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. / Ponse, K.
Kapitel: III: Métabolisme des androgènes chez le cobaye normal et traité par les gonadotropines choroniques
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-739571

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. 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. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

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. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

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. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.07.2025

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

III. MÉTABOLISME DES ANDROGÈNES CHEZ LE COBAYE NORMAL ET TRAITÉ PAR LES GONADOTROPINES CHORIONIQUES

Brève étude du métabolisme partiel sur mâles normaux et surrenalectomisés
Etudes quantitative et qualitative

A. *Méthodes.*

Dans le but d'essayer d'établir les liens qui existent entre les 17-CS trouvés dans les urines et leurs précurseurs, nous avons procédé, par analogie avec ce qui se passe chez l'homme, à l'administration de certains stéroïdes qui sont éventuellement des précurseurs immédiats des 17-CS urinaires ou qui peuvent se trouver dans l'organisme du cobaye normal. Disons immédiatement qu'il s'agit de processus extra-physiologiques, puisque les doses administrées sont très élevées. Dans ces conditions, le sexe de l'animal importe peu. Aussi avons-nous utilisé des mâles pour des raisons de commodité (absence d'élimination cyclique des 17-CS). L'étude au moyen d'animaux surrénalectomisés est encore plus démonstrative, car n'ayant pratiquement plus de 17-CS urinaires, la totalité de ceux qui apparaîtront dans l'urine proviendra de l'injection effectuée.

Nous avons procédé de la façon suivante:

Les urines de cobayes mâles normaux ou surrénalectomisés sont prélevées durant les 24 heures qui précèdent l'injection d'une dose unique de 20 mg du stéroïde étudié, par voie intramusculaire.

On récupère l'urine pendant deux fois 24 heures après l'injection. Après 48 heures, le taux est redevenu normal. Les 17-CS excrétés sont dosés et étudiés qualitativement par chromatographie sur papier. Les chromatographies sont effectuées selon la technique précédemment décrite. Les taches les plus importantes sont identifiées avec certitude en chromatographiant l'un à côté de l'autre l'extrait urinaire et ce même extrait additionné d'un peu du 17-CS présumé

(5 à 20 μg suivant les cas). On double ainsi l'importance d'une tache et s'assure de l'identité avec les 17-CS présents.

De plus, les solutions qui s'écoulent des papiers sont récupérées dans de petits cristallisoirs, évaporées à sec puis rechromatographiées en arrêtant le solvant au bas du papier. On constate ainsi qu'il n'y a pas, dans les différents cas étudiés, de 17-CS migrant plus vite que l'androstérone. Nous avons également dosé l'acide glucuronique conjugué afin d'avoir une idée sur le mode de conjugaison des 17-CS éliminés à la suite de ces injections.

Quelques semaines après ce traitement, le même animal peut être utilisé pour d'autres injections du même type.

Notons enfin que les stéroïdes ont été injectés en solution dans l'huile de sésame ou d'olive stérile ou dans le propylène-glycol pour la cortisone (2 à 3 ml de solvant pour 20 mg de stéroïde).

B. Résultats.

a) *Testostérone* (tableau 1).

Quantitativement, après injection intramusculaire de 20 mg de testostérone à des cobayes adultes normaux ou surrénalectomisés, on observe une augmentation

TABLEAU 1.

Injection de Testostérone (20 mg). Résultats quantitatifs.

	Fractions (μg/24 h.)				Micro-équivalents ac. glucuronique conjugué
	A	B	AB	C	
Mâle 101					
2 jours avant injection	430 ± 20	130 ± 4		415 ± 54	
1 jour avant injection	478 ± 45	130 ± 6		422 ± 94	
24 heures après injection	1213 ± 126	245 ± 0		369 ± 35	
48 heures après injection	375 ± 12	144 ± 23		290 ± 38	
Mâle 106					
5 jours avant injection	272	137	—	—	1,44
1 jour avant injection	354	58	—	238	2,07
24 heures après injection	1070	380	—	324	3,88
48 heures après injection	396	50	—	—	1,81
Mâle 14-2S					
1 jour avant injection	—	—	0	—	—
24 heures après injection	—	—	630	—	2,52

Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier, fraction A (µg/24 h.).

	Avant injection	24 h. après *	48 h. après
Mâle 106			
11-OHE	66	437	132
11-OHA	0	0	0
11-COE	78	101	44
11-COA	33	0	44
X (R_a = 0,12-0,18) .	66	269	0
DHA	0	0	0
E ou éA	78	404	88
Mâle 14-2S			
11-OHE	5	119	30
11-OHA	0	0	0
11-COE	0	0	0
11-COA	0	0	0
X (R_a = 0,12-0,18) .	0	75	10
DHA	0	0	0
E ou éA	10	496	60

* Moyennes de 3 ou 4 chromatogrammes.

exclusive de la fraction A ou AB, les fractions B et C subissent des variations peu importantes. Sur trois animaux (mâles 101, 106 et 14-2S) ainsi étudiés, l'augmentation observée est de 2,7 à 3,4 fois le taux normal; en valeur absolue, elle atteint 630 à 757 µg, vingt-quatre heures après l'injection. L'augmentation de l'acide glucuronique conjugué est d'environ 1,7 à 2,1 microéquivalents.

Dans le cas du mâle 106, l'augmentation des 17-CS, métabolites de la testostérone est de 757 µg, soit 2,6 microéquivalents exprimés en 17-CS ayant le poids moléculaire de l'androstérone (290,4). L'acide glucuronique conjugué représente une augmentation de 2,1 microéquivalents soit 80,7% de glucuroconjugaison. De même, pour le mâle 14 surrénalectomisé, où le taux moyen d'acide glucuronique conjugué est d'environ 0,80 microéquivalents, on calcule que le taux de glucuroconjugaison est de 80,9%.

Si on examine maintenant les 17-CS urinaires éliminés du point de vue qualitatif, on constate que l'augmentation porte avant tout sur la 11-oxyétiocholanolone, ainsi que sur la zone étiocholanolone-épiandrostérone. On n'observe pas de formation de déhydroépiandrostérone, ni d'androstérone. L'hydrogénation de le double liaison en position 4-5 conduit essentiellement à la série de l'étiocholane chez le cobaye.

On observe de plus un stéroïde non identifié donnant une coloration bleue au réactif de Zimmermann, dont le R_f par rapport à l'androstérone est de 0,12 à 0,18. Il ne s'agit ni de la testostérone, ni de l'épitestostérone, ni des deux dérivés andro-

stane et étiocholane résultant de la réduction de la double liaison en 4-5. (3-céto, 17-β-hydroxyétiocholane et 3-céto, 17-β-hydroxyandrostane).

b) *Androstérone* (tableau 2).

Les injections d'androstérone ont été effectuées sur deux mâles adultes normaux et un mâle surrénalectomisé. On note avant tout une augmentation considérable de la fraction A ou AB, alors que les autres fractions ne sont pas touchées. Chez les deux mâles normaux, l'augmentation relative est de 4,5 et 8,2 fois le taux normal (discordance des résultats). En valeur absolue, l'élévation des 17-CS est de 965 μg et 3296 μg au cours des vingt-quatre heures qui suivent l'injection. Chez le mâle surrénalectomisé, l'augmentation est intermédiaire, soit 1815 μg.

L'acide glucuronique conjugué présente une montée de 4,5 et 4,56 microéquivalents chez le mâle normal et le mâle surrénalectomisé, ce qui représente 39,8% de glucuroconjugaison chez le premier et 73% chez le second.

Au point de vue qualitatif, on observe tout d'abord que l'androstérone administrée ne se retrouve intacte que pour une faible part: 585 μg chez le mâle 12, 335 μg chez le mâle 18 surrénalectomisé. Les principaux métabolites sont les 11-oxyétiocholanolone et androstérone, et l'étiocholanolone ou épiandrostérone.

TABLEAU 2.

Injection d'Androstérone (20 mg). Résultats quantitatifs.

	Fractions (μg/24 h.)				Microéquivalents ac. glucuronique conjugué
	A	B	AB	C	
Mâle 100					
3 jours avant injection	260 ± 22	180 ± 7	—	88	—
2 jours avant injection	237 ± 12	92 ± 4	—	55	—
1 jour avant injection	322	94 ± 2	—	—	—
24 heures après injection	1238 ± 198	144 ± 0	—	49	—
48 heures après injection	335 ± 19	96 ± 0	—	44	—
72 heures après injection	312 ± 21	83 ± 2	—	72	—
Mâle 12					
1 jour avant injection	440	—	462	—	2,22
24 heures après injection	3595	166	3900	—	6,7
48 heures après injection	539	—	624	—	1,96
Mâle 18-2S					
1 jour avant injection	0	0	0	—	—
24 heures après injection	—	—	1815	—	5,36

Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier, fraction AB (µg/24 h.).

	Avant injection	24 h. après *	48 h. après
Mâle 12			
11-OHE	165	585	160
11-OHA	55	200	20
11-COE	55	50	20
11-COA	30	0	0
DHA	0	0	0
E ou éA	55	2475	210
A	0	585	10
Mâle 18-2S			
11-OHE	traces	235	15
11-OHA	0	60	0
11-COE	traces	0	traces
11-COA	0	0	0
DHA	0	0	0
E ou éA	10	1350	110
A	0	335	40

* Moyenne de 2 chromatogrammes.

L'androstérone injectée subit une épimérisation soit du groupe OH en position 3, soit de l'H en position 5. Cette dernière modification est en tout cas certaine puisqu'on arrive par hydroxylation à la 11-β-hydroxy-étiocholanolone. Aussi bien dans la série des 11-oxy que dans celle des 11-désoxy, il semble y avoir un rapport de 3 à 4 entre la série de l'étiocholane et celle de l'androstane, rapport en faveur des étiocholanes.

c) *Déhydroépiandrostérone* (tableau 3).

La déhydroépiandrostérone a été administrée à trois mâles adultes normaux (mâles 103, 12 et 13). On observe une montée importante des fractions A et B. En ce qui concerne la fraction A, l'augmentation atteint 3,4 à 5,4 fois le taux normal. L'augmentation relative de la fraction B est moins intéressante, car elle peut être considérable si le taux normal de la fraction B est faible, ce qui arrive assez fréquemment (dégradation de certains 17-CS par chauffage prolongé). Elle peut atteindre 53 fois le taux initial chez le mâle 12, mais seulement 5,2 et 6,8 fois chez les deux autres. L'augmentation absolue est plus significative. On peut dire qu'elle affecte également les fractions A et B:

Mâle 103: augmentation de A: 1393 µg, de B: 1149 µg;
Mâle 12: augmentation de A: 1743 µg, de B: 1717 µg;
Mâle 13: augmentation de A: 920 µg, de B: 507 µg.

Le pourcentage de glucuroconjugaison est faible. Il atteint 35,5% chez le mâle 12, 59,2% chez le mâle 13. Il est vraisemblable que cette glucuroconjugaison d'environ 50% traduit un autre mode de conjugaison de la déhydroépiandrostérone non transformée par le cobaye (fraction B en partie). Il est possible qu'il s'agisse de sulfoconjugaison comme chez l'homme.

Au point de vue qualitatif, si l'on fait une moyenne entre les deux animaux observés (mâles 12 et 13), on constate que l'élimination porte avant tout sur la déhydroépiandrostérone non transformée et l'étiocholanolone/épiandrostérone. On peut dire qu'en moyenne il y a 50% de chaque. Il y a donc essentiellement hydrogénation de la double liaison, avec ou sans épimérisation en position 3. On note également une augmentation de la 11-β-hydroxyétiocholanolone qui atteint trois à quatre fois le taux normal. Ici encore, les processus de 11-β-hydroxylation se révèlent être très importants.

d) *Epiandrostérone* (tableau 4).

20 mg d'épiandrostérone ont été injectés à un mâle adulte (mâle 12). Au cours des vingt-quatre heures qui suivent, on observe une augmentation importante de la fraction A ou AB (11 à 12 fois le taux normal). En valeur absolue, l'éléva-

TABLEAU 3.

Injection de Déhydro-épiandrostérone (20 mg). Résultats quantitatifs.

	Fractions (μg/24 h)				Micro-équivalents ac. glucuronique conjugué
	A	B	AB	C	
Mâle 103					
2 jours avant injection	582 ± 6	188 ± 3	—	324 ± 8	—
1 jour avant injection	569 ± 31	362 ± 48	—	288 ± 25	—
24 heures après injection	1968 ± 28	1424 ± 7	—	634 ± 10	—
48 heures après injection	770 ± 11	203 ± 7	—	727 ± 44	—
Mâle 12					
avant injection	397	(33)	420	—	2,08
24 heures après injection	2140	1750	3640	—	5,96
Mâle 13					
1 jour avant injection	268	(88)	356	—	1,1
24 heures après injection	1188	595	1790	—	4,0
48 heures après injection	560	(53)	613	—	2,78

Les chiffres ( ) indiquent des valeurs calculées.

Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier, fraction AB (µg/24 h.).

	Avant injection	24 h. après *	48 h. après
Mâle 12			
11-OHE	165	620	—
11-OHA	55	60	—
11-COE	55	60	—
11-COA	30	60	—
DHA	0	1540	—
E ou éA	55	930	—
A	0	0	—
Mâle 13			
11-OHE	90	220	110
11-OHA	0	100	0
11-COE	60	100	55
11-COA	30	25	traces
DHA	0	430	0
E ou éA	90	1005	430
A	0	0	0

* Moyenne de 2 mesures.

tion de la fractionA est de 3786 µg, celle de la fraction AB 3904 µg. En considérant l'augmentation de l'acide glucuronique conjugué, on peut dire que 26,8% des métabolites de l'épiandrostérone sont glucuroconjugués. Ici encore, comme pour la déhydroépiandrostérone, nous sommes amenés à envisager un autre type de conjugaison des métabolites de l'épiandrostérone .Il s'agit peut-être de sulfo-conjugaison comme chez l'homme (Jayle et al., 1956).

Tableau 4.

Injection d'épiandrostérone (20 mg). Mâle 12. Résultats quantitatifs.

	Fractions (µg/24 h.)			Micro-équivalents ac. glucuronique conjugué
	A	B	AB	
1 jour avant injection .	354	(52)	406	1,95
24 heures après injection	4140	125	4310	5,54
48 heures après injection	485	(21)	506	1,23

Les chiffres ( ) indiquent des valeurs calculées.

Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier, fraction AB (µg/24 h.).

	Avant injection	24 h. après *	48 h. après *
11-OHE	170	275	85
11-OHA	50	0	10
11-COE	100	110	40
11-COA	20	0	20
DHA	0	0	0
E ou éA	120	3000	340
A	0	275	25

* Moyenne de 2 chromatogrammes.

Qualitativement, on peut dire que l'augmentation porte avant tout sur les 17-CS de la zone étiocholanolone/épiandrostérone et sur l'androstérone. Il s'agit selon toute vraisemblance d'épiandrostérone non transformée (un peu moins de 3000 µg) et d'un faible pourcentage transformé en androstérone par épimérisation en position 3. Notons enfin que la 11-β-hydroxyandrostérone subit une légère augmentation.

e) *Cortisone* (tableau 5).

Deux mâles adultes (mâles 102 et 13) ont reçu chacun 20 mg de cortisone. Après vingt-quatre heures, on observe une élévation importante des 17-CS urinaires de la fraction A ou AB, tandis que la fraction B ne varie guère et la fraction C faiblement. Ici encore, la fraction A ou AB est la seule intéressante. Chez ces deux animaux, l'augmentation relative est de 3,4 à 3,9 fois le taux normal. En valeur absolue, l'excédent est de 782 µg pour le mâle 102 (fraction A) et de 1097 µg chez le mâle 13 (fraction AB).

Afin d'estimer le pourcentage apparent de glucuroconjugaison, nous avons exprimé l'excédent des 17-CS en microéquivalents de 11-β-hydroxyétiocholanolone (poids moléculaire = 306,4), ce qui correspond bien à la réalité, car nous le verrons plus loin, la plupart des 17-CS éliminés dans ce cas sont les 11-oxy-17-CS. La glucuroconjugaison est faible (23,4%), d'autant plus que ce pourcentage est un maximum, étant donné que l'extrait dosé contient également des métabolites glucuroconjugués moins dégradés de la cortisone, conservant leur chaîne latérale en position 17 (C20 et C21). En ce qui concerne le mode de conjugaison des 11-oxy-17-CS, nous ne savons que peu de chose. On peut cependant affirmer qu'ils ne sont pas sous forme libre car l'extraction éthérée de l'urine ne fournit que des traces de 11-oxy-17-CS.

Qualitativement, les 17-CS métabolites de la cortisone sont essentiellement oxygénés en 11. Les stéroïdes de la série de l'étiocholane dominent (11-β-hydroxy et 11-céto-étiocholanolone). En plus faible quantité, nous trouvons les androstanes représentés par la 11-β-hydroxy et 11-cétoandrostérone. Les processus de 11-β-hydroxylation semblent irréversibles car l'animal n'élimine ni étiocholanolone ni androstérone.

TABLEAU 5.

Injection de Cortisone (20 mg). Résultats quantitatifs.

	Fractions (µg/24 h)				Micro-équivalents ac. glucuronique conjugué
	A	B	AB	C	
Mâle 102					
2 jours avant injection	351 ± 13	76	—	105 ± 5	—
1 jour avant injection	312 ± 9	100 ± 1	—	130 ± 18	—
24 heures après injection	1113 ± 3	178 ± 11	—	260 ± 9	—
48 heures après injection	273 ± 1	60 ± 7	—	78 ± 1	—
Mâle 13					
1 jour avant injection	—	—	378	—	1,79
24 heures après injection	—	—	1475	—	2,63
48 heures après injection	—	—	640	—	2,58

Résultats qualitatifs. Chromatographie sur papier, fraction AB (µg/24 h.)

	Avant injection	24 h. après	48 h. après
Mâle 13			
11-OHE	100	600	200
11-OHA	20	100	20
11-COE	100	500	200
11-COA	50	200	100
DHA	0	0	0
E ou éA	100	100	150
A	0	0	0

C. *Interprétation et discussion* (fig. 1).

Ces résultats partiels permettent de tirer quelques conclusions concernant le métabolisme des androgènes chez le cobaye. Il semble très différent de celui que l'on observe chez l'homme. En effet, chez ce dernier on connaît dans le détail les transformations que subit la testostérone pour aboutir à l'androstérone et à l'étiocholanolone. On connaît, dans une certaine mesure, la biogenèse de la déhydroépiandrostérone et de l'épiandrostérone (DORF-

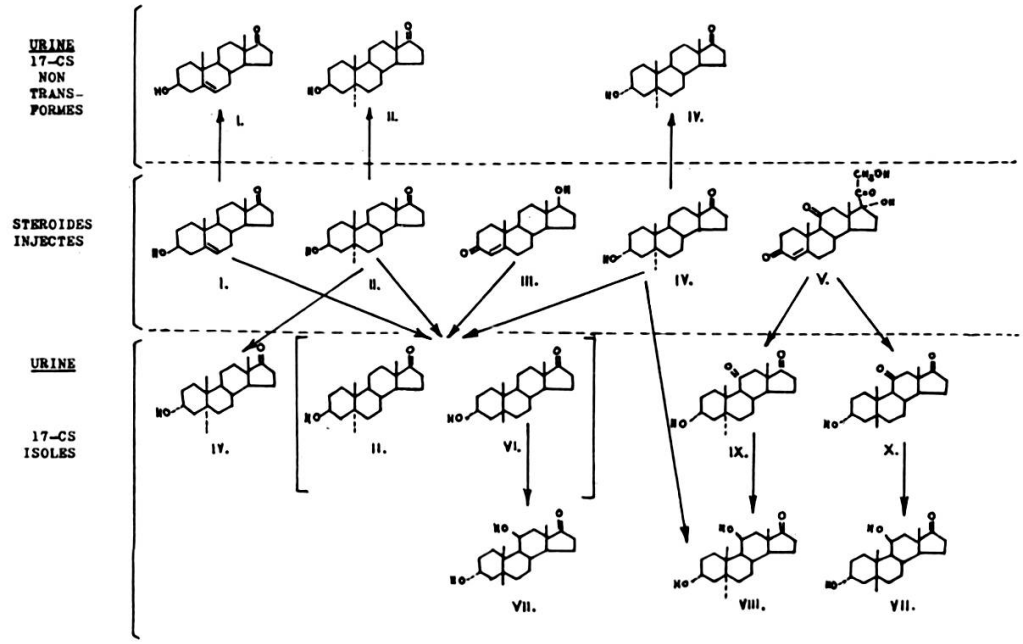

Fig. 1.

Métabolisme partiel de quelques stéroïdes chez le cobaye.

I. Déhydro-épiandrostérone.
II. Epiandrostérone (3 β-hydroxy, androstane, 17-one).
III. Testostérone.
IV. Androstérone (3 α-hydroxy, androstane, 17-one).
V. Cortisone.
VI. Etiocholanolone (3 α-hydroxy, étiocholane, 17-one).
VII. 11 β-hydroxy, étiocholanolone (3 α, 11 β-dihydroxy, étiocholane, 17-one).
VIII. 11 β-hydroxy, androstérone (3 α, 11 β-dihydroxy, androstane, 17-one).
IX. 11-céto, androstérone (3 α-hydroxy, androstane, 11, 17-dione).
X. 11-céto, étiocholanolone (3 α-hydroxy, étiocholane, 11, 17-dione).

MAN, SHIPLEY, 1956). Chez le cobaye, on ne trouve comme métabolites de la testostérone (III) que l'étiocholanolone (VI) ou l'épiandrostérone (II), alors qu'une fraction importante est constituée par la 11-β hydroxyétiocholanolone (VII). Dans l'organisme du cobaye mâle où la testostérone est élaborée en très faible quantité, il est vraisemblable que la majeure partie est éliminée dans l'urine sous forme de 11-β hydroxyétiocholanolone, le reste sous forme d'étiocholanolone. Le fait que la testostérone donne lieu à l'excrétion de 17-CS oxygénés en 11 indique avec une haute probabilité que le foie du cobaye possède une ou plusieurs β-hydroxylases. On peut en déduire que chez cet animal *une partie des 17-CS oxygénés en 11 provient des testicules.*

Une partie de l'androstérone (IV) administrée est éliminée telle quelle, une autre fraction, sous forme hydroxylée en 11 (11-β hydroxyandrostérone VIII), tandis que le reste est épimérisé en position 5 pour conduire à l'étiocholanolone (VI) qui elle-même peut être hydroxylée en position 11. La déhydroépiandrostérone (I), métabolite important chez l'homme, n'est même pas présente dans l'urine du cobaye normal. Lorsqu'on lui en administre, elle est éliminée en partie (environ 50%) sous sa forme primitive, en partie sous forme hydrogénée (étiocholanolone VI ou épiandrostérone II). L'étiocholanolone ainsi obtenue est également hydroxylée en position 11. La déhydroépiandrostérone non transformée est éliminée dans l'urine sous forme d'un conjugué labile qui se retrouve dans la fraction B.

Par analogie avec ce qui se passe chez l'homme, et d'après les travaux de Bitman et Cohen (1951), il est très probable qu'il s'agisse de sulfate de déhydroépiandrostérone. L'épiandrostérone (II) subit les mêmes transformations que les trois stéroïdes précédents (testostérone, androstérone, déhydroépiandrostérone) mais en plus, on observe une épimérisation en position 3, conduisant à l'androstérone (IV). Enfin, quoique un peu à part, le métabolisme de la cortisone (V) est intéressant car il conduit à la formation d'une importante quantité de 17-CS oxygénés en 11. Par perte des carbones 20 et 21, réduction de la double liaison et de la fonction cétonique, dans le cycle A, on obtient les deux isomères: 11-céto-étiocholanolone (X) et 11-céto-androstérone (IX). Enfin, la réduction des fonctions cétoniques en 11, nous conduit à la formation des 11-β hydroxy-étiocholanolone (VII) et 11-β hydroxy-androstérone (VIII). La cortisone, hormone corticale, suffit donc à assurer la production des quatre 11-oxy-17-CS toujours présents dans l'urine du cobaye normal et absents chez l'animal surrénalectomisé.

On peut conclure que les 11-oxy-17-CS ont, selon toute vraisemblance, une origine double: cortico-surrénalienne et testiculaire. L'étiocholanolone ou l'épiandrostérone prend naissance au niveau des gonades mâles et femelles comme le montrent les expériences de surrénalectomie.

Surrénalectomie: mâles et femelles
Rôle du testicule et de l'ovaire
Influence prépondérante de la surrénale

La surrénalectomie bilatérale des cobayes mâles et femelles permet de préciser le rôle du testicule et de l'ovaire en tant que producteurs de sté-

roïdes androgènes. De même, en comparant les animaux normaux (avant surrénalectomie ou ayant encore une surrénale) avec les animaux surrénalectomisés totalement, nous pouvons déduire le rôle de la surrénale. Ce dernier est prépondérant, mais nous ne pouvons pas dissocier complètement le rôle de la surrénale de celui des gonades. Examinons ce qui se passe chez les animaux des deux sexes.

Technique de surrénalectomie.

La technique de surrénalectomie utilisée est celle décrite par O. LIBERT (CHAROLLAIS et al., 1957*a*). Nous la résumons ici brièvement:

Les animaux sont opérés en deux fois. On effectue d'abord la surrénalectomie droite, puis trois à quatre semaines après, la surrénalectomie gauche selon la même technique. L'animal, rasé sur le flanc, désinfecté soigneusement au Bradosol (Ciba), est anesthésié à l'éther. On pratique une ouverture dorso-ventrale de 4 à 5 cm sur la dernière côte flottante. On dissèque cette dernière, la met à nu et la sectionne le plus près possible de la musculature dorsale tout en respectant le péritoine qui maintient la masse intestinale en place.

On incise le péritoine puis introduit de petits paquets de coton entourés de gaze, imprégnés de Bradosol de façon à repousser postérieurement les intestins, antérieurement le foie. Le champ est alors bien dégagé, la surrénale est juste au fond de l'ouverture. On doit alors travailler sur le rein ou la surrénale uniquement avec des « allumettes » garnies de coton, humecté de Bradosol. On dilacère d'abord la graisse et le conjonctif avec une pince fine. Une fois la surrénale mise à nu, on la dégage lentement et délicatement de la veine cave avec un petit crochet tranchant dans sa portion interne, jusqu'à ce qu'elle ne soit plus retenue que par la veine surrénalienne. Il suffit ensuite de sectionner rapidement la veine surrénarienne. Après une hémorragie de quelques minutes, on peut recoudre la musculature au catgut, puis la peau au moyen d'agrafes. La cicatrisation s'effectue très rapidement. Il est indispensable de travailler à deux pour effectuer une surrénalectomie rapide et précise.

A. *Mâles. — Rôle du testicule et de la surrénale.*

1. *Mâles surrénalectomisés sans traitement substitutif ou avec traitement incomplet.*

L'ablation de la première surrénale chez le mâle n'affecte nullement le comportement et la croissance de l'animal ou la composition de ses 17-CS urinaires. Cependant, on note immédiatement après la première opération un léger fléchissement dans l'élimination journalière des 17-CS urinaires, fléchissement rapidement compensé par la surrénale restante. Trois à quatre semaines après la première opération, le taux des 17-CS semble être tout à fait normal (il faudrait opérer statistiquement pour démontrer une différence ou une identité, car les mesures n'ont été faites que rarement sur les mêmes animaux entiers et avec une seule surrénale).

Par contre, après la seconde surrénalectomie, pour autant que l'animal n'ait pas de reliquat ni de surrénale accessoire, l'élimination des 17-CS urinaires tombe à zéro. Un dosage global, au moyen de la réaction de Zimmermann précédemment décrite (CHAROLLAIS, 1955), révèle quelques dizaines de μg qui ne sont dûs qu'à des chromogènes interférents, car une étude chromatographique montre nettement l'absence complète de 17-CS urinaires. Rien dans la zone des 11-oxy-17-CS, rien dans celle des 11-desoxy-17-CS (tableau 6). C'est pour cette raison que nous avons renoncé à doser les 17-CS des cobayes après surrénalectomie bilatérale, et avons effectué la chromatographie sur papier sur l'extrait total des 24 heures. Nous n'avons pu suivre ces animaux que pendant 9 jours au maximum, car sans traitement autre que les injections d'eau physiologique et de glucose et une nourriture riche en vitamine C et en chlorure de sodium, les animaux meurent rapidement.

TABLEAU 6.

Cobayes mâles surrénalectomisés sans traitement.

Cobaye	♂ 1				♂ 9		♂ 10			♂ 11		
Date	10 VIII	18 VIII	21 VIII	23 VIII	4 VI	12 VI	29 V	26 VI	28 VI	28 V	28 VI	3 VII
Fraction A μg/24 h.												
Totale . .	186	44	32	33	122	20	107	—	—	138	150	—
11-OHE . .	15	0	0	0	50	0	45	0	0	35	—	0
11-OHA . .	0	0	0	0	20	0	20	0	0	25	—	0
11-COE . .	15	0	0	0	20	0	35	0	0	35	—	0
11-COA . .	0	0	0	0	10	0	10	0	0	10	—	0
E ou éA . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0

Les dates de la seconde surrénalectomie sont les suivantes:
♂ 1: 14.VIII; ♂ 9: 7.VI; ♂ 10: 24.VI; ♂ 11: 1.VII.
Les résultats antérieurs correspondent à ceux d'un animal avec une ou deux surrénales.

Le traitement de choix des cobayes surrénalectomisés bilatéralement semble être l'aldostérone. Nous l'avons administrée à raison de 10 μg/24 heures, en solution dans l'eau physiologique, par voie sous-cutanée.

On peut immédiatement voir que ce traitement est insuffisant car les animaux maigrissent de façon régulière et finissent au bout de trois à quatre semaines par mourir, atteints d'asthénie, de paralysie de l'arrière-train et d'ulcérations gastriques dans la région pylorique, pouvant aller jusqu'à la perforation. Les cobayes soumis à ce traitement présentent exactement le même diagramme que les animaux non traités; il n'y a plus de traces de 17-CS dans les urines (tableau 7, mâle 8).

TABLEAU 7.

Cobaye surrénalectomisé traité à l'aldostérone (10 µg/24 h.). Mâle 8.

Date	1.VI	6.VI	8.VI	15.VI	22.VI	29.VI	6.VII
Fraction AB µg/24 h.							
Totale	264	26	19	—	—	—	—
11-OHE . . .	125	0	0	0	0	traces	0
11-OHA . . .	60	traces	0	0	0	0	0
11-COE . . .	0	0	0	0	0	0	0
11-COA . . .	0	0	0	0	0	0	0
E ou éA . . .	0	0	0	0	0	0	0

Peut-on conclure que la totalité des 17-CS urinaires provient de la surrénale et que le testicule ne joue aucun rôle ? Non, car il y a interdépendance entre ces deux organes, et faute d'hormones corticostéroïdes (l'aldostérone n'est pas suffisante), le testicule dégénère. Macroscopiquement, il devient mou et petit, souvent même il quitte le scrotum et prend une position abdominale. L'histologie révèle une dégénérescence discrète de la lignée germinale. Ainsi les testicules ne jouent plus leur rôle normal et on ne peut pas connaître leur participation dans la genèse des androgènes estimés au moyen des 17-CS urinaires. Il faut un traitement substitutif convenable, qui conserve aux testicules leur physiologie normale. On note également chez les addisonniens une diminution de l'activité androgène du testicule.

2. *Mâles surrénalectomisés avec traitement substitutif efficace.*

Le traitement substitutif qui nous a permis de faire survivre facilement nos animaux est le suivant:

Injection sous-cutanée journalière d'un mélange de 10 μg d'aldostérone (ou acétate d'aldostérone) de 30 μg d'acétate de cortisone (suspension cristalline dans 2 cc d'eau physiologique) et de 2 cc de glucose à 10%. Les animaux reçoivent une nourriture riche en vitamine C et chlorure de sodium, sous forme de son de blé auquel on ajoute 2 g/Kg de vitamine C et 2% de chlorure de sodium. Le temps de survie peut ainsi dépasser 6 à 7 semaines sans perte de poids appréciable.

Ce traitement nous a permis de démontrer la fonction androgène du testicule en identifiant les 17-CS urinaires présents par chromatographie sur papier (tableau 8).

TABLEAU 8.

Cobayes mâles surrénalectomisés traités à la cortisone (30 μg/24 h.) et aldostérone (10 μg/24 h.).

Mâle 14.

Date	9.X	16.X	23.X	29.X	5.XI	12.XI	19.XI	26.XI
Fraction AB μg/24 h.								
Totale (conjugués)	287	—	—	—	—	—	—	—
11-OHE . .	105	0	0	0	0	5	5	traces
11-OHA . .	25	0	0	0	0	0	0	0
11-COE . .	25	0	traces	traces	traces	0	0	0
11-COA . .	0	0	0	0	0	0	0	0
Bleu * . .	—	—	+	+	+	—	—	—
E ou éA . .	55	75	10	20	10	10	50	10

Seconde surrénalectomie le 10.X.
* Tache bleue au Zimmermann RA = 0,20 ± 0,04.

On note d'une part une très faible quantité de 11-oxy-17-CS, spécialement de 11-β-hydroxy-étiocholanolone et de 11-céto-étiocholanolone, d'autre part une élimination de 10 à 75 μg/24 heures (moyenne 20 μg) d'étiocholane-3α ol, 17-one ou peut-être d'androstane-3β ol, 17-one ou d'un mélange des deux. Ces deux stéroïdes migrent en même temps et la séparation à la digitonine n'ayant pas été effectuée sur de si faibles quantités, nous ne sommes pas à même de trancher la question.

Mâle 18.

Date	30.X	5.XI	12.XI	19.XI	26.XI	5.XII	10.XII	17.XII
Fraction AB µg/24 h.								
Totale . .	85	—	—	—	—	—	—	—
11-OHE . .	15	traces	traces	traces	traces	traces	traces	traces
11-OHA . .	0	0	0	0	0	0	0	0
11-COE . .	0	traces	traces	traces	traces	traces	traces	traces
11-COA . .	15	0	0	0	0	0	0	0
Bleu * . .	—	—	+	—	—	+	+	—
E ou éA . .	30	10	10	10	10	20	10	15

Seconde surrénalectomie le 30.X.
* Tache bleue au Zimmermann Ra = 0,20 ± 0,04.

Conclusions:

a) La surrénalectomie bilatérale du cobaye mâle suivie d'un traitement approprié permet d'une part une longue survie et d'autre part la mise en évidence de la fonction testiculaire qui se traduit par l'élimination dans les urines d'étiocholanolone (ou épiandrostérone ou mélange des deux) à raison de 20 µg/jour en moyenne. On note aussi la présence de très faibles quantités de 11β-hydroxy- et de 11-céto-étiocholanolone.

b) Dans tous les cas observés, nous n'avons jamais trouvé d'androstérone, ni de stéroïdes migrant plus rapidement. En effet, les effluants recueillis puis rechromatographiés en arrêtant le front du solvant à l'extrémité inférieure du papier, ne contiennent pas de 17-CS.

c) Les injections de testostérone à des cobayes montrent que cette hormone mâle se métabolise essentiellement en étiocholanolone et 11β-hydroxyétiocholanolone. Ceci permet de conclure que l'élimination des 17-CS urinaires des cobayes surrénalectomisés traduit une synthèse de testostérone par le testicule physiologiquement normal.

Les processus de transformation de la testostérone semblent moins complexes que chez l'homme, car on n'aboutit ni à l'androstérone ni à la déhydroépiandrostérone. Cependant, la 11-β-hydroxylation joue chez le cobaye un rôle très important.

TABLEAU 9.

Cobaye mâle surrénalectomisé, avec reliquat surrénalien (mâle 4).

Date	11.VIII	22.VIII	28.VIII	5.IX
Fraction A µg/24 h. .				
Totale	108	56	41	58
11-OHE	15	0	10	15
11-OHA	0	0	0	0
11-COE	10	0	0	0
11-COA	10	0	0	0
E ou éA	0	0	0	0

Seconde surrénalectomie le 16.VIII.

4. *Influence d'un reliquat surrénalien.*

La présence d'un reliquat surrénalien ou d'une surrénale accessoire se traduit toujours par la persistance d'une faible élimination de 17-CS oxygénés en 11 dans les urines (tableau 9, mâle 4). Le principal stéroïde éliminé ainsi est la 11-β-hydroxy-étiocholanolone. Elle atteint 10 à 15 µg/24 heures, ce qui représente un taux assez faible, mais non nul, comme ce devrait être le cas pour un animal surrénalectomisé non traité. A part cela, on se rend vite compte de la présence d'un reliquat ou d'une surrénale accessoire par l'allure générale de l'animal qui reste vif et augmente légèrement de poids. Il peut survivre plusieurs mois mais meurt lorsque le reliquat surrénalien hyperactif finit par se nécroser et disparaître. A l'autopsie, on ne retrouve pratiquement plus trace d'un reliquat dont l'existence était certaine. Cette observation montre le rôle prépondérant de la surrénale chez le cobaye. Elle assure la biogenèse de la quasi-totalité des 17-CS éliminés dans l'urine ainsi que l'intégrité de la fonction testiculaire.

B. *Femelles surrénalectomisées. — Rôle de l'ovaire et de la surrénale.*

1. *Conséquences de la surrénalectomie. Rôle de l'ovaire.*

Il semble que la surrénalectomie bilatérale chez le cobaye femelle affecte peu l'ovaire. En principe, il sera donc facile de mettre en évidence le rôle de l'ovaire sur un animal maintenu en survie par un simple traitement au

glucose, eau physiologique et aldostérone (10 μg/24 heures) associé à une nourriture riche en vitamine C et en chlorure de sodium (tableau 10).

TABLEAU 10.

Cobaye surrénalectomisé traité à l'aldostérone (10 μg/24 h.). Femelle P 89.

Date	23.V	6.VI	18.VI	25.VI	2.VII	7.VII	16.VII	23.VII
Fraction A μg/24 h.								
Totale . .	248	191	—	—	—	—	—	—
11-OHE . .	—	130	0	0	0	0	0	0
11-OHA . .	—	0	0	0	0	0	0	0
11-COE . .	—	25	0	0	0	0	0	0
11-COA . .	—	25	0	0	0	0	0	0
E ou éA . .	—	0	0	0	0	0	0	0

Seconde surrénalectomie le 14.VI.

Il ressort de ce tableau que l'élimination des 17-CS urinaires chez la femelle surrénalectomisée sans reliquat tombe à zéro. Il n'y a pas de 17-CS occupant la position de l'étiocholanolone (*Huis in't Veld*, 1960).

TABLEAU 11.

Cobaye femelle surrénalectomisée traitée à la cortisone (2 mg/24 h.). Femelle P. 64.

Date	2.III	9.III	13.III	20.III	23.III	2.IV
Fraction A μg/24 h.						
Totale	91	72	259	274	451	314
11-OHE	45	95	135	—	300	160
11-OHA	20	0	0	—	20	15
11-COE	45	45	90	—	90	90
11-COA	20	25	45	—	45	30
E ou éA	0	0	0	—	0	0

Seconde surrénalectomie le 11.III. Injections de cortisone dès cette date.

Un second moyen utilisé en vue de la survie des animaux surrénalectomisés est le traitement à la cortisone. Même à fortes doses (20 mg/24 heures), il est insuffisant et ne permet pas d'enrayer la chute de poids. Toutefois, la survie est plus longue qu'avec l'aldostérone seule. Malheureusement, la cortisone se métabolise en 17-CS oxygénés en 11 et la distinction entre les métabolites d'origines endogène et exogène est impossible (tableau 11). Notons cependant qu'il n'y a toujours pas de tache occupant sur les chromatogrammes la position de l'étiocholanolone.

2. *Traitement de survie. Résultats.*

Le traitement de survie mis au point pour les mâles surrénalectomisés convient parfaitement aux femelles. Le tableau 12 montre les résultats obtenus sur deux femelles qui ont malheureusement présenté, l'une (P121) un reliquat, l'autre (P138) une surrénale accessoire dont le fonctionnement ne s'est manifesté que tardivement. La femelle P138 peut être considérée comme surrénalectomisée complète pendant les deux premières semaines. L'élimination quotidienne des 17-CS se limite à des traces de 11-β-hydroxyétiocholanolone. Après ce temps, le diagramme qualitatif se rapproche beaucoup de celui d'une femelle normale. On note de très faibles quantités d'étiocholanolone (ou épiandrostérone) dans les urines.

TABLEAU 12.

Cobaye femelle surrénalectomisée avec reliquat, traitée à l'aldostérone (10 μg/24 h.) et cortisone (30 μg/24 h.). Femelle P 121.

Date	6.XI	16.XI	23.XI	30.XI	1.XII	2.XII	7.XII	17.XII
Fraction AB μg/24 h.								
Totale . .	290	—	—	—	—	—	—	—
11-OHE . .	140	5	10	5	10	5	40	85
11-OHA . .	70	5	10	5	10	5	10	35
11-COE . .	70	5	5	15	10	5	10	20
11-COA . .	5	5	5	5	10	5	5	20
E ou éA . .	0	?	0	?	?	0	0	?

Seconde surrénalectomie le 9.XI.

Cobaye femelle surrénalectomisée avec fonctionnement tardif d'une surrénale accessoire. Traitement à l'aldostérone (10 μg/24 h.) et à la cortisone (30 μg/24 h.). Femelle P 138.

Date	31.I	10.II	17.II	21.II
Fraction AB μg/24 h.				
Totale (conjugués) .	242	—	—	—
11-OHE	35	traces	traces	5
11-OHA	45	0	0	5
11-COE	35	0	0	5
11-COA	traces	0	0	0
E ou éA	traces	0	0	5

Seconde surrénalectomie le 3.II.

L'autre femelle (P121) présente une élimination réduite des 17-CS oxygénés en 11. Il y a peut-être également des traces d'étiocholanolone (ou épiandrostérone). Pour ces deux femelles, l'élimination des 17-CS s'accroît en fonction du temps. Les résultats obtenus avec d'autres femelles surrénalectomisées traitées par la suite aux gonadotropes sont également en accord avec ceux des deux animaux ci-dessus.

3. *Conclusions.*

Ces résultats ne sont pas faciles à interpréter. On peut cependant conclure que l'ovaire de la femelle surrénalectomisée ne secrète pas d'androgènes métabolisés en 17-CS. Il est très vraisemblable et en accord avec les résultats obtenus lors de l'étude des cycles de cobayes femelles que la totalité des 17-CS éliminés par la femelle normale soit d'origine surrénalienne. Ceci n'exclut nullement la potentialité androgène de l'ovaire qui se manifeste lors des traitements gonadotropes.

Hypophysectomie — Rôle de l'hypophyse

Ce travail a été effectué essentiellement sur des cobayes femelles dont la plupart ont été ensuite traitées par des gonadotropes afin de provoquer une masculinisation d'origine ovarienne.

La technique opératoire utilisée est celle décrite par D. Rosenbusch et K. Ponse (1957). D'après les mêmes auteurs, on peut définir les effets de l'hypophysectomie en fonction du temps de la façon suivante:

Après un à trois jours d'hypophysectomie, on ne note aucun effet morphologique décelable sur les ovaires, le tractus génital, les surrénales et les thyroïdes. Cependant, l'index nucléaire du tissu théco-interstitiel ovarien (Guyénot, 1946) réagit déjà 24 heures après l'hypophysectomie. Il peut atteindre 42 et plus, alors que le nombre moyen est d'environ 36.

Quatre à dix jours après l'hypophysectomie, le tissu thécal des follicules atrésiés réagit encore davantage, l'index monte jusqu'à 60. La baisse de poids des surrénales et des thyroïdes semble s'amorcer.

Trois à sept semaines après hypophysectomie, on note tous les symptômes d'atrophie classique du système endocrinien: ovaires petits (5 à 9%) avec de nombreuses atrésies, de petits follicules et un index élevé (60 à 62). Le vagin et les cornes utérines sont aplasiés et atrophiés, les surrénales ont nettement régressé (35 à 57 mg %; 65% pour les normales), elles sont presque complètement délipidées.

Nous retiendrons deux points essentiels pour la suite:

1° L'ovaire est l'organe le plus sensible à l'hypophysectomie, il réagit déjà 24 heures après l'opération;

2° La surrénale réagit beaucoup plus lentement. La régression amorcée dès les premiers jours ne se poursuit pas jusqu'à une mise au repos complète même après sept semaines d'hypophysectomie, elle garde encore une partie de son activité, c'est ce qui contribue à maintenir l'animal en vie,sans traitement spécial.

Vu les difficultés d'obtenir une hypophysectomie totale certaine, nous limiterons nos observations à deux catégories d'animaux. D'une part l'action de l'hypophysectomie simple et de longue durée (26 à 51 jours) sur l'élimination des 17-CS urinaires, d'autre part l'action immédiate (4 à 10 jours après l'opération) sur ces mêmes métabolites.

A. *Action à longue durée.*

Trois femelles normales adultes (femelle 362: 410 g; femelle 379: 475 g; femelle 470: 525 g) ont été hypophysectomisées. Les 17-CS urinaires ont été dosés régulièrement. L'autopsie a été pratiquée le vingt-huitième jour pour les deux

première femelles et le cinquante et unième pour la dernière. Les résultats sont consignés dans le tableau 13. On peut en tirer les conslusions suivantes:

1. Tout d'abord, si l'on compare l'élimination des 17-CS d'une femelle hypophysectomisée (femelle 379, par exemple, figure 2), en fonction du temps avec l'élimination d'une femelle normale, on observe la disparition de la montée des 17-CS au moment de l'œstre. Ceci est en accord avec l'absence de rut physiologique chez la femelle hypophysectomisée.

TABLEAU 13.

Hypophysectomie. Action de longue durée.

♀ n°	Nombre de jours avant ou après hypophysectomie	Fractions (µg/24 h.)			Poids
		A	B	AB	
362	2 jours avant	174	91	—	410 g
	7 jours après	110	53	—	380 g
	12 jours après	132	59	—	410 g
	19 jours après	108	97	—	445 g
	26 jours après	115	77	—	445 g
379	5 jours avant (rut) . .	433	160	—	535 g
	2 jours avant	318	75	—	
	7 jours après	162	87	—	500 g
	12 jours après	126	72	—	505 g
	19 jours après	95	90	—	550 g
	26 jours après	101	70	—	530 g
470	5 jours avant	—	—	254	540 g
	6 jours après	—	—	131	540 g
	13 jours après	—	—	109	530 g
	20 jours après	—	—	167	535 g
	27 jours après	—	—	63	535 g
	34 jours après	—	—	89	525 g
	41 jours après	—	—	76	545 g

2. La chute des 17-CS est d'abord rapide au cours des quatre à dix premiers jours après l'opération, puis elle devient plus lente et atteint assez

rapidement un plateau. Ceci correspond à la régression des surrénales d'abord assez rapide, puis plus lente et incomplète.

3. Le taux des 17-CS, même cinquante et un jours après hypophysectomie, n'est jamais nul. Il y a toujours une élimination résiduelle de 17-CS d'environ 100 μg/24 heures qui correspond à une activité persistante de la surrénale.

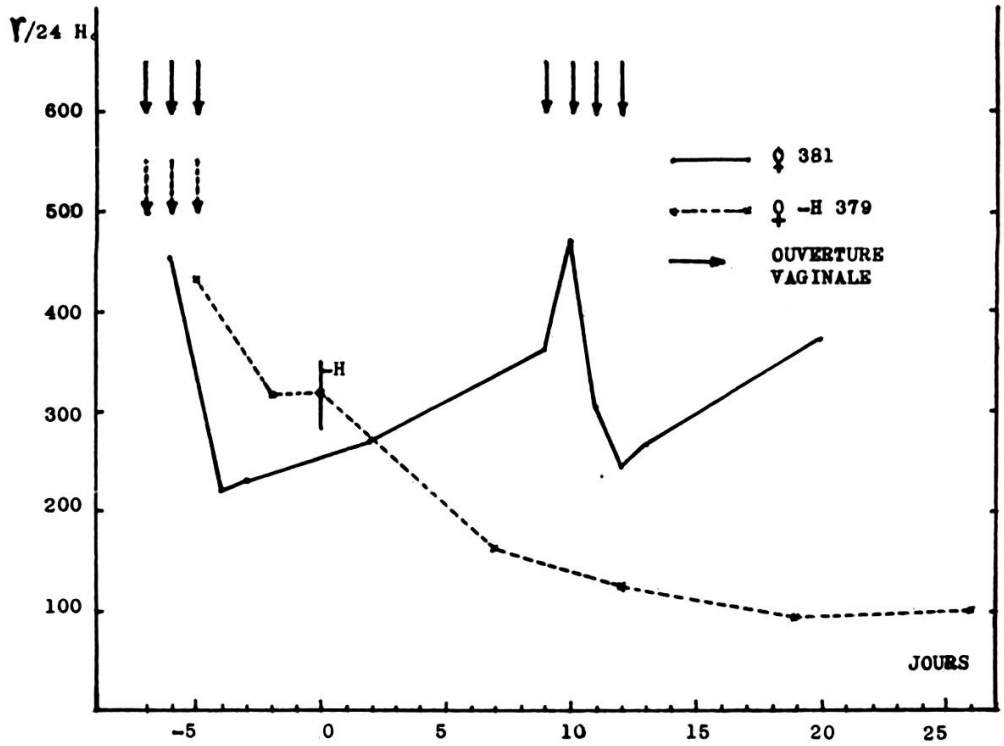

Fig. 2.
Comparaison entre l'élimination des 17-CS d'une femelle normale au cours du cycle œstral et celle d'une femelle hypophysectomisée.

4. Signalons enfin que l'étude par chromatographie sur papier des 17-CS éliminés chez une femelle hypophysectomisée (femelle 470) ne révèle pas de différence de composition avec ceux de l'urine d'une femelle normale. On observe la présence des quatre 11-oxy-17-CS classiques, ainsi que des traces d'étiocholanolone/épiandrostérone. Tout se passe donc comme si la surrénale de la femelle hypophysectomisée fonctionnait correctement mais à un extrême ralenti.

B. *Action immédiate.*

Les dosages effectués sur dix femelles avant et après quatre à dix jours d'hypophysectomie (figure 3) ne font que préciser les observations recueillies

plus haut. On note une chute caractéristique des 17-CS correspondant à la régression des surrénales (délipidation). Ce test est très sensible puisqu'il apparaît avant que la chute pondérale des surrénales soit amorcée.

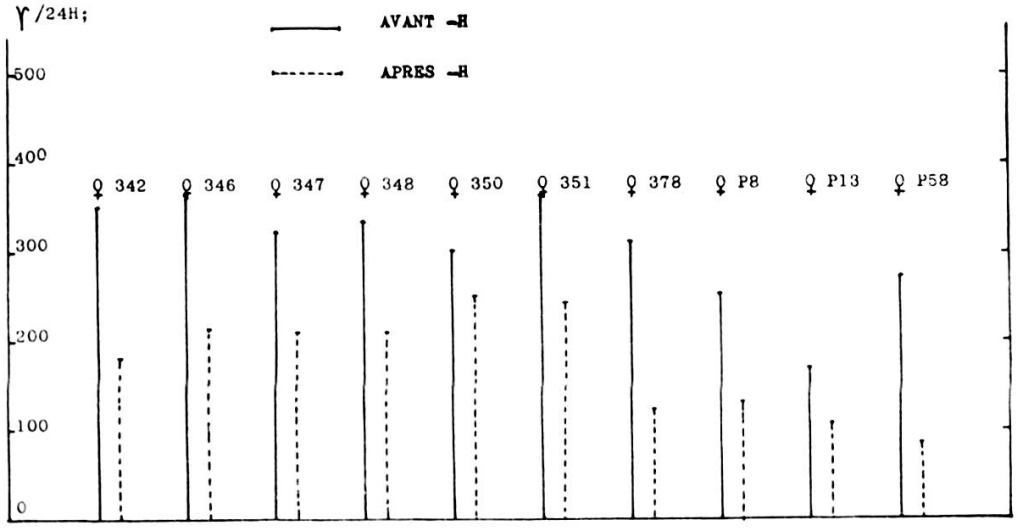

Fig. 3.
Influence de l'hypophysectomie sur l'élimination des 17-CS chez le cobaye femelle.

C. *Influence des reliquats hypophysaires.*

Il n'est pas possible, même après quatre à cinq semaines d'hypophysectomie, de déceler un petit reliquat hypophysaire au moyen du dosage des 17-CS. En effet, si quelques cellules de pars antérior hypophysaire peuvent exercer une action nette sur le système endocrinien (index nucléaire ovarien, par exemple), cette action ne se reflète pas dans l'élimination des 17-CS. Par contre, si l'on traite l'animal par les gonadotropes, on observe des perturbations importantes dans l'élimination des 17-CS urinaires.

En résumé, on peut dire que l'hypophyse exerce une action nette, rapide mais incomplète sur l'élimination des 17-CS urinaires. L'organe essentiel est la surrénale qui ne régresse que très incomplètement après hypophysectomie. C'est pourquoi, d'une part, on observe toujours une élimination résiduelle des 17-CS après hypophysectomie, d'autre part après cette opération les animaux peuvent survivre pendant très longtemps, la surrénale leur fournissant encore les hormones surrénaliennes indispensables à la vie. L'étude d'animaux hypophysectomisés pose donc de nombreux problèmes d'interprétation car les réactions observées sont celles d'un animal possédant tout son système endocrinien plus ou moins au repos. La

surrénalectomie, par contre, a l'avantage de ne pas perturber, ou de façon minime, le reste du système endocrinien, à condition bien entendu d'adopter un traitement substitutif approprié.

Action des gonadotropines choriales (Antuitrine S * et Physex **) sur les cobayes femelles. Masculinisation — Ovaires virilisants

Au cours de ce travail, nous avons abordé le problème de la masculinisation de cobayes femelles normales, hypophysectomisées et surrénalectomisées sous l'influence des gonadotropines choriales (Rosenbusch-Weihs, 1960). Ceci nous a permis de montrer le rôle essentiel de l'ovaire, qui devient virilisant sous l'action de ces hormones. Ces différents aspects de la fonction androgène de l'ovaire ont été analysés en détail dans une récente mise au point (Ponse, 1955*a*). Nous apportons ici des précisions complémentaires concernant le rôle joué par l'ovaire et la surrénale. Nous avons spécialement insisté sur le dosage des métabolites urinaires des androgènes et essayé de préciser les rôles respectifs de l'ovaire et de la surrénale.

A. *Femelles normales.*

a) *Action de l'Antuitrine S* (Ponse et al., 1955*b*): 20 × 150 unités internationales (U.I.).

1. *Animaux utilisés.* — Trois femelles adultes normales ont été traitées par l'Antuitrine S. La femelle 327 de 18 semaines pesait au début de l'expérience 525 g, à la fin 615 g. Sa sœur, la femelle 328, respectivement 555 et 590 g. La femelle 329, de 17 semaines, 510 et 585 g. Leurs cycles œstriens étaient stabilisés à 15, 16 et 20 jours. Elles ont reçu chacune 20 injections de 150 U.I., par voie sous-cutanée, à raison d'une injection par jour, soit une dose d'environ 0,3 U.I. par gramme de poids du corps.

2. *Réactions morphologiques et histologiques.* — La masculinisation est notée par le développement du clitoris. Tout d'abord apparaissent les éminences blanches entre la septième et la neuvième injection (suivant les animaux). Le clitoris se dévagine et les crochets et les odontoïdes denticulés du gland apparaissent après 11 à 12 injections. Les crochets d'abord arrondis, deviennent pointus, se développent et atteignent à l'autopsie 1,1 à 1,8 mm. La masculinisation est accompagnée d'un développement des mamelons, qui à partir de la quatorzième-seizième injection deviennent turgescents et s'allongent (la femelle 329 a peu réagi à ce point de vue). De plus, les femelles 328 et 329 présentent une ouverture vaginale

* Gonadotropine choriale Parke-Davis.
** Gonadotropine choriale Leo.

depuis la quinzième injection jusqu'à l'autopsie, la femelle 327 seulement après 19 injections.

A l'autopsie, les réactions morphologiques sont observées en détail, tout le système endocrinien est prélevé, fixé, pesé et étudié histologiquement.

On note alors que les ovaires sont très gros: respectivement 199, 116 et 93 mg pour les femelles 327, 329 et 328. L'index nucléaire défini par Guyénot (1946) est assez faible: 14,7 à 19,5 (index normal: environ 35), ce qui dénote un état crinogène encore net.

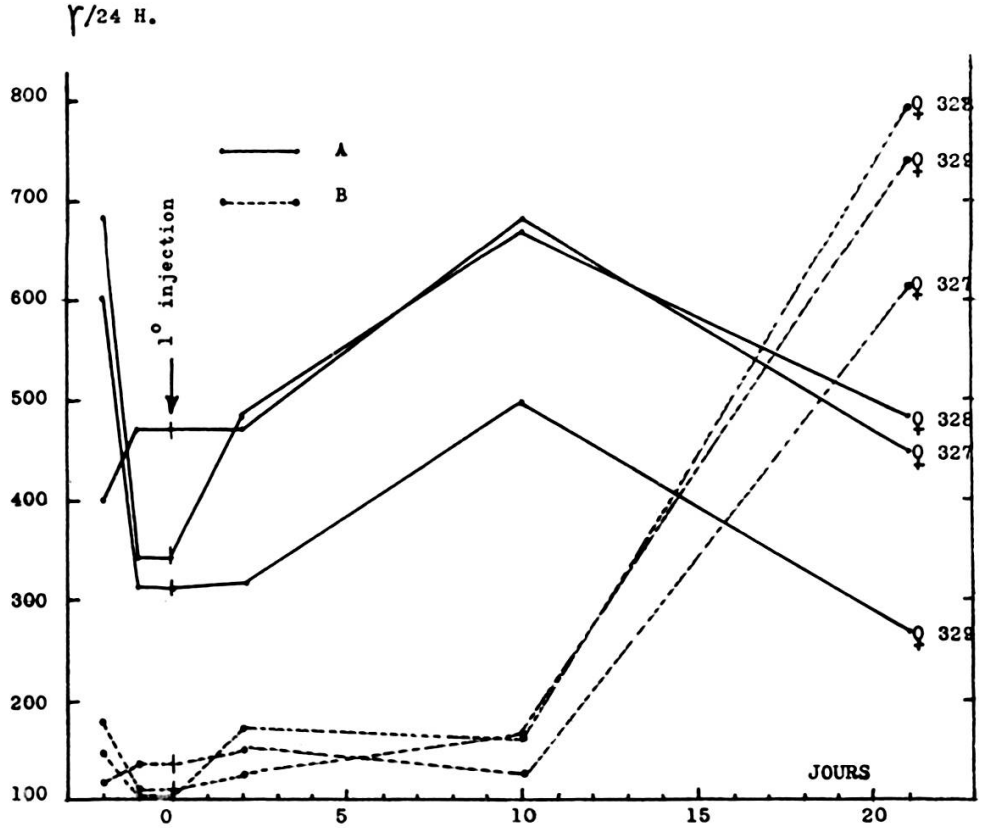

Fig. 4.
Elimination des 17-CS de cobayes femelles traitées par l'Antuitrine S.

On observe également de gros méroxanthosomes et de nombreux follicules de grande taille, prélutéiniques. Ce qui révèle la synergie des facteurs FSH (folliculo-stimulant) et LH (lutéinisant) injectés. LH affaibli ne peut plus antagoniser FSH mis en évidence par Simpson (1951) dans l'urine gravidique.

Le vagin présente une mucification exagérée, avec leucocytose. Il y a même une kératinisation, comparable à un état de plein rut chez la femelle 328. Les cornes utérines sont grosses, arrondies, avec début d'hyperplasie glandulo-kystique.

En résumé, on peut dire qu'avec 3000 U.I. (20 × 150 U.I.) d'Antuitrine S on obtient une bonne masculinisation, accompagnée d'une féminisation terminale (mamelons, vagin, cornes utérines). L'ovaire n'est pas formé de

tissu crinogène pur. Les surrénales sont en place, il n'est pas possible de définir avec certitude d'où provient la masculinisation. Nous verrons cependant plus loin qu'elle est bien d'origine ovarienne.

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS (figure 4). — Les femelles 328 et 329 ont eu un rut juste avant le traitement au moment des premiers dosages. On note donc, comme nous l'avons vu (CHAROLLAIS et al., 1957*b*), une montée caractéristique de la fraction A des 17-CS: 685 μg (femelle 328) et 602 μg (femelle 329), au lieu de 400 à 470 μg pour la femelle 327 au repos. A ce moment, les fractions B sont faibles: 105 μg/24 heures. Après l'œstre on assiste à la chute caractéristique des 17-CS au-dessous du taux moyen de repos. Puis l'action de l'Antuitrine S se manifeste par une montée de la fraction A, atteignant un maximum au moment où la masculinisation se déclanche (on peut l'affirmer grâce aux nombreux résultats que nous verrons plus loin). C'est ainsi qu'après 7 à 10 injections, l'élimination urinaire est de 670 à 680 μg pour les femelles 327 et 328, seulement de 500 μg pour la femelle 329. Plus tard, ce taux redevient normal, ce qui est probablement dû à une accoutumance et à une formation d'anticorps par l'organisme du cobaye en expérience, vis-à-vis du facteur LH de l'antuitrine S ou d'un vecteur de cette hormone.

La fraction B possède un tracé curieux, que nous n'avons jamais observé après un traitement au Physex. Après s'être maintenue à un taux faible (normal), la fraction B monte brusquement pendant la seconde moitié du traitement pour atteindre respectivement 614, 795 et 740 μg pour les femelles 327, 328 et 329. Malheureusement, nous n'étions pas à même d'analyser chromatographiquement cette fraction qui sans doute eut été intéressante.

b) *Action du Physex:* 20 × 150 U.I.

Deux femelles normales ont été traitées par cette dose de Physex, qui se révèle trop élevée pour obtenir l'état crinogène pur (SIMPSON, 1951). La femelle 345 de 17 semaines a présenté un cycle de 19 jours avant le traitement. Elle pesait 480 g au début et 530 en fin d'expérience. La dose reçue est d'environ 0,3 U.I par gramme de poids du corps.

La femelle 255, de 14 semaines (beaucoup plus jeune), pesait 330 g au début et 440 en fin de traitement. Elle a reçu 22 injections de 150 U.I.

Les réactions morphologiques et histologiques sont les suivantes: chez la femelle 345, les éminences blanches du clitoris apparaissent dès la sixième injection, elles se détachent après la neuvième, se développent et donnent de petits crochets au moment de l'autopsie. Chez la femelle 255, la masculinisation est nette, dès la dixième-onzième injection, les crochets atteignent 1,7 à 1,8 mm au moment de l'autopsie.

Le vagin de la femelle 345 s'ouvre assez précocement (dès la onzième injection, il s'agit peut-être d'un début d'œstre normal, non inhibé). L'histologie montre uns structure stratifiée, kératinisée, avec infiltration de leucocytes (correspondant à un métœstre prolongé). Il reste fermé chez la femelle 255. Sa structure se caractérise par un hypermucification, sans stratification ni leucocytes.

L'état des ovaires est très différent. Morphologiquement déjà, la femelle 345 a de petits ovaires (20,1%), tandis que ceux de la femelle 255 sont gros (52,5%). Les index sont très différents (femelle 345: 20, femelle 255: 12,1). Histologiquement, la femelle 345 a des ovaires avec un assez grand nombre de follicules nor-

maux en pleine croissance, quelques follicules prélutéiniques, mais pas de méroxanthosomes. Au contraire, la femelle 255 présente une hépatisation crinogène avec une série de gros méroxanthosomes et de follicules prélutéiniques. Il y a accoutumance plus ou moins avancée dans les deux cas.

Ches les deux femelles, les cornes utérines sont en état d'hyperémie. La sécrétion est forte. Les mamelons ont bien réagi et mesurent 4 à 5 mm à l'autopsie.

Les surrénales sont grosses (femelle 345: 67,8%, femelle 255: 62,5%).

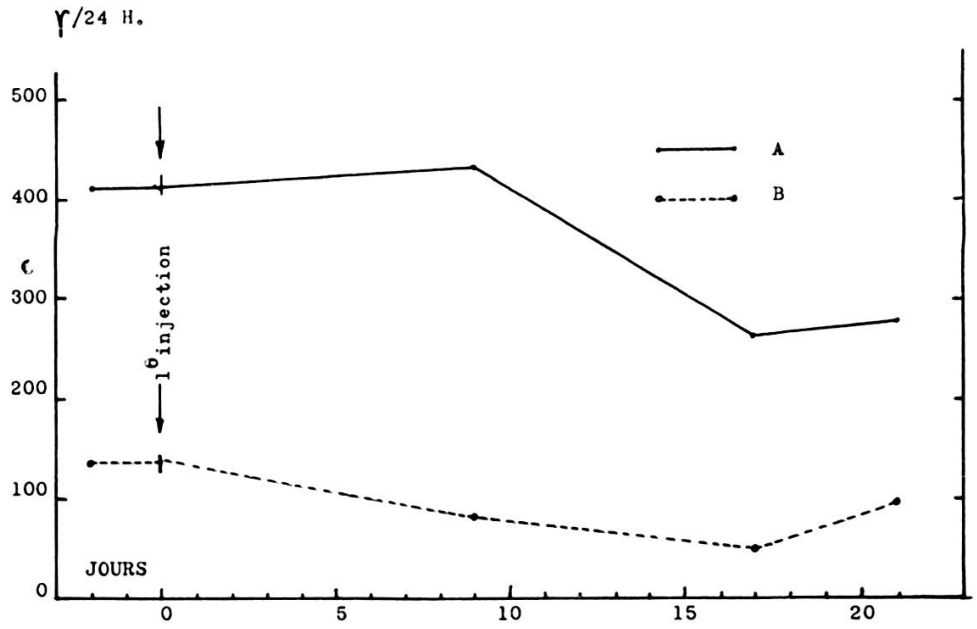

Fig. 5.
Elimination des 17-CS de cobaye femelle traitée par le Physex (femelle 345, 20 × 150 U.I.).

On note peu d'analogie avec le traitement à l'Antuitrine S (même dose). La raison essentielle est sans doute une accoutumance beaucoup plus tardive, une formation plus lente d'anticorps.

Les 17-CS métabolites des androgènes de la femelle 255 n'ont été dosés qu'avant et après traitement (fraction A: 274 et 174 μg/24 heures, la fraction B: 66 et 34 μg/24 heures). Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence la montée caractéristique de la masculinisation. Cependant, on note l'effondrement final caractéristique de cette réaction. Les 17-CS de la femelle 345 (figure 5) ne présentent pas, en ce qui concerne la fraction A, une véritable montée au moment de la masculinisation. Le taux se maintient en plateau (413 μg/24 heures avant traitement contre 432 à la neuvième injection). Par contre, en fin de traitement (dix-septième à vingtième injection), le taux s'effondre pour n'atteindre que 262 et 278 μg/24 heures.

La fraction B semble baisser au cours du traitement et effectuer une légère remontée en fin d'expérience. Cependant, cette élimination tardive n'a rien de comparable avec celle des animaux traités par l'Antuitrine S.

Aussi bien du point de vue histologique que du point de vue biochimique (métabolites urinaires), on ne peut pas dire que cette femelle présente une réaction typique de masculinisation telle que nous l'observerons plus loin.

c) *Action du Physex:* 20 × 40 U.I.

1. *Animaux utilisés.* — Deux femelles adultes normales ont été traitées par le Physex à raison de 20 × 40 U.I. (une injection sous-cutanée par jour), soit environ 0,1 U.I./g de poids du corps. La femelle 364, âgée de 18½ semaines pesait 450 g au début des injections, 490 à la fin. La femelle 371 de 16 semaines pesait 420 et 445 g. Avant le traitement, la femelle 364 avait des cycles un peu longs, ceux de la femelle 371 étaient normaux.

2. *Réactions morphologiques et histologiques.* — La masculinisation (clitoris) apparaît plus rapidement chez la femelle 364 que chez la femelle 371. Chez la première, les éminences blanches sont visibles dès le cinquième jour, elles se détachent le septième et dès le huitième jour les crochets sont visibles et se développent jusqu'à la fin (1,25 mm). Chez la seconde, les éminences ne sont visibles qu'après 8 injections, elles se détachent à la dixième, à la onzième, les crochets apparaissent nettement.

Les mamelons réagissent. Ils sont gros et gonflés (3 à 4 mm), cependant la réaction est plus faible qu'avec 150 U.I.

Les ovaires ne sont pas très gros (femelle 364: 115 mg, 22,5%; femelle 371: 79 mg, 17,8%). Ils présentent une réaction crinogène nette, l'index nucléaire est remonté par suite de l'accoutumance (femelle 364: 27,6; femelle 371: 24,1). On note la présence de follicules III en croissance et de méroxanthosomes (2 gros). L'accoutumance est presque complète.

Le vagin s'ouvre à la dix-septième injection chez la femelle 364, à la treizième chez la femelle 371. Il se referme avant l'autopsie. Sa structure histologique est celle d'un postœstre (femelle 371), cependant on note une kératinisation locale chez la femelle 364.

Les cornes utérines sont grosses, rondes, stimulées, bien vascularisées, mais à épithélium endométrial non frangé. Les surrénales sont grosses (femelle 364: 428 mg, 87%; femelle 371: 353 mg, 79%).

En résumé: la masculinisation du clitoris est bonne, elle est accompagnée de féminisation: rut terminal prolongé (quoique peu physiologique), développement des mamelons. Cette dose est suffisante, mais chez l'animal entier, l'ovaire présente des formations mixtes et non pas un tissu crinogène pur.

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS (figure 6). — Les fractions B et C présentent peu d'intérêt, nous les négligerons. La fraction A suit l'évolution caractéristique des femelles masculinisées par le Physex, à savoir:

Maintien d'un taux à peu près normal (femelle 364: 400 à 470 μg/24 heures; femelle 371: 270 à 350 μg/24 heures) avec quelques fluctuations jusqu'à la huitième-neuvième injection, puis montée vers un maximum atteint à la onzième-douzième injection (femelle 364: 537 μg/24 heures; femelle 371: 390 μg/24 heures).

L'élimination journalière devient ensuite plus faible, pour être égale ou inférieure au taux moyen normal au moment de l'autopsie (femelle 364: 290 μg/24 heures; femelle 371: 278 μg/24 heures).

d) *Action du Physex:* 21 × 10 U.I.

1. *Animaux utilisés.* — Deux femelles adultes ont été traitées par ces faibles doses (femelle P45 et femelle P71). Le première (P45), âgée de 29 semaines pesait 675 g; la seconde un peu plus âgée (âge exact inconnu) pesait 800 g. Ces gros animaux n'ont pratiquement pas varié de poids au cours du traitement. Les cycles œstriens avaient été réguliers (16 à 18 jours). La dose quotidienne de Physex (10 U.I.) est très faible, elle correspond à 0,012 à 0,015 U.I. par gramme de poids du corps.

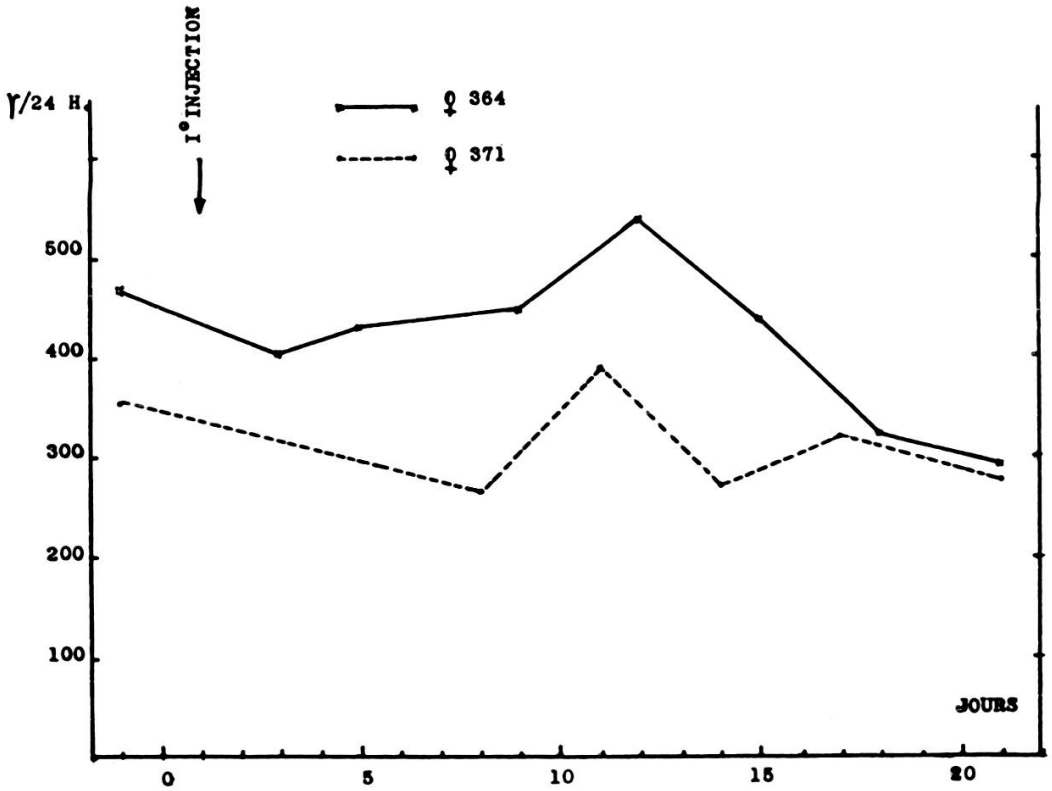

Fig. 6.
Elimination des 17-CS de cobayes femelles traitées par le Physex (20 × 40 U.I.).

2. *Réactions morphologiques et histologiques.* — Nous sommes obligés de séparer l'étude de ces deux animaux car la femelle P45 a réagi très anormalement. Cependant, il y a quelques traits communs que nous signalerons en conclusion.

Femelle P45: la masculinisation est tardive et ne débute pas avant la treizième injection. A l'autopsie, le clitoris est peu dévaginable, les crochets ont à peine 1 mm; il n'y a pas d'odontoïdes.

Les mamelons réagissent très fortement, ils sont turgescents et atteignent 7 mm de longueur.

Les ovaires sont petits (98 mg, 14,6%); ils contiennent beaucoup de follicules jeunes et quelques follicules moyens en croissance. On note 1 à 2 méroxanthosomes. L'index nucléaire est de 30,4, c'est-à-dire presque normal (35).

Le vagin s'ouvre irrégulièrement au cours du traitement (aux huitième, dixième, quinzième et dix-neuvième jours). A l'autopsie, il est mucifié avec quelques leucocytes.

Les cornes utérines sont très grosses, vascularisées et glandulokystiques. Les surrénales sont à peu près normales (435 mg, 64,5%).

Femelle P71: Ici encore, la masculinisation est tardive (douzième-quinzième injection), mais elle est nette, tout en étant faible. Les crochets ont environ 1 mm, les odontoïdes commencent à se développer.

Les mamelons sont gros et gonflés (longueur 3,5 mm).

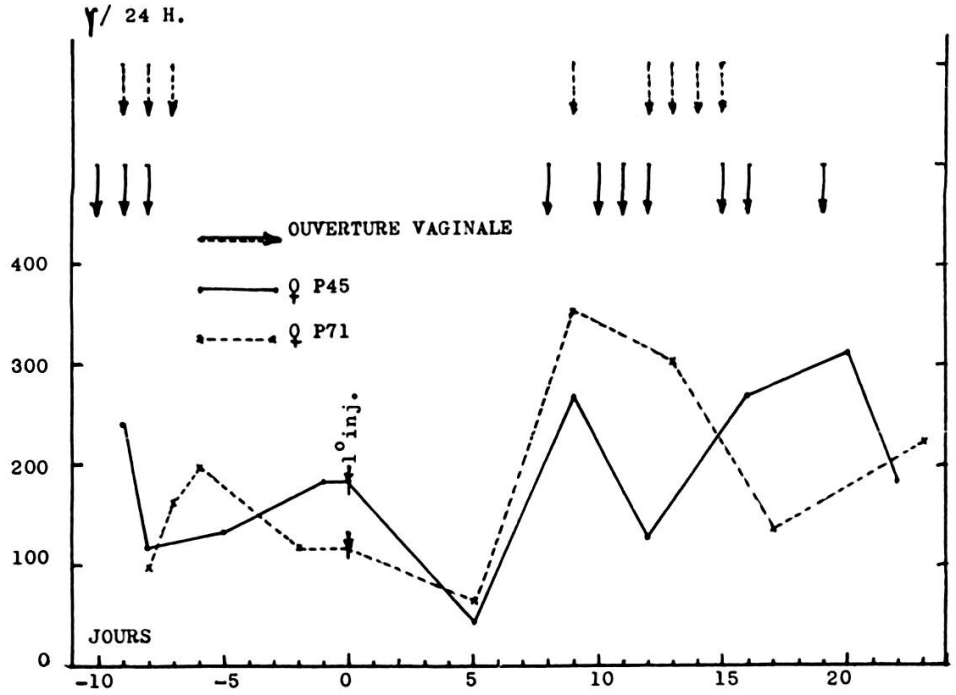

Fig. 7.
Elimination des 17-CS de cobayes femelles traitées par le Physex (21 × 10 U.I.).

Les ovaires sont petits (198 mg, 24,5%). Ils renferment de nombreux follicules III en croissance et beaucoup de gros follicules. L'animal ayant eu un œstre à peu près normal au milieu du traitement, on trouve deux corps jaunes actifs. L'index nucléaire est quasi normal (32,1). Les ovaires présentent le type d'accoutumance.

Le tractus est peu stimulé, il semble y avoir eu un cycle à peu près normal car: le vagin fermé est en postœstre avec une légère mucification et quelques leucocytes, les cornes utérines sont petites et également en postœstre. Les surrénales sont à peu près normales (463 mg, 57%).

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS (figure 7). — Signalons d'abord que ces animaux ont reçu une nourriture qui convenait mal aux dosages urinaires. Le taux de 17-CS était fortement abaissé, alors que la glucuro-conjugaison était très

élevée, compte tenu de ces différences, on peut tout de même noter les réactions de ces deux animaux:

Femelle P45: Avant traitement, le dernier rut a été marqué par la montée caractéristique des 17-CS (242 μg/24 heures) suivie d'une chute et du rétablissement du taux normal (183 μg/24 heures). Au début du traitement (après 4 injections), les valeurs trouvées sont très faibles (nourriture ou traitement ?). On assiste alors à deux remontées (268 et 312 μg/24 heures) correspondant aux deux ouvertures vaginales les plus longues. Il s'agit peut-être d'une réaction analogue à un œstre physiologique.

L'analyse chromatographique révèle exactement les mêmes variations concernant la 11-β-hydroxy- et la 11-céto-étiocholanolone. On note surtout une forte élimination d'un 17-CS occupant la position de l'étiocholanolone/épiandrostérone au moment où la masculinisation se développe (douzième injection). Ce 17-CS est présent à raison d'environ 40% de la totalité. On en trouve également un peu plus de 25% à la fin du traitement. Notons cependant que ce même 17-CS a été observé au moment du rut (précédant le traitement), mais en plus faible quantité (moins de 20%). Signalons également que cette femelle était très grosse et peut-être en voie de virilisation spontanée.

Femelle P71: La nourriture a été changée en cours de traitement afin de rétablir autant que possible le taux normal des 17-CS. Chez cette femelle, il y a sans doute superposition de la montée due à un rut plus ou moins physiologique et celle de la masculinisation, si bien que l'élimination des 17-CS se maintient élevée pendant au moins 4 jours (356 à 305 μg/24 heures). Le début de ce plateau correspond à l'ouverture vaginale, la fin, au développement de la masculinisation. Cette interprétation est renforcée par la chromatographie sur papier qui révèle une forte montée de 11-β-hydroxy et 11-céto-étiocholanolone (ainsi qu'une élévation plus discrète des 11-β-hydroxy et 11-céto-androstérone), surtout au moment de la masculinisation.

Il n'est cependant pas exclu que la nourriture ait aussi joué un rôle.

Conclusions concernant les femelles normales traitées au Physex:

Les résultats morphologiques et histologiques ont montré que la dose de 150 U.I. pendant 20 à 21 jours était trop élevée, les résultats sont très complexes. Par tâtonnements, après avoir essayé 120, 75, 60, 40, 20 et 10 unités, nous avons constaté que 40 U.I. par jour pendant 20 jours était la dose la mieux adaptée. La masculinisation est aussi forte qu'avec 150 U.I., les réactions finales sont atténuées (surtout chez les hypophysectomisées), le taux des métabolites urinaires présente des variations particulièrement nettes et caractéristiques de la masculinisation (femelle 364 et 371). La masculinisation est presque toujours accompagnée de féminisation (développement des mamelons, rut terminal) surtout pour les fortes doses. La masculinisation semble bien être en fonction de l'état crinogène des ovaires, mais la présence des surrénales complique l'interprétation concernant les 17-CS urinaires.

B. *Femelles hypophysectomisées.*

La série des femelles hypophysectomisées traitées au Physex est celle qui a présenté le plus de difficultés. En effet, l'hypophysectomie est une opération difficile à réaliser, l'ablation complète de l'hypophyse n'est jamais certaine. Lorsqu'il s'agit de témoins, nous avons vu qu'il fallait de gros reliquats pour qu'ils enrayent la chute des 17-CS. Lorsque les animaux sont traités au gonadotropes, de très petits reliquats se manifestent déjà. De plus, l'animal hypophysectomisé est très délicat, beaucoup de survivants ne sont pas dans un état que l'on pourrait qualifier de physiologique, les métabolismes sont déréglés, on assiste à une chute des 17-CS, malgré le traitement aux gonadotropes (exemple femelle 348). Enfin, même pour une opération réussie et un animal en bon état, il est extrêmement malaisé de se placer dans des conditions rigoureusement comparables. C'est pourquoi les quelques animaux utilisés ne permettent de tirer que des conclusions très générales.

TABLEAU 14.

Femelles hypophysectomisées traitées au Physex 20 × 150 U.I. (0,3 U.I./g de poids du corps).

Numéro de l'animal	♀ 342	♀ 346	♀ 351	♀ 378	♀ 347	♀ 348
Poids à						
l'hypophysectomie	370 g	455 g	565 g	500 g	505 g	585 g
la 1re injection . .	415 g	475 g	570 g	520 g	520 g	495 g
l'autopsie	405 g	505 g	600 g	570 g	550 g	505 g
Age	16 sem.	15 sem.	18 sem.	19 sem.	19 sem.	19 sem.
Cycle						
durée du dernier .	16 j.	13 j.	15 j.	15 j.	18 j.	19 j.
j. de l'opération le	6e j.	10e j.	16e j.	5e j.	11e j.	3e j.
1re injection après hypophysectomie le	10e j.	10e j.	10e j.	7e j.	10e j.	10e j.
valeur de l'hypophysectomie . .	totale	peu de P.A. P.N. et tige	qq. cell. de P.A.	totale P.T. en place	régénérat important	totale P.T. en place

a) *Action du Physex:* 20 × 150 U.I.

1. *Animaux utilisés* (tableau 14). — Sur six femelles hypophysectomisées traitées par 20 fois 150 U.I. de Physex, trois (femelles 342, 346, 351) peuvent être considérées comme présentant une réaction caractéristique, une (femelle 378) voit les résultats compliqués par la présence d'un adénome surrénalien, une autre (femelle 347) a présenté une régénération importante de l'hypophyse, enfin une dernière (femelle 348) malade a présenté en fin de traitement une chute des 17-CS. Bien qu'elle se soit modérément masculinisée et que l'histologie montre des ovaires crinogènes, on ne peut pas en tenir compte du point de vue métabolites urinaires.

2. *Réactions morphologiques et histologiques.* — Chez les trois femelles (342, 346, 351), représentant l'action typique du Physex à 150 U.I., les résultats sont les suivants:

La masculinisation se développe bien (très importante chez les femelles 351 et 342) dès la sixième et septième injection où les éminences blanches deviennent visibles. Après 9 à 10 injections, elles se détachent pour former de petits crochets atteignant 1,5 à 2 mm à l'autopsie.

Les mamelons réagissent peu (2,5 à 4 mm), ils restent assez petits et flasques. (En présence de l'hypophyse en place ou de reliquats hypophysaires, ils réagissent en général très fortement.)

Les ovaires sont en général petits (femelle 342: 95 mg, 23,4%); femelle 346: 65 mg, 12,9%; femelle 351: 90 mg, 15%). Les index nucléaires sont faibles, soit 12,3, 16,2 et 17,3 pour les femelles 342, 346 et 351. L'accoutumance est presque complète. Ces ovaires renferment des follicules III moyens ou petits en croissance, pas de méroxanthosomes (un petit chez la femelle 342). Ils sont fortement crinogènes.

Le tractus génital ne réagit pas de façon uniforme, car il est très sensible aux différents facteurs hormonaux (œstrogènes, androgènes, progestérone), ainsi qu'à leur rapport d'intensité. Aussi observe-t-on chez les femelles 342 et 351 un vagin fermé, tout au cours du traitement, en proœstre plus ou moins physiologique au moment de l'autopsie (mucification). Les cornes utérines sont au stade à peu près correspondant: elles sont moyennes, arrondies, avec œdème chez la femelle 342, petites et plates, mais bien vascularisées chez la femelle 351. Par contre, chez la femelle 346, le vagin s'ouvre entre les douzième et dix-septième injections. A l'autopsie, il est en métœstre atypique, avec des leucocytes. Les cornes utérines sont moyennes, plates et hyperémiées.

Les surrénales de ces animaux ont nettement régressé (femelle 342: 132 mg, 32,6%; femelle 346: 196 mg, 38,8%; femelle 351: 261 mg, 43,5%).

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS (figure 8). — Pour ces trois animaux la réaction caractéristique de la masculinisation a pu être observée beaucoup plus facilement que chez les femelles normales. L'hypophysectomie abaissant fortement le taux des 17-CS urinaires, les variations ultérieures sont beaucoup mieux visibles. La courbe d'élimination de la fraction A présente les caractéristiques suivantes:

Chute des 17-CS consécutive à l'hypophysectomie. En dix jours, le taux passe de 358 ± 8 μg/24 heures (moyenne des trois animaux) à 211 ± 31 μg/24 heures.

Cette chute qui continue chez l'animal non traité, est enrayée dès les premières injections de Physex. Le taux remonte, et on atteint un maximum d'élimination après 7 à 8 injections, c'est-à-dire au moment où la masculinisation se développe.

Les maxima sont respectivement de 274 et 290 μg/24 heures pour les femelles 346 et 351. La femelle 342 présente un maximum à peine esquissé (199 μg/24 heures), il est possible qu'il soit situé un peu avant ou un peu après la neuvième injection.

Enfin, la courbe se termine par une lente chute vers des taux très faibles (151 ± 18 μg/24 heures: moyenne des trois animaux). Cette chute correspond sans doute à un état d'accoutumance aux gonadotropes injectés, tel que l'état des ovaires le révèle.

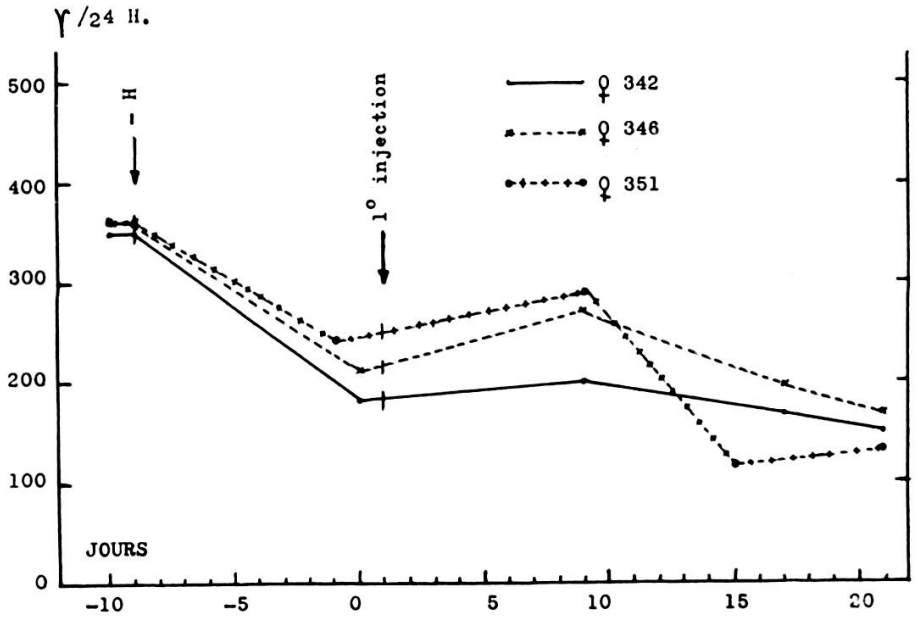

Fig. 8.
Elimination des 17-CS de cobayes femelles hypophysectomisées et traitées par le Physex (20 × 150 U.I.).

Restent à examiner les deux femelles hypophysectomisées traitées: 347 et 378 présentant, la première un régénérat hypophysaire, la seconde un petit adénome surrénalien.

Femelle 347 à régénérat hypophysaire:

La masculinisation n'a pas été entravée par cette anomalie, mais les mamelons ont fortement réagi, ils sont turgescents et mesurent environ 5 mm.

Les ovaires ont une taille moyenne (302 mg, 54,9%). Ils renferment de nombreux méroxanthosomes et des follicules prélutéïniques. L'index nucléaire est bas (13,6). L'accoutumance incomplète.

Le vagin s'ouvre dès la quinzième injection, il est encore ouvert à l'autopsie, où l'on observe une hypermucification sans leucocytes. Ce rut prolongé confirme bien l'existence d'un reliquat hypophysaire.

Les cornes utérines sont grosses et bien vascularisées. Les surrénales sont grosses (332 mg, 69,5%).

La régénération de trois quarts d'hypophyse bien différenciée est une anomalie peu courante. Nous n'avons pas un reliquat, car l'hypophyse entière avait été prélevée à l'opération et conservée.

Le diagramme des 17-CS (figure 9) est d'abord normal, c'est-à-dire chute après hypophysectomie (de 322 à 210 μg/24 heures). Les injections provoquent

une remontée (280 µg/24 heures à la huitième injection). A ce moment, au lieu d'un maximum, on observe une montée continue. Le taux se stabilise ou baisse légèrement à la fin du traitement (400 à 426 µg/24 heures). Il est vraisemblable que la masculinisation et la régénération de l'hypophyse se succèdent, et qu'elles se traduisent par ce diagramme.

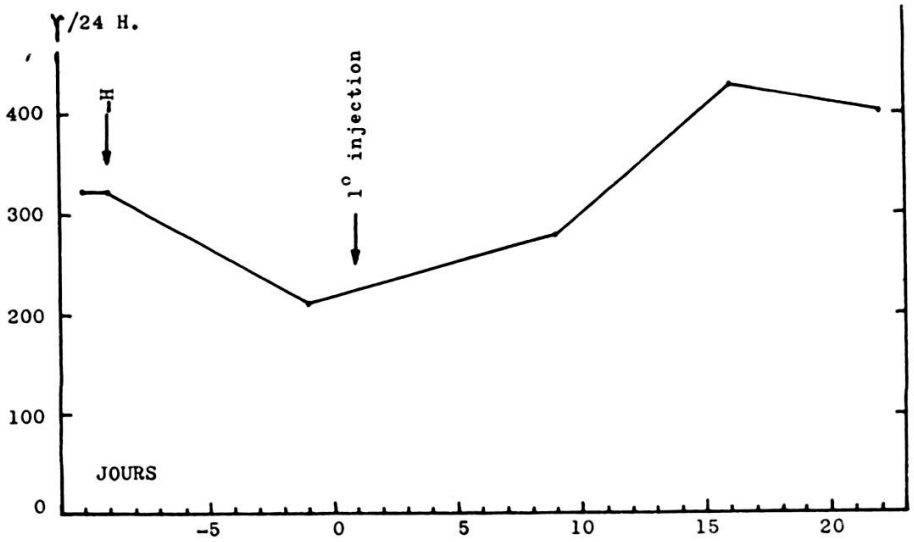

Fig. 9.
Elimination des 17-CS de cobaye femelle hypophysectomisée et traitée par le Physex avec régénérat hypophysaire (femelle 347, 20 × 150 U.I.).

Femelle 378 à adénome surrénalien:

Morphologiquement, on peut dire que cette femelle ressemble beaucoup à la précédente:

La masculinisation est très nette (crochets d'environ 2 mm), les mamelons n'ont pas réagi (absence de reliquat hypophysaire).

Cependant, les ovaires sont énormes (515 mg, 90,3%). Ils contiennent de nombreuses formations: méroxanthosomes, follicules petits, moyens et prélutéiniques. Ils sont mal accoutumés, l'index est bas (11,7).

Le vagin qui ne s'est pas ouvert au cours du traitement est hypermucifié, les cornes utérines grosses et frangées représentent un proœestre sans œdème

Les surrénales sont petites (176 mg, 30,7%), mais l'une d'elle contient un petit adénome; or on sait que ce tissu pathologique est capable de sécréter des stéroïdes, et en particulier des androgènes.

Le diagramme des 17-CS (figure 10) est comparable à celui de la femelle 347. Cependant, on note deux maxima: l'un après neuf injections à 431 µg/24 heures, correspond sans doute à la masculinisation, l'autre en fin de traitement à 576 µg/24 heures, en relation probable avec cette formation surrénalienne. En effet, ce taux élevé de 17-CS est anormal chez une femelle hypophysectomisée, même traitée au Physex.

b) *Action du Physex:* 20 × 40 U.I.

1. *Animaux utilisés.* — Deux femelles hypophysectomisées ont été traitées par 20 × 40 U.I. de Physex (femelle 365 et femelle 370). Dans le tableau 15, on

trouve les principales données concernant le poids, l'âge, les cycles et la valeur de l'hypophysectomie.

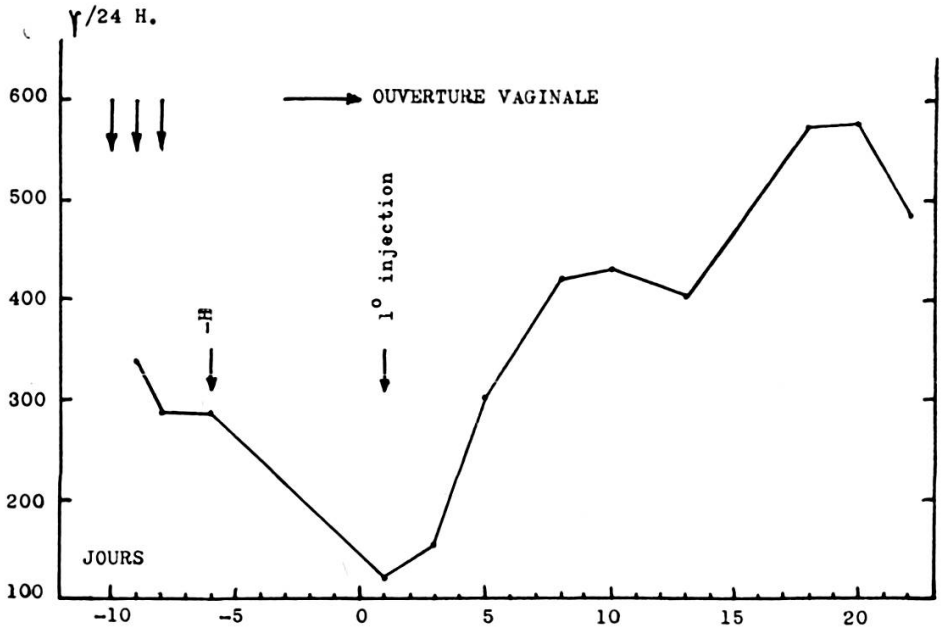

Fig. 10.

Elimination des 17-CS de cobaye femelle hypophysectomisée et traitée par le Physex avec adénome surrénalien (femelle 378, 20×150 U.I.).

TABLEAU 15.

Femelles hypophysectomisées traitées au Physex 20×40 U.I. 0,1 U.I./g de poids du corps).

Numéro de l'animal	♀ 365	♀ 370
Poids à		
l'hypophysectomie	390 g	380 g
la 1re injection	430 g	320 g
l'autopsie	460 g	405 g
Age	17 sem.	20 sem.
Cycle		
durée du dernier	17 j.	20 j.
jour de l'opération le	13e j.	4e j.
1re injection après hypophysectomie le	7e j.	7e j.
valeur de l'hypophysectomie .	faible reliquat de pars tuberalis	faible reliquat de pars tuberalis

2. *Réactions morphologiques et histologiques.* — La masculinisation s'est très bien développée. Elle débute dès la huitième injection, moment où les éminences blanches deviennent visibles. Puis elles se détachent entre la neuvième et la douzième injection pour donner dès la seizième injection de petits crochets qui atteignent 1,5 à 1,7 mm. On note même quelques odontoïdes chez ces deux femelles. La masculinisation est cependant un peu plus faible qu'avec 150 U.I. Les mamelons ne réagissent pas, ils restent flasques (2,5 à 3,5 mm).

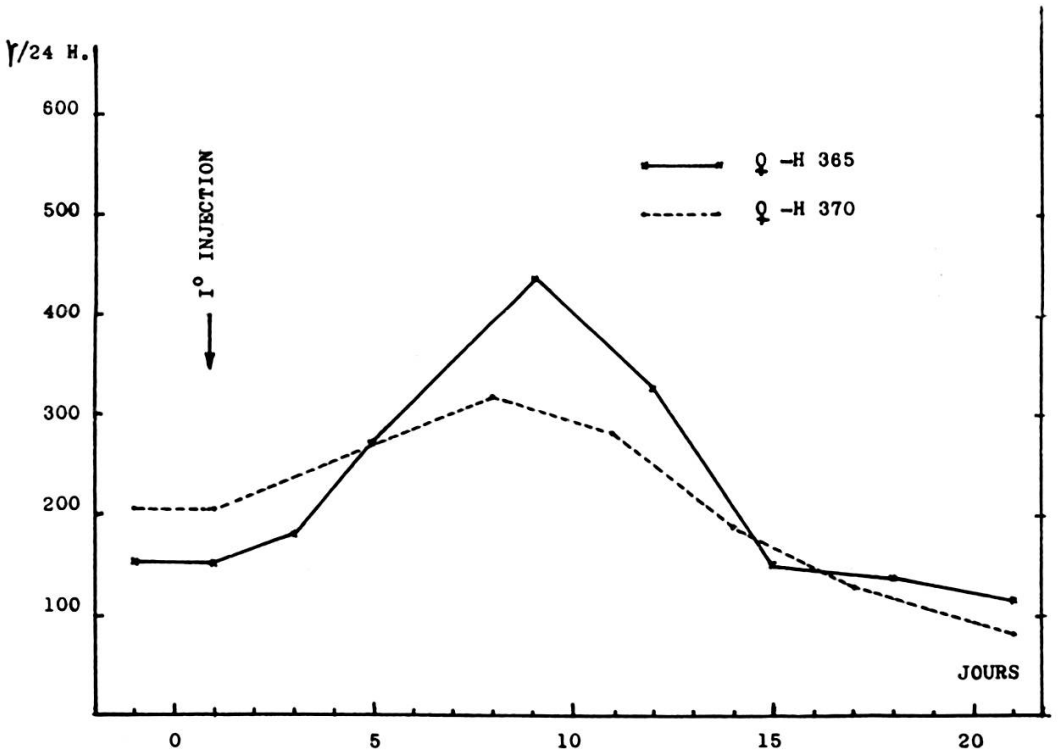

Fig. 11.
Elimination des 17-CS de cobayes femelles hypophysectomisées et traitées par le Physex (20 × 40 U.I.).

Les ovaires sont de poids moyen (140 mg, 30,4%) chez la femelle 365, l'index est remonté à 18,5, ce qui correspond à une accoutumance presque complète. Il y a beaucoup de follicules III moyens, mais pas de méroxanthosomes. Ces ovaires sont hépatisés et crinogènes. Chez la femelle 370, les ovaires sont petits (87 mg, 21,5%), l'index est également bas (24,1), l'accoutumance presque complète. On note également beaucoup de follicules III jeunes et moyens, mais pas de méroxanthosome. Ces ovaires sont crinogènes.

Dans les deux cas, à l'autopsie, le vagin est fermé et présente une hypermucification caractéristique des femelles masculinisées.

Les cornes utérines sont petites à moyennes, mais bien vascularisées. Les surrénales ont bien régressé par suite de l'hypophysectomie (femelle 365: 205 mg, 44,1%; femelle 370: 182 mg, 45%).

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS, fraction A (figure 11). — Chez ces deux animaux, les variations de l'élimination des 17-CS neutres (fraction A) sont caractéristiques de la masculinisation. Tout d'abord l'hypophysectomie provoque

un effondrement rapide des 17-CS. Le taux moyen normal (300 à 400 μg/24 heures) tombe à 153 μg/24 heures pour la femelle 365 et 208 μg/24 heures pour la femelle 370.

Le traitement aux gonadotropes provoque une rapide remontée jusqu'à un maximum qui se situe exactement au moment où la masculinisation se développe (436 μg/24 heures après 8 injections chez la femelle 365; 320 μg/24 heures après 7 injections chez la femelle 370). Enfin, une chute régulière, jusqu'à la fin du traitement, constitue la dernière partie de la courbe. L'accoutumance aux hormones gonadotropes (puisqu'il s'agit d'animaux pratiquement accoutumés) entraîne un blocage dans l'élimination des 17-CS, après une vingtaine d'injections (118 μg/24 heures chez la femelle 365, 83 μg/24 heures chez la femelle 370).

c) *Action du Physex:* 20 × 10 U.I.

1. *Animaux utilisés.* — Trois jeunes femelles (P51, P57 et P62), d'environ 18 semaines, ont été hypophysectomisées puis traitées au Physex à raison de 10 U.I. par jour. Les indications concernant ces trois animaux sont consignées dans le tableau 16.

TABLEAU 16.

Femelles hypophysectomisées traitées au Physex 20 × 10 U.I. (0,02 U.I./g de poids du corps).

Numéro de l'animal	♀ P 51	♀ P 57	♀ P 62
Poids à			
l'hypophysectomie . . .	455 g	440 g	400 g
la 1re injection	450 g	500 g	500 g
l'autopsie	515 g	585 g	590 g
Age	?	18 sem.	18 sem.
Cycle			
durée du dernier	18 j.	16 j.	18 j.
jour de l'opération . . .	13e j.	9e j.	14e j.
1re injection après hypophysectomie le . .	12e j.	9e j.	12e j.
valeur de l'hypophysectomie . . .	pas de reliquat	pas de reliquat	pas de reliquat

Il est à noter que ces animaux ont été nourris avec un mélange qui a provoqué quelques modifications quantitatives dans la courbe de poids et des 17-CS. La première est modifiée en ce sens que les animaux grossissent beaucoup plus vite que les autres, et qu'ils augmentent de poids après hypophysectomie (tableau 16). Les 17-CS, au contraire, présentent des taux beaucoup plus faibles que ceux généralement observés. Cependant, un témoin hypophysectomisé (P58) nous a montré

une réaction parfaitement normale, compte tenu de ce faible taux. On peut donc considérer ces courbes du point de vue qualitatif sans tenir compte des valeurs absolues.

2. *Réactions morphologiques et histologiques.* — La dose de 10 U.I. par jour de Physex est une dose très faible. On est à la limite de réaction et les variations individuelles sont particulièrement sensibles. La masculinisation est faible. Les éminences blanches du clitoris deviennent visibles après 8 à 10 injections. Après 20 injections, on observe de petits crochets de 1,5 à 2 mm et quelques fois un début d'odontoïdes (femelle P57). Cette faible masculinisation n'est pas en relation avec la nourriture, mais uniquement avec la dose de Physex injectée, d'autres animaux nourris normalement ayant présenté la même réaction.

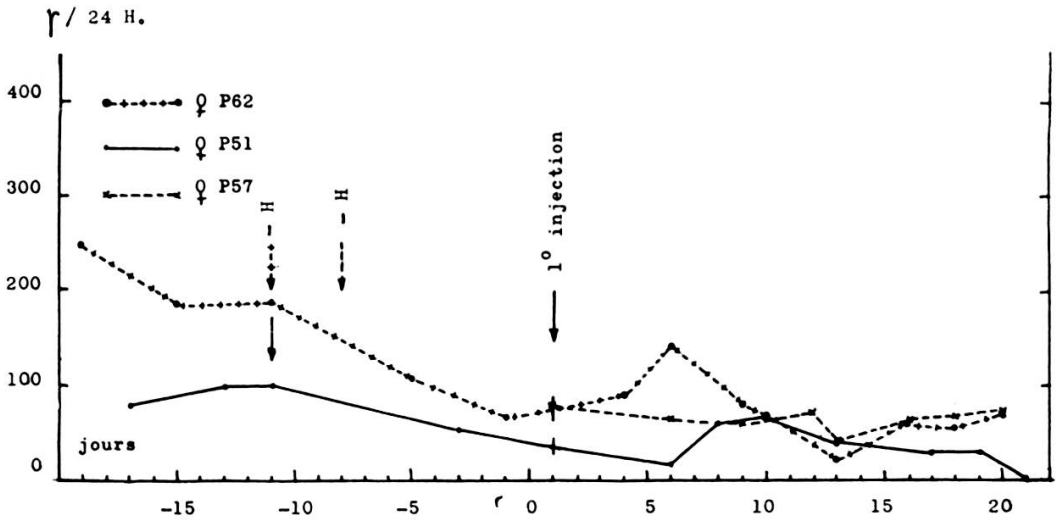

Fig. 12.
Elimination des 17-CS de cobayes femelles hypophysectomisées et traitées par le Physex (20 × 10 U.I.).

Il n'y a pas de féminisation accompagnant la masculinisation. Les mamelons n'ont pas réagi (2 à 3 mm). Le vagin est resté fermé, il est en diœstre à l'autopsie.

Les ovaires sont chez ces trois femelles très petits (34 à 37 mg, soit 5,8 à 6,6%). Ils sont atrésiés, il y a en général beaucoup de jeunes follicules III. L'index est remonté (30,6 à 33,4). Le tissu théco-interstitiel renferme des lipides, caractéristiques d'une accoutumance quasi complète. On note un corps jaune persistant chez la femelle P57. Les cornes utérines sont aplasiées, filiformes, mais dans les trois cas, bien vascularisées.

Enfin, les surrénales ont bien régressé: femelle P51: 105 mg, 20,9%; P57: 237 mg, 40,5%; P62: 212 mg, 36%.

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS, fraction A (figure 12). — Les dosages ont été affectés dans leur précision par une nourriture mal adaptée. Les taux moyens de 17-CS sont fortement abaissés. Cependant, on note pour les femelles P51 et P62 une chute caractéristique due à l'hypophysectomie. Chez la première, le taux était de 90 μg/24 heures avant l'opération. Il tombe à 51 μg/24 heures après 8 jours d'hypophysectomie, puis à 35 μg/24 heures après 12 jours. Chez la seconde, il

passe de 220 ± 32 μg/24 heures à 108 μg/24 heures après 10 jours. On voit donc que les animaux réagissent normalement et que les résultats peuvent être considérés comme valables.

Chez les femelles P51 et P57, les injections de Physex sont sans effet sur les métabolites des androgènes jusqu'à concurrence de 7 à 9 injections. La chute amorcée par l'hypophysectomie continue. On observe un faible maximum (69 à 74 μg/24 heures) qui n'atteint même pas le taux normal. Cette valeur se maintient avec de nombreuses fluctuations jusqu'à l'autopsie (femelle P57) ou bien diminue lentement (femelle P51). La femelle P62 réagit un peu différemment. Après 6 injections, on atteint un maximum à 142 μg/24 heures. Ce maximum ne correspond pas à la masculinisation comme chez les deux animaux précédents. Le taux reste ensuite faible jusqu'à l'autopsie.

En résumé, on peut dire que les doses quotidiennes de 10 U.I. de Physex sur femelles hypophysectomisées ne provoquent pas un effet spectaculaire de masculinisation accompagné d'une forte montée des 17-CS. Les variations individuelles sont de plus très marquées.

Conclusions concernant les femelles hypophysectomisées traitées au Physex:

Ici, comme pour les femelles entières, la dose de 40 U.I. par jour pendant trois semaines est la mieux adaptée. On note ainsi une masculinisation nette dès la huitième à dixième injection. En fin de traitement, les ovaires sont fortement crinogènes; on note également une réaction de féminisation (hypermucification) au niveau du vagin. Enfin, la courbe des 17-CS est caractérisée par un maximum d'élimination au moment même où la masculinisation se développe. Tous ces résultats sont confirmés et précisés par l'étude de l'action du Physex sur des femelles surrénalectomisées.

C. *Femelles surrénalectomisées.*

Action du Physex: 40 U.I. par jour.

1. *Animaux utilisés.* — Trois jeunes femelles (136, 137 et 141) de 365 à 385 g ont été opérées d'abord à droite selon la technique habituelle, puis 51 à 56 jours après, du côté gauche. Ces animaux pesaient alors 475 à 540 g.

Notons aussi que 4 à 5 jours avant la surrénalectomie gauche, les animaux reçoivent leur première injection d'aldostérone (10 μg) et cortisone (30 μg) dans 2 ml d'eau physiologique. Ce traitement sera poursuivi quotidiennement jusqu'à l'autopsie de l'animal. En plus, dès la seconde opération, le traitement est complété par une injection de 2 ml de glucose à 10% et de 40 U.I. de Physex. La femelle 141 a reçu 19 injections de Physex, la femelle 136, 15 injections, et la femelle 137, 14 seulement.

2. *Résultats morphologiques et histologiques.* — Ces trois animaux réagissent exactement de la même façon. La masculinisation se développe normalement, dès la sixième à huitième injection, les éminences blanches du clitoris sont visibles,

les crochets se détachent dès la dixième injection. A l'autopsie, ils mesurent 1 à 2 mm; on observe quelques odontoïdes chez la femelle 141, qui a reçu 19 injections de Physex.

Les mamelons sont gros et turgescents (3,5 à 5,5 mm). Les ovaires sont moyens à gros (femelle 136: 185 mg, 46%; femelle 137: 160 mg, 31,5%; femelle 141: 85 mg, 21,2%). Histologiquement, ils sont fortement hépatisés, très crinogènes. Après 19 injections de Physex (femelle 141), il y a accoutumance.

Le vagin est peu stratifié, assez mucifié avec quelques leucocytes. Les cornes utérines sont grosses, bien vascularisées avec fibrose.

Notons aussi qu'en fin de traitement, ces animaux présentent des troubles métaboliques importants (surtout hydrominéraux) et que nous avons dû les chloroformer dès l'apparition de la paralysie caractéristique des membres postérieurs et de l'arrière-train qui est survenue plus ou moins précocement dans les trois cas.

TABLEAU 17.

Cobaye femelle surrénalectomisée et traitée par 19 × 40 U.I. de Physex.

Femelle 141.

Remarques	Ac. glucuronique conjugué µéq/24 h.	17-CS (µg/24 h.)					
		Fraction AB	11-OHE	11-OHA	11-COE	11-COA	E/éA
Avant 2*de* surrénalectomie	1,09	153	40	40	55	traces	traces
	1,48	236	55	75	55	traces	traces
Après 2*de* surrénalectomie							
5e injection . .	1,00	—	0	0	0	0	35
7e injection . .	0,62	—	0	0	0	0	45
9e injection . .	0,45	—	0	0	0	0	35
12e injection . .	1,11	—	0	0	0	0	35
14e injection . .	0,99	—	0	0	0	0	25
17e injection . .	0,53	—	0	0	0	0	traces

3. *Métabolites des androgènes.* 17-CS. — Les 17-CS n'ont malheureusement pu être dosés régulièrement que chez une femelle (femelle 141). Une seule mesure a pu être effectuée chez la femelle 136. La femelle 137 n'a pu être dosée. Cependant, vu la bonne concordance des résultats morphologiques et histologiques observés chez cez trois animaux, on peut considérer que la femelle 141 représente bien la réaction typique des animaux surrénalectomisés traités par les gonadotropes (tableau 17). De plus, ces résultats correspondent quantitativement avec ceux observés, après le même traitement, chez des femelles hypophysectomisées ou normales.

Ici, il s'agit d'une masculinisation purement ovarienne, les 17-CS trouvés proviennent donc uniquement de l'ovaire.

Après l'ablation de la seconde surrénale, le taux des 17-CS n'est plus mesurable quantitativement, il faut recourir à la chromatographie sur papier. Chez les femelles témoins, on n'observe plus aucun 17-CS en l'absence des deux surrénales. Après injection de Physex, on voit apparaître dès la cinquième injection (peut-être même avant), c'est-à-dire bien avant le début de la masculinisation, une tache importante d'étiocholanolone/épiandrostérone (environ 35 μg/24 heures). Le maximum d'élimination de ce stéroïde s'observe aux environs de la septième injection (45 μg/24 heures), puis ce taux baisse lentement et après 17 injections, il n'y en a plus que des traces. Ceci correspond à une accoutumance aux gonadotropes exogènes.

Chez la femelle 136, une analyse effectuée à la neuvième injection de Physex montre également la présence de l'étiocholanolone/épiandrostérone (15 μg/24 heures) et environ 5 μg/24 heures de 11-hydroxyétiocholanolone.

D'après ce que nous savons sur le métabolisme des androgènes chez le cobaye, on peut émettre l'hypothèse selon laquelle le précurseur actif, cause de la masculinisation, pourrait être la testostérone synthétisée par le tissu crinogène ovarien. En effet, la testostérone administrée à un mâle surrénalectomisé se métabolise surtout en étiocholanolone/épiandrostérone.

D. *Femelles castrées sans masculinisation.*

Afin de démontrer le rôle essentiel de l'ovaire, lors de la masculinisation, nous avons traité des femelles castrées par du Physex et dosé les métabolites urinaires.

Examinons d'abord brièvement ce qui se passe chez la femelle castrée sans traitement. Dans ce but, trois femelles adultes (500 à 600 g) ont été castrées et utilisées comme témoins. Ces opérations ont été contrôlées par l'absence complète d'ouverture vaginale et à l'autopsie par l'absence de reliquats ovariens et un tractus génital fortement régressé. L'une (femelle 381) a été suivie pendant six semaines après l'opération, deux autres (femelle P84 et P87) pendant vingt-six semaines afin de voir si à la longue rien ne se passait. Les résultats sont négatifs, c'est-à-dire que les taux quotidiens d'élimination des 17-CS ne subissent pas de variations significatives, ils sont tantôt au-dessus, tantôt au-dessous d'une valeur moyenne qui est comparable au taux moyen du diœestre.

Voici les résultats obtenus concernant les fractions A:

Femelle 381: Deux ruts espacés de 17 jours ont été suivis avant la castration. Le maximum atteint respectivement 451 et 470 μg/24 heures. Le taux moyen de repos est de 284 μg/24 heures avec des variations atteignant ± 88 μg (8 mesures à différents moments du cycle). La valeur moyenne obtenue après castration est de 374 μg/24 heures; les fluctuations de ± 72 μg (5 mesures réparties sur six semaines).

Femelle P87: Un rut a été suivi avant la castration, montrant un maximum à 370 μg/24 heures. Le taux moyen de repos est de 240 μg/24 heures, avec des variations atteignant ± 39 μg (3 mesures à différents moments du cycle). Après castration, le taux moyen est de 210 μg/24 heures avec des écarts maxima de ± 137 μg (8 mesures réparties sur 26 semaines).

Femelle P84: Cette femelle n'a pas été suivie avant l'opération. Le taux moyen après castration s'élève à 171 μg/24 heures avec des écarts maxima de ± 85 μg (8 mesures réparties sur 26 semaines).

Ces trois animaux ont été également étudiés par chromatographie sur papier. Comme nous l'avons vu précédemment, la femelle normale élimine peu ou pas du tout de 17-CS occupant la position de l'étiocholanolone/épiandrostérone. Au contraire, cette tache est assez importante chez la femelle castrée. Ainsi, après deux à trois semaines de castration, le diagramme d'une femelle est assez voisin de celui d'un mâle normal. Voici comment se répartissent les différents 17-CS chez la femelle castrée:

11-β-hydroxy-étiocholanolone	4 parties
11-β-hydroxy-androstérone	1 »
11-céto-étiocholanolone	2 »
11-céto-androstérone	1 »
Etiocholanolone ou épiandrostérone	1 »

(Moyenne faite sur les trois femelles par chromatographie de 25 fractions A dosées.)

Cette constatation est importante, car nous avons indiqué précédemment que l'ovaire d'une femelle masculinisée en l'absence de surrénales jouait apparemment un rôle analogue à celui du testicule du mâle surrénalectomisé, c'est-à-dire que ces deux organes étaient capables de synthétiser un ou des stéroïdes éliminés dans l'urine sous forme d'étiocholanolone ou épiandrostérone. Il semble qu'inversement, la surrénale en l'absence d'ovaires puisse réaliser les mêmes processus de transformation, qu'elle ne paraît pas effectuer dans les conditions normales. Ceci montre qu'il faut être extrêmement prudent lorsqu'on tire des conclusions à partir d'observations faites sur des animaux entiers. Dans ces dernières conditions, on ne peut plus affirmer à priori si tel ou tel stéroïde provient des gonades ou des surrénales.

Examinons maintenant ce qui se passe chez la femelle castrée traitée au Physex. Notons d'emblée, ici, que la dose a relativement peu d'importance, car on sait depuis longtemps que les gonadotropes n'ont aucune action virilisante sur la femelle castrée.

Deux femelles adultes (383, 384) ont été castrées à 425, à 450 g, puis traitées au Physex (20 × 150 U.I.) un mois environ après l'opération. On ne note aucune masculinisation, l'élimination des 17-CS contrôlée toutes les 72 heures, oscille autour d'une valeur moyenne, comme pour les femelles castrées non traitées.

Voici les résultats obtenus concernant les fractions A:

Femelle 383: Avant castration, cet animal a été suivi au cours de deux ruts espacés de 16 jours. Les maxima observés d'élèvent successivement à 705 et 469 μg/24 heures. Le taux moyen normal est de 279 μg/24 heures, avec des variations de ± 25 μg. Après 24 jours de castration, le taux est à 388 μg/24 heures. La valeur moyenne obtenue pendant le traitement au Physex est de 309 μg 24 heures, les fluctuations de ± 77 μg (7 mesures portant sur 3 semaines).

Femelle 384: le taux observé après 33 jours de castration est de 324 ± 14 μg/24 heures. La valeur moyenne obtenue au cours du traitement au Physex est de 280 μg/24 heures avec des écarts maxima de ± 83 μg (7 mesures portant sur 3 semaines).

Discussion.

De ces différentes séries de résultats, on peut tirer les conclusions générales suivantes:

1. La dose de 40 U.I. de Physex par jour pendant 20 jours (soit environ 0,1 U.I. par gramme de poids du corps) semble la mieux adaptée à l'étude des phénomènes de masculinisation du cobaye femelle. Après hypophysectomie, dans les conditions décrites plus haut, on arrive à obtenir des ovaires renfermant du tissu crinogène presque pur. C'est à ce tissu que l'on peut attribuer la sécrétion d'androgènes en l'absence des surrénales. Ce qui confirme les recherches de K. Ponse sur le Rat.

2. Dans ces conditions (surrénalectomie), la masculinisation se développe bien, en général, dès la huitième injection. Elle est accompagnée d'une montée caractéristique des 17-CS urinaires, métabolites des androgènes. Chez la femelle normale, ou hypophysectomisée, il est difficile de distinguer ce qui, au maximum d'élimination des 17-CS, provient de l'ovaire ou de la surrénale.

3. Chez la femelle surrénalectomisée, qui n'élimine pratiquement plus de 17-CS (la totalité des urines de 24 heures ne révèle aucune tache Zimmermann positive), on assiste lors du traitement virilisant à l'apparition de l'étiocholanolone ou épiandrostérone dès la quatrième injection avec un maximum à la sixième (45 μg/24 heures). Il en persiste une certaine quantité pendant plus de la moitié du traitement. On observe également des traces de 11-β-hydroxy-étiocholanolone comme chez le mâle surrénalectomisé. Ici, nous avons la prenve de l'origine ovarienne de ces

stéroïdes. La femelle surrénalectomisée qui se masculinise présente une élimination de 17-CS comparable à celle d'un mâle surrénalectomisé dont les testicules fonctionnent encore normalement. En se référant aux données du métabolisme de la testostérone chez le cobaye, on peut dire qu'il apparaît très vraisemblable que cette dernière est responsable de la masculinisation d'une part, de l'élimination de l'étiocholanolone ou épiandrostérone et de la 11-β-hydroxy-étiocholanolone d'autre part.

4. Les femelles castrées traitées par le Physex ne présentent aucune masculinisation et pas de changement dans l'élimination urinaire des 17-CS. L'ovaire est un rouage essentiel dans le mécanisme de la masculinisation. Vraisemblablement, les gonadotropines exagèrent ou rendent possible une sécrétion androgène.

SUMMARY

A short study of the metabolism of a few androgenic steroids or precursors of 17-ketosteroids has been made on normal male guinea pigs. Testosterone, androsterone, dehydroepiandrosterone, epiandrosterone and cortisone have been studied. The fact that there may be a genetic relationship between these steroids and 17-ketosteroids isolated from urine is considered. The 11-oxy-17-ketosteroids most likely derive from the adrenal glands. Etiocholanolone or epiandrosterone come from the gonads.

By means of adrenalectomy, the fundamental role of the adrenal cortex, as well as the less important part played by the gonads in the elaboration of 17-ketosteroids (metabolites of androgens) have been established.

In the absence of the pituitary, the adrenal glands degenerate; the result is that the elimination of urinary 17-ketosteroids is greatly reduced but not suppressed. The composition nevertheless remains normal.

Under the action of chorial gonadotrophins Physex the female guinea pigs rapidly shows signs of masculinization. A three weeks administration of 40 U.I. per day is the most convenient treatment for this study. In the normal hypophysectomized or adrenalectomized treated females, the elimination of the 17-ketosteroids reaches a maximum at masculinization. On the other hand, no changes occur in the castrated treated female. The ovarian origin of urinary 17-ketosteroids in the masculinized female in the absence of adrenal glands is proved.

BIBLIOGRAPHIE

AUTEURS CITÉS

BITMAN, J., S. L. COHEN: *J. Biol. Chem.*, *191*, 351, 1951.

CHAROLLAIS, E. J.: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, *37*, 299, 1955.

——, O. LIBERT, M. PERRET, D. ROSENBUSCH-WEIHS: *Rev. Suisse Zool.*, *64*, 773, 1957*a*.

——, K. PONSE, M. F. JAYLE: *Ann. endoc.*, *18*, 109, 1957*b*.

DORFMAN, R. I., R. SHIPLEY: *Androgens*. John Wiley and Sons, N.Y., 1956.
GUYÉNOT, E.: *Rev. Suisse Zool.*, *53*, 1, 1946.
HUIS IN'T VELD, L. G.: *Acta Endocrinol.* (sous presse), 1960.
JAYLE, M.-F., L. G. HUIS IN'T VELD, E.-E. BAULIEU, O. CREPY: *Acta Endocrinol.* *21*, 115, 1956.
PONSE, K.: *La fonction androgène de l'ovaire. IIIe réunion des endocrinologistes de langue française.* Masson, éd., 1955*a*.
——, E.-J. CHAROLLAIS, R. DOVAZ, P. JEANNERET, O. LIBERT, D. WEIHS: *Revue Suisse Zool.*, *62*, 214, 1955*b*.
ROSENBUSCH-WEIHS, D., K. PONSE: *Rev. Suisse Zool.*, *64*, 271, 1957.
——Thèse, Genève (n° 1316), 1960.
SIMPSON, M. E., C. H. LI, H. M. EVANS: *Endocrinol.*, *48*, 370, 1951.

Station de Zoologie expérimentale, Genève
et Faculté de Médecine, Paris.