toutefois pas suffisant pour expliquer toutes les différences observées d'une façon satisfaisante.

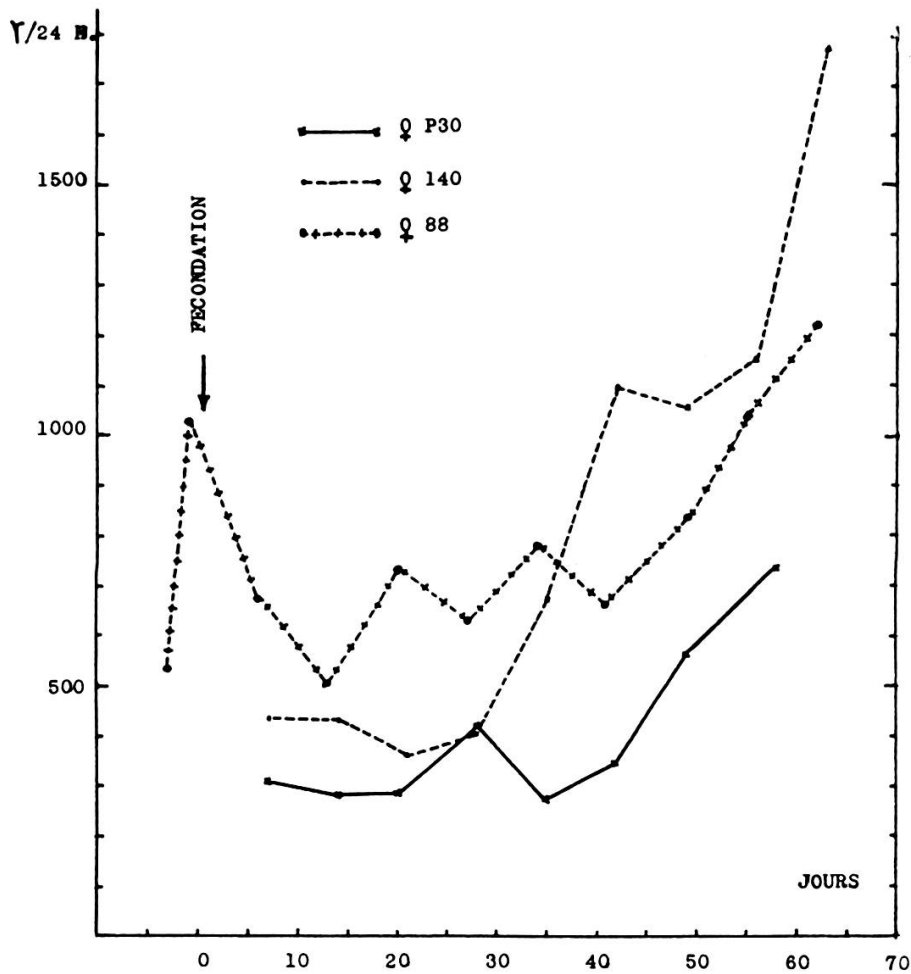


Fig. 2.

Elimination des 17-céto-stéroïdes au cours de la gestation.

B. Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier.

Il est important de savoir si la montée observée en fin de gestation était due à un ou plusieurs 17-CS absents chez la femelle normale, ou s'il ne s'agissait que d'une augmentation de ceux qui sont déjà présents.

Malheureusement, les techniques de chromatographie sur papier n'étaient pas encore au point lorsque nous avons étudié les deux premières femelles. Seuls les 17-CS de la femelle P30 ont pu être analysés régulièrement par chromatographie sur papier.

Chaque urine de vingt-quatre heures a été étudiée selon les techniques permettant d'extraire les fractions A et AB analysées par chromatographie sur papier (tableau 5). En voici les résultats essentiels:

TABLEAU 5.

Élimination des différents 17-CS au cours de la gestation.

Femelle P30.

Dates: (semaines)	1 ^{re}		2 ^o		3 ^e		4 ^e		5 ^e		6 ^e		7 ^e		8 ^e	
Fractions: $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$	A	AB	A	AB	A	AB	A	AB	A	AB	A	AB	A	AB	A	AB
Stéroïdes																
11-OHE . . .	140	120	140	170	150	120	190	160	130	110	170	170	250	195	425	200
11-OHA . . .	25	60	25	60	50	30	0	80	0	55	0	tr.	0	0	0	0
11-COE . . .	50	120	50	120	50	90	130	80	90	85	170	tr.	170	130	170	160
11-COA . . .	25	30	25	60	25	30	30	40	20	30	tr.	170	40	35	40	25
E ou éA . . .	tr.	45	tr.	0	35	45	45	60	30	70	0	0	85	65	85	50
Somme . . .	240	375	240	410	310	315	395	420	270	350	340	340	545	425	720	435
Quantité dosée par Zimmermann	314	384	283	476	285	394	427	471	271	386	348	399	564	512	732	471

1. Les étiocholanolones oxygénés en 11, ainsi que l'étiocholanolone ou épianrostérone semblent les seuls 17-CS affectés au cours de la gestation.

2. La montée générale observée quantitativement est le reflet d'une augmentation de la 11 β -hydroxy-étiocholanolone et de la 11-céto-étiocholanolone. En effet, la première passe d'environ 150 $\mu\text{g}/24$ heures à 425 $\mu\text{g}/24$ heures, tandis que la seconde d'environ 50 à 170 $\mu\text{g}/24$ heures.

3. La prédominance des étiocholanes sur les androstanes s'affirme au cours de la gestation.

4. Enfin, il semble que l'étiocholanolone ou épianrostérone soit éliminée en quantité plus importante en fin de gestation.

Tout ceci ne concerne qu'un seul cas, et l'on ne saurait généraliser ces données.

C. *Interprétation et discussion.*

On peut insister sur quatre points importants concernant l'élimination des 17-CS au cours de la gestation chez le cobaye.

1. Les 17-CS urinaires présentent une augmentation caractéristique qui se manifeste entre la cinquième et la septième semaine de gestation. Ce phénomène ne semble pas se produire à un moment très défini de la gesta-

tion. C'est pourquoi il est difficile de le rattacher d'une façon même approximative au placenta, aux surrénales ou aux ovaires.

2. Cette augmentation des 17-CS urinaires n'est pas due à un 17-CS absent dans l'urine de la femelle normale, mais à une plus forte élimination des 17-CS déjà présents dans l'urine normale.

3. Rien jusqu'à présent ne permet de tirer une conclusion quant à la provenance de ces 17-CS. Trois organes sont en jeu: l'ovaire de gestation qui n'est plus un ovaire normal, la surrénale qui subit également des modifications, enfin le placenta, siège d'un métabolisme très actif, spécialement du point de vue stéroïde et gonadotrope. Des expériences de castration de femelles gestantes permettraient peut-être d'apporter quelques précisions dans ce domaine, car on sait d'ores et déjà qu'il est possible de castrer un cobaye femelle dès le trente et unième jour de gestation sans pour autant l'interrompre. On peut donc penser que les 17-CS en excès dès la cinquième semaine de gestation proviennent avant tout soit du placenta, soit des surrénales.

4. La perturbation observée dans l'allure générale du diagramme d'élimination des 11-oxy-17-CS (chromatographie) en fin de gestation présente quelques analogies avec les observations faites sur des animaux traités par des stéroïdes du type cortisone, c'est-à-dire des hormones essentiellement surrénaliennes.

Ce travail est encore beaucoup trop rudimentaire pour qu'on puisse en dire davantage. Seule l'expérimentation permettra d'avancer dans la connaissance de la biosynthèse et du catabolisme des stéroïdes du type hormones mâles chez la femelle gestante.

SUMMARY

The main 17-ketosteroids present in guinea pig urine have been identified and assayed.

In male urine the composition is as follows:

11-ketoetiocholanolone	5 parts
11-ketoandrosterone	3 »
11-oxyetiocholanolone	2 »
11-oxyandrosterone	1 »
Etiocholanolone or epiandrosterone	1 »

In the female, the elimination of urinary 17-ketosteroids shows cyclic variations with a maximum during estrus, but without modification in the composition. There is strong evidence in favor of the essentially adrenal origin of the 17-ketosteroids found in the normal female.

As of the 5th or 7th week, gestation is accompanied by an increase in 17-ketosteroids.

BIBLIOGRAPHIE

AUTEURS CITÉS

- BAULIEU, E.-E., S. H. WEINMANN, M.-F. JAYLE: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **39**, 1371, 1957.
- CALLOW, R. K. in Emmens: *Hormone Assay*. Acad. Press Inc., N.Y., 376, 1950.
- CHAROLLAIS, E.-J., K. PONSE, M.-F. JAYLE: *Ann. Endoc.*, **18**, 109, 1957.
- DOBRINER, K., S. LIBERMAN, C. P. RHOADS: *J. Biol. Chem.*, **172**, 241, 1948.
- GIRARD, A., G. SANDULESCO: *Helv. Chim. A.*, **19**, 1095, 1936.
- KOETS, P.: *J. Clin. Endoc.*, **9**, 795, 1949.
- PERON, F. G., R. I. DORFMAN: *J. Biol. Chem.*, **223**, 877, 1956.
- STAIB, W., W. TELLER, W. SCHMIDT: *Experientia*, **XV**, 188, 1959.
- ZONDEK, B., S. BURSTEIN: *Endocrinology*, **50**, 419, 1952.