TRAVAUX DU LABORATOIRE DE ZOOLOGIE ET DE LA STATION DE ZOOLOGIE
EXPÉRIMENTALE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE.

Directeur : M. le professeur E. GUYÉNOT.

Masculinisation provoquée de femelles de cobayes

(Extraits hypophysaires
et urine de femme enceinte)

par

Emile GUYÉNOT et M^{me} I. NAVILLE-TROLLIET

Avec les planches 2 et 3.

CHAPITRE I.

VIRILISME ET MASCULINISATION DE FEMELLES CHEZ LE COBAYE

La transformation des organes génitaux externes femelles, dans le sens d'une ressemblance plus ou moins marquée avec les organes correspondants des mâles, a été observée, chez le Cobaye, dans diverses conditions.

1. *Masculinisation par greffe des testicules.*

Travaillant dans le laboratoire de STEINACH, LIPSCHÜTZ a, dès 1916, réalisé la masculinisation des femelles de Cobayes par greffe de testicules de la même espèce. L'hormone mâle, produite par le greffon, transforme le clitoris en un organe péniforme saillant et fait pousser des crochets cornés identiques à ceux du sac pénien des mâles. Ces résultats ont été confirmés par MOORE (1921): sur 18 cas de greffe, 2 furent suivis de reprise du greffon et de masculinisation; dans les 16 autres cas, le greffon dégénéra et toute masculinisation fit défaut.

2. *Virilisme spontané.*

Les observations relatives à cette anomalie sont celles de LIPSCHÜTZ (1924) et celles de GUYÉNOT et DUSZYNSKA (1935).

a) Parmi des Cobayes originaires de Dorpat, de Revel et de Riga, LIPSCHÜTZ remarqua 13 femelles dont les organes génitaux externes étaient plus ou moins masculinisés. Les faits furent présentés comme correspondant à un phénomène d'*intersexualité*. Il ne semble pas cependant que ce terme, introduit dans la science par R. GOLDSCHMIDT avec un sens précis, puisse s'appliquer au cas des femelles exceptionnelles étudiées par LIPSCHÜTZ. L'*intersexualité* est la conséquence d'une inversion, au cours du développement, des caractères sexuels primaires ou secondaires: l'organisme commence, par exemple, à se développer dans le sens femelle, puis traverse une période critique après laquelle la différenciation se poursuit dans le sens mâle. Rien ne permet d'affirmer qu'il en a été ainsi pour les femelles de Cobayes anormales. Aussi paraît-il préférable de considérer ces cas comme des exemples de virilisme spontané.

Le degré de masculinisation des femelles était variable. Dans les cas les plus remarquables, le *clitoris* était gros et faisait saillie à l'extérieur, sa longueur pouvant atteindre 4^{mm}. Il était enveloppé, à la façon d'un petit pénis, par les replis d'un prépuce anormalement développé. A la partie inférieure du clitoris, se trouvaient deux *crochets cornés*, semblables à ceux des mâles, et pouvant atteindre jusqu'à 3^{mm},5 de longueur. Il n'y avait pas d'épines pénienues; du moins LIPSCHÜTZ n'en fait-il pas mention. Entre le prépuce et le clitoris se rencontrait une matière caséeuse, blanc jaunâtre, identique à celle que l'on observe chez les mâles. Il ne s'agit pas là d'un produit de sécrétion, mais d'un dépôt de carbonate de chaux d'origine urinaire. Ajoutons que l'anomalie était fréquemment asymétrique, le corps caverneux clitoridien et le crochet d'un côté étant plus courts que ceux de l'autre côté.

La cause de ce virilisme est restée obscure. L'examen des organes internes n'a révélé aucune trace de tissu testiculaire. On aurait pu penser à une anomalie dans la production des hormones par l'ovaire, rappelant ce qui se passe dans le cas des coqs de race Sebright-Bantam à plumage de poule. On sait, en effet, que le testicule exerce alors, sur l'apparition de brillant plumage du type neutre

et des mâles, la même action inhibitrice que l'ovaire. L'ablation des testicules laisse se développer ce plumage; la greffe à des coqs ordinaires de testicules de mâles de race Sebright leur fait acquérir le plumage de poule. L'ovaire des femelles virilisées se comporterait-il de façon analogue et sécréterait-il de l'hormone mâle ? Dans ce cas, la castration des femelles devrait amener la régression de l'anomalie.

Or, sur deux femelles castrées par LIPSCHÜTZ, l'une, observée pendant 15 mois après l'opération, garda ses crochets et son clitoris péniforme, sans aucune réduction. L'autre présenta d'abord une régression des crochets. Toutefois, un an après la castration, l'un des crochets s'accrut à nouveau et finit par récupérer sa longueur primitive, tandis que l'autre restait petit et mince. L'ensemble de ces constatations indique que la masculinisation est ici indépendante de l'ovaire. Réciproquement, la greffe à des mâles castrés d'ovaires de femelles virilisées entraîna le développement des mamelons (action féminisante) sans provoquer aucune action masculinisante.

L'indépendance vis-à-vis de l'ovaire ressort encore du fait que la résection partielle des crochets a été suivie de régénération de ces parties, même chez une femelle castrée. On sait que, par contre, chez les mâles, cette régénération ne se produit que si le testicule est présent. Notons encore que LIPSCHÜTZ a observé des fluctuations spontanées dans la longueur des crochets, au cours de la vie des individus, à la fois chez une femelle castrée et chez une femelle entière. La cause du virilisme est, en définitive, restée inconnue. Les recherches de KRIZENECKI, qui a suivi la descendance de ces femelles anormales, ont montré que l'anomalie génitale n'était pas de nature héréditaire.

b) Une deuxième série d'observations sur le virilisme spontané chez des femelles de Cobayes a été relatée par [GUYÉNOT et DUSZYNSKA (1935). Il s'agit de femelles apparues dans la descendance d'un croisement, effectué par PICTET et FERRERO, entre un mâle de l'espèce *Cavia aperea* de la République Argentine et diverses femelles de l'espèce commune *C. cobaya*. Les générations successives s'étaient montrées fertiles tout en présentant diverses particularités dans la fécondité et la mortinatalité. Les femelles virilisées étaient, en même temps, stériles, soit congénitalement, soit après une courte période de fertilité. Les auteurs ont pu les répartir en deux catégories.

Les unes présentent un degré élevé de masculinisation. Le *clitoris* est gros, très saillant, mesurant jusqu'à 6^{mm} de longueur. Il est recouvert d'un prépuce très long et facile à rétracter. Des *crochets cornés* mesurant jusqu'à 3^{mm} se sont formés à la base de l'organe qui se termine par deux lobes correspondant aux deux corps du clitoris. Les flancs en sont, de plus, recouverts par de petites *épines* cornées, identiques à celles qui garnissent l'extrémité du pénis des mâles. L'ensemble est tout à fait comparable à un pénis auquel manqueraient le corps urétral et le gland. Au lieu d'être velue, la *région ano-génitale* est glabre comme chez les mâles; de plus, les *glandes anales* sont aussi grosses et développées que dans le sexe mâle. Enfin, les *instincts* eux-mêmes sont plus ou moins profondément modifiés. Toutes les femelles virilisées ont un tempérament batailleur, se précipitant sur tous les intrus, mâles ou femelles, que l'on introduit dans leur cage. Les mâles sont plus particulièrement maltraités et, après quelques avances inutiles, renoncent à toute velléité d'accouplement. Les femelles masculinisées font entendre le claquement de dents caractéristique des mâles. Certaines ont des instincts sexuels mixtes, se comportant comme des femelles normales vis-à-vis des mâles et comme des mâles à l'égard des autres femelles. Quelques-unes ont manifesté des instincts exclusivement mâles et se sont livrées à des tentatives naturellement inefficaces d'accouplement. Comme on le voit, il s'agit ici d'une masculinisation beaucoup plus profonde que celle observée par LIPSCHÜTZ.

La seconde série de femelles anormales ne présente guère que le développement des crochets péniers alors que le clitoris est resté normal ou n'a subi qu'un léger accroissement. La région ano-génitale est velue, les glandes anales sont peu développées; les instincts sont restés entièrement normaux.

La castration, pratiquée chez deux femelles, a été suivie d'une régression nette des crochets. Il y a, d'autre part, des fluctuations dans la longueur de ces appendices qui sont indépendantes de l'état du reste des organes génitaux externes. Ainsi, une femelle qui présentait, en 1932, à l'âge de deux ans, un clitoris déjà gros et des crochets de 1^{mm} a, l'année suivante, un clitoris très saillant, tout à fait péniforme, couvert de petites épines, alors que les crochets ne se sont pas accrus. Cinq mois plus tard, le clitoris est toujours très gros, les glandes anales se sont beaucoup développées, tandis

que les crochets ont pratiquement disparu. De telles constatations, rapprochées de l'existence de femelles ayant de grands crochets, mais un clitoris normal, semblent indiquer un certain degré d'indépendance entre les transformations du clitoris et le développement des crochets cornés.

Dans deux cas, les auteurs ont pu assister aux progrès de la masculinisation qui se présente comme une manifestation de vieillissement. Ainsi, une femelle, examinée à l'âge de deux ans, a un clitoris déjà un peu hypertrophié et des crochets de 1^{mm}. L'année suivante, le clitoris est tout à fait péniforme et couvert d'épines; les crochets mesurent 2^{mm},5. Dans un autre cas, l'animal est tout à fait normal à l'âge de trois mois. Sept mois plus tard, le clitoris est encore normal, mais il y a maintenant des crochets de 2^{mm},2. Quand l'animal a un an, le clitoris commence à se développer et les crochets atteignent 2^{mm},5.

Les organes génitaux internes étaient normaux et aucune trace de tissu testiculaire ne fut observée. Les ovaires étaient, soit complètement stériles, soit réduits à un stroma renfermant encore quelques follicules. La plupart étaient remplis de kystes pouvant atteindre plus d'un centimètre de diamètre. La richesse en tissu interstitiel d'origine thécale et provenant de la dissociation de faux corps jaunes atrétiques rappelle ce que l'on observe après les traitements par des extraits hypophysaires à action *crinogène* ou « lutéinisante ». La majorité des femelles présentaient des myomes du ligament large et, dans un cas, on observa un énorme fibrome utérin. Dans les cas de masculinisation forte, où ces organes purent être examinés, les glandes *thyroïdes* présentaient un degré anormal d'activité et les *surrénales* étaient hypertrophiques. Rapprochant ces constatations de celles effectuées sur les ovaires, les auteurs émirent l'hypothèse d'un trouble dans les sécrétions de l'hypophyse antérieure dont on connaît les actions crinogène, thyrotrope et corticotrope. Cette *dyscrinie hypophysaire* pouvait être aussi considérée comme un des facteurs du virilisme, l'un des auteurs ayant mis en évidence l'action masculinisante de certains extraits hypophysaires (voir plus loin).

c) Les observations de GUYÉNOT sur les Cobayes masculinisés provenant des élevages de PICTET et FERRERO le conduisirent à examiner, à ce point de vue, les Cobayes de la *Station de Zoologie expérimentale*, appartenant à diverses races de l'espèce *C. cobaya*.

Il ne tarda pas à constater, avec ses collaborateurs, que la présence de crochets périens était beaucoup plus fréquente que l'on ne pouvait le supposer, ceci en l'absence de toute autre manifestation de virilisme. TROLLET a effectué, à ce point de vue, quelques observations systématiques dont voici les résultats.

45 femelles adultes multipares ont été examinées à 21 reprises au cours d'une période allant du 17 mars 1932 au 30 juin 1933 (470 jours). 22 d'entre elles (soit 50%) présentèrent des crochets périens dès la première observation. Ces formations manquèrent à 14 femelles pendant toute la durée des examens. Enfin, 9 femelles de 580 à 1000 gr., qui, au début des observations, étaient entièrement normales, acquirent des crochets périens pendant la période où elle furent suivies. Au total, les crochets se manifestèrent dans 31 femelles, soit 68% de la population. Aucun essai n'a été entrepris pour rechercher si le caractère est de nature héréditaire. Il n'est en tout cas pas dominant car nous avons noté des cas où des femelles à crochets eurent des filles dépourvues de ces appendices même à un âge avancé. La difficulté d'une telle recherche tient à l'apparition tardive des crochets qui manquent à la naissance et pendant toute la jeunesse et souvent la plus grande partie de l'âge adulte. Il faut conserver les descendants pendant des années avant de savoir s'ils appartiennent à l'une ou l'autre catégorie d'animaux.

Des observations similaires ont été effectuées sur 9 femelles vierges adultes (580 à 800 gr.). 2 avaient des crochets dès le premier examen; 2 en acquirent au cours des observations et 3 restèrent dépourvues de toute manifestation de virilisme. On voit que ce ne sont pas les gestations répétées qui sont la cause de la masculinisation. Il n'a pas non plus été trouvé de relation entre la succession des cycles œstraux et le virilisme.

En définitive, l'apparition de crochets périens chez des femelles de Cobayes est un phénomène fréquent dans certains élevages et exceptionnel dans d'autres. Rappelons à ce sujet que KRIZENECKY a examiné spécialement 400 Cobayes, dans divers Instituts de Brno et de Prague, sans découvrir une seule femelle atteinte de virilisme. La cause du développement des crochets demeure inconnue; la castration est restée inefficace (LIPSCHÜTZ) ou a entraîné la régression des crochets (GUYÉNOT et DUSZYNSKA). La longueur de ces formations présente des fluctuations, régressions et nouvelles poussées de croissance, qui paraissent spontanées. Il est possible que la

constitution héréditaire joue un rôle essentiel dans le déterminisme de ces formations mais sans doute d'une façon très indirecte, par le moyen de modifications dans le fonctionnement de l'ovaire ou d'autres glandes à sécrétion interne (hypophyse, surrénales). Les phénomènes de forte masculinisation observés par GUYÉNOT et DUSZYNSKA paraissent liés à des troubles de la fonction endocrine de la préhypophyse et à des modifications secondaires de l'activité hormonale de l'ovaire.

3. *Masculinisation par lutéinisation de l'ovaire.*

A la suite d'expériences dont nous parlerons un peu plus loin, STEINACH et KUN (1931) furent conduits à supposer que la lutéinisation de l'ovaire pouvait être un facteur masculinisant. Le terme *lutéinisation* est pris ici dans son sens correct, c'est-à-dire celui de transformation lutéinique des cellules *granuleuses*, lors de la constitution des corps jaunes vrais. Les auteurs injectèrent à une femelle castrée, âgée de 8 mois, un extrait de corps jaune, à raison de 0,1 à 0,2 cc³ par jour pendant 14 jours (solution huileuse). Un début de masculinisation se manifesta deux semaines après la cessation du traitement: les corps caverneux s'étaient développés ainsi que des crochets mesurant déjà 2^{mm}. Chez une femelle entière, les résultats furent moins nets. La masculinisation provoquée persista pendant plusieurs mois après la cessation du traitement.

Les auteurs conclurent de ces résultats que les cellules lutéiniques sécrétaient non seulement l'hormone de corps jaune mais aussi une substance agissant comme l'hormone testiculaire. Pour le démontrer, ils injectèrent de l'extrait de corps jaunes à des rats infantiles castrés. Chez les rats infantiles entiers, il apparaît, un bourrelet rouge qui prend la forme d'un croissant puis d'un anneau et représente l'ébauche des corps caverneux. Le rat infantile castré ne présente pas ce bourrelet. Or, après l'injection d'extrait de corps jaune, le bourrelet rouge se forme en quelques jours: si l'on continue le traitement, le pénis se développe, semblable en tous points à celui du mâle normal.

4. *Masculinisation par fausse lutéinisation de l'ovaire.*

Le point de départ des expériences de STEINACH et KUN fut cette constatation que des femelles de Cobayes, âgés de 8 à 10 mois,

soumises à des doses faibles de rayons X, présentèrent le développement du clitoris en un organe péniforme et acquirent des crochets cornés. Certains animaux eurent même un comportement psychosexuel mâle. Toutefois, le résultat resta très inconstant.

D'après STEINACH et KUN, les ovaires des femelles masculinisées étaient complètement « lutéinisés ». Le cas serait donc comparable à celui que nous venons de signaler. Or, quelques remarques sont ici indispensables. Le terme lutéinisation a été employé par bien des auteurs, par STEINACH et KUN entre autres, pour désigner des phénomènes différents. La *lutéinisation vraie* consiste dans une hypertrophie considérable des cellules *granuleuses* qui se chargent de lutéine: c'est le processus caractéristique de la formation des corps jaunes vrais. La *fausse lutéinisation* correspond à une hypertrophie des cellules de la *thèque* interne sans élaboration de lutéine. C'est cette transformation que l'un de nous, pour essayer de dissiper une confusion regrettable, a désigné sous le nom de réaction *crinogène*. Elle aboutit à la formation de faux corps jaunes et se trouve en relation avec la dégénérescence atrétique physiologique de nombreux follicules (voir GUYÉNOT, PONSE et DOTRENS, 1935).

Ce sont les recherches de LIMON qui ont élucidé la nature exacte de cette dégénérescence. Les follicules frappés d'atrésie présentent la fonte des cellules granuleuses et de l'ovocyte. Par contre, les cellules thécales s'hypertrophient et finissent par former une masse pleine remplaçant le follicule primitif, le *faux corps jaune atrétique*. Ultérieurement, le tissu conjonctif dissocie cette masse en cordons qui constituent ce que l'on appelle le tissu interstitiel de l'ovaire. Ces éléments hypertrophiés présentent une certaine ressemblance avec les cellules lutéiniques des corps jaunes vrais, d'où le nom de lutéinisation donné abusivement à ce mode d'atrésie. Les recherches de ARON, celles de L. LOEB, de GUYÉNOT et ses collaborateurs ont établi que les extraits hypophysaires produisent une exagération de ces phénomènes d'atrésie avec une hypertrophie particulièrement forte des cellules thécales.

Il est certain que les rayons X provoquent avant tout la dégénérescence atrétique des follicules avec conservation des cellules thécales soi-disant lutéinisées.

La même remarque s'applique aux résultats que STEINACH obtint en traitant des femelles de Cobayes par l'injection d'extrait de préhypophyse. Les ovaires étaient complètement « lutéinisés »,

c'est-à-dire avaient subi une forte transformation *crinogène* de leurs cellules thécales. Déjà, au bout de 10 jours, les signes de masculinisation apparurent: développement du clitoris et des crochets; comportement sexuel mâle.

Cette action masculinisante des extraits de préhypophyse fut découverte, d'une façon indépendante, par GUYÉNOT, PONSE et WIETRZYKOWSKA (1932). Les auteurs l'observèrent sur des femelles traitées pendant au moins 15 jours par un extrait alcalin de préhypophyse de bœuf possédant une forte action crinogène. En même temps, ils insistaient déjà sur l'existence de cas de masculinisation spontanée observés dans leurs élevages. Ces essais ont été continués et seront relatés en détail dans les chapitres ultérieurs.

Signalons à propos de ces masculinisations, qui paraissent en relation avec la fausse lutéinisation des ovaires, que LIPSCHÜTZ (1933) a obtenu des transformations comparables à la suite d'ovariotomie partielle. Après avoir enlevé à 20 femelles de Cobayes un ovaire entier et la partie corticale de l'autre, LIPSCHÜTZ constata, chez 6 de ces animaux, environ 3 mois après l'opération, l'hypertrophie du clitoris et le développement des crochets cornés. Toutefois, le reliquat d'ovaire ne présentait pas d'une façon constante la « lutéinisation ».

Bien qu'il paraisse y avoir, à première vue, une relation certaine entre l'état crinogène de l'ovaire et la « lutéinisation », il est très possible qu'il s'agisse là de deux actions parallèles mais non liées entre elles par une relation de causalité. D'ailleurs, GUYÉNOT, PONSE, DOTRENS, VALLETTE et TROLLIET (1933) ont montré que les extraits alcalins de préhypophyse exercent une certaine action masculinisante même sur des femelles castrées. Les mêmes auteurs ont indiqué que les extraits agissent aussi sur les mâles en provoquant le développement précoce des caractères sexuels secondaires (vésicules séminales, prostate, crochets pénien, épines, corps caverneux).

5. *Masculinisation par l'urine de femme enceinte.*

Cette action fut découverte par GUYÉNOT et ses collaborateurs (1933). Elle a été étudiée par GUYÉNOT, PONSE et TROLLIET (1934). Elle a été signalée, d'une façon indépendante, par PAPANICOLAOU et FALK (1934).

L'action masculinisante de l'urine de femme enceinte est plus forte et plus rapide que celle des extraits préhypophysaires. GUYÉNOT, PONSE et TROLLET l'ont obtenue en traitant les femelles de Cobayes par un prolân préparé en précipitant l'urine par quatre volumes d'alcool. Le précipité, lavé à l'alcool et à l'éther pour le débarrasser de toute trace de folliculine, est repris par l'eau physiologique stérile. Déjà, après 8 à 9 jours de traitement, les résultats sont évidents, indiqués surtout par l'apparition des crochets. Au bout d'un mois, le clitoris est devenu tout à fait péniforme, se couvre d'épines et les crochets atteignent de grandes dimensions. Les ovaires présentent les transformations mixtes bien connues, à la fois auxogènes et crinogènes, la fausse lutéinisation ne tardant pas à devenir prédominante.

Le rôle de l'ovaire est ici prépondérant, car les auteurs ont constaté que la masculinisation manque absolument chez les femelles castrées.

Les recherches de PAPANICOLAOU et FALK ont été effectuées au moyen d'un extrait commercial, la Follutein, préparé à partir de l'urine de femme enceinte. Les auteurs paraissent avoir surtout observé l'hypertrophie du clitoris qu'ils attribuent à un effet direct de l'extrait sur la croissance et la congestion de l'organe. Ce gonflement d'origine circulatoire se produirait aussi chez les femelles castrées. La masculinisation proprement dite nécessiterait l'intervention de l'ovaire. Il nous paraît difficile d'admettre que la transformation péniforme du clitoris se ramène à une simple hyperhémie, car elle persiste pendant des mois après la cessation du traitement.

6. *Masculinisation par l'hormone mâle et la folliculine.*

Les recherches de DE JONGH et MULDER (1932) ont montré que les injections d'hormone mâle masculinisent les femelles de Cobayes. L'action est beaucoup plus nette si l'on traite en même temps les animaux par la folliculine. C'est l'hormone mâle qui est responsable de la transformation du clitoris en un organe péniforme. Par contre, la folliculine intervient nettement dans le développement des crochets pénien.

Comme on le voit par ce bref exposé, le problème de la masculinisation des femelles de Cobaye est infiniment complexe. Tour à tour, on est amené à faire intervenir la constitution germinale, l'action

de l'ovaire, de sa lutéinisation et de sa pseudo-lutéinisation, celle de l'hypophyse et peut-être d'autres organes à sécrétion interne. Les phénomènes de virilisme observés dans l'espèce humaine conduisent à soupçonner une intervention des surrénales dans le mécanisme de la masculinisation.

Dans ce travail, nous relatons les diverses expériences que nous avons effectuées relativement à la masculinisation des femelles de Cobayes à la suite de divers traitements hormonaux, et dont les résultats sont restés inédits ou n'ont été signalés que d'une façon très sommaire.

CHAPITRE II.

ACTION MASCULINISANTE DES EXTRAITS PRÉHYPOPHYSAIRES

Nous avons d'abord utilisé des extraits alcalins bruts de préhypophyses de bœuf qui se sont montrés les plus actifs. Ultérieurement, les expériences ont été poursuivies avec des produits plus purs mais dont l'action masculinisante est nettement affaiblie. Ceci nous a conduit à rechercher s'il existait un facteur masculinisant principal ou complémentaire passant dans les solvants organiques servant à la purification.

I. MASCULINISATION PAR LES EXTRAITS ALCALINS BRUTS.

Ces extraits ont été préparés suivant la technique indiquée par EVANS. Les hypophyses antérieures sont séparées aussi soigneusement que possible des lobes postérieurs, pesées et broyées au sable stérile. On ajoute à la pâte obtenue un poids égal de soude décinormale. Le produit prend une consistance visqueuse. Après 24 heures environ de séjour à la glacière, la masse est neutralisée, ce qui la rend plus fluide, puis soumise à une centrifugation prolongée. On recueille le liquide trouble qui surnage et on le conserve à la glacière, sans addition d'aucun antiseptique.

Ces extraits, comme l'ont montré en détail GUYÉNOT, PONSE et DOTRENS (1933, 1935), ont une action crinogène sur l'ovaire (fausse lutéinisation). Ils possèdent aussi une action auxogène qui est

masquée par le principe crinogène, mais que l'on peut isoler par filtration de l'extrait brut sur bougie. Enfin, les extraits sont puissamment thyroostimulants, corticotropes et pancréaticotropes.

1. *Action sur femelles entières.*

Avant de décrire les résultats des expériences, nous préciserons, en quelques mots, la nomenclature adoptée pour désigner les étapes de la formation des crochets cornés qui sont une manifestation constante de la masculinisation. Nous nous sommes rendu compte que, chez toutes les femelles, on trouve à la partie inférieure du clitoris deux aires circulaires, visibles à la loupe, qui ont une coloration blanchâtre ou grisâtre et qui représentent les ébauches non développées des crochets. Ces formations plates deviennent d'abord coniques avec une pointe mousse (éminences pointues), puis l'extrémité est bientôt plus acérée (début de crochets). Dans la suite, ces formations épidermiques cornées s'accroissent en longueur et en épaisseur. Elles sont alors mesurées au moyen d'un compas reporté ensuite sur une règle métrique. Les examens sont faits au binoculaire Leitz, avec un grossissement de 10 diamètres.

a) *Femelles impubères.*

N° 59. Une femelle, pesant 160 gr. et âgée de 10 jours, reçoit, en 8 jours, une dose d'extrait correspondant à 14 gr. d'hypophyse fraîche. Après 15 jours d'interruption, on pratique un deuxième traitement pendant 3 jours (4 gr.) qui est suivi de la mort de l'animal, le 26^{me} jour de l'expérience. Le 16^{me} jour, on a constaté que le clitoris est devenu saillant et qu'il y a deux débuts de crochets (Pl. 3, fig. 11 et 13). Le 24^{me} jour, les crochets mesurent 0mm,7.

N° 107. Une femelle, pesant 260 gr. et âgée de 48 jours, reçoit, en 15 jours, une dose correspondant à 27 gr. d'hypophyse fraîche. Le traitement provoque un fort amaigrissement, le poids s'abaissant à 220 gr. Le 14^{me} jour du traitement, on a noté l'existence de petits crochets longs de 1mm,6 (Pl. 3, fig. 12).

b) *Femelles jeunes (300 à 400 gr.).*

N° 185. Une femelle vierge de 390 gr. reçoit une dose de 8 gr. en 4 jours et meurt très amaigrie le 6^{me} jour. Malgré la brièveté du

traitement qui a entraîné une « lutéinisation » considérable des ovaires, on note que les ébauches, plates au début, sont déjà pointues le 3^{me} jour et constituent de petits crochets le 6^{me}. Les surrénales présentent une énorme hypertrophie et pèsent 610 mg., ce qui représente un poids relatif de 172 mg. pour 100 gr. de poids moyen du corps, alors que ce poids relatif est normalement de 65 à 70 %.

N^o 186. Une femelle vierge de 380 gr. reçoit, en 7 jours, une dose de 14 gr. L'animal maigrit beaucoup et meurt le 12^{me} jour. Au début, il n'y avait que des ébauches plates; le 8^{me} jour, ce sont déjà de petits crochets qui atteignent 1^{mm},6 au moment de l'autopsie. Les ovaires présentent une intense transformation crinogène; les thyroïdes, du poids de 55 mg., sont fortement stimulées; les surrénales sont très hypertrophiées et pèsent 690 mg. (205 %).

N^o 190. Une femelle vierge pesant 380 gr., sœur de la précédente, reçoit 12 gr. en 6 jours. L'animal maigrit et meurt le 8^{me} jour, son poids étant tombé à 300 gr. Déjà, au début du traitement, on avait noté des éminences pointues. Le 3^{me} jour, il y a déjà de petits crochets mesurant 0^{mm},8. A l'autopsie, ils mesuraient 1^{mm},2. Réaction crinogène intense des ovaires; stimulation forte des thyroïdes; hypertrophie des surrénales (poids 700 mg., soit 203 % du poids moyen).

N^o 196. Une femelle vierge, pesant 330 gr., reçoit, en 79 jours, 4 traitements séparés par des périodes de repos et correspondant à une dose totale de 52 gr. d'hypophyses fraîches. Le clitoris, qui était parfaitement normal au début, s'hypertrophie et devient péniforme. Les ébauches se transforment en crochets qui mesurent 1^{mm},3, le 16^{me} jour, et 2^{mm} un mois plus tard. Le 66^{me} jour, on coupe la moitié des crochets. Treize jours plus tard, ils ont récupéré la longueur primitive et la dépassent, malgré la cessation du traitement, atteignant 2^{mm},2.

Après une interruption de 32 jours, on commence un nouveau traitement, mais en utilisant cette fois un extrait alcalin précipité par l'alcool (voir plus loin). En 14 jours, l'animal reçoit une dose correspondant à 44 gr. d'hypophyses fraîches. Les crochets gardent leurs dimensions; par contre, le clitoris se développe encore et atteint 6^{mm} de longueur (Pl. 3, fig. 8). Sur sa surface, ont apparu des épines le plus souvent trifurquées. 150 jours après le début de

l'expérience, toutes ces transformations ont entièrement persisté. Le retour des ruts, supprimés au début par le traitement à action crino-gène, s'est effectué le 49^{me} jour, indiquant l'accoutumance de l'animal.

c) *Femelles adultes (660 à 860 gr.)*.

N^o 70. Une femelle pesant 660 gr. reçoit, en 32 jours et en deux traitements, une dose d'extrait alcalin brut correspondant à 40 gr. d'hypophyses fraîches. Il y a des débuts de crochets, le 11^{me} jour; ils s'accroissent rapidement, mesurant 1^{mm},8 le 15^{me} jour et 2^{mm} à la fin du traitement.

N^o 176. Une femelle vierge de 700 gr. reçoit, en 24 jours et en deux traitements, une dose de 28 gr. Au début, le clitoris n'est pas dévaginable et il n'y a pas de crochets. Le 8^{me} jour, il y a déjà des débuts de crochets; ceux-ci mesurent 1^{mm},3 le 11^{me} jour et 1^{mm},7 le 20^{me}. A la fin du traitement, le clitoris est hypertrophié et porte des épines latérales. Après la cessation du traitement, les crochets croissent encore et atteignent 2^{mm}, puis régressent et ne mesurent plus que 1^{mm},4 et 1^{mm},5 le 34^{me} jour.

N^o 224. Une femelle pesant 860 gr. et dont les organes génitaux externes, examinés un mois auparavant, étaient parfaitement normaux est en voie de masculinisation spontanée. On note, en effet, des débuts de crochets qui atteignent 1^{mm} mais qui ne progressent plus pendant 10 mois. A ce moment, on effectue un traitement en deux séries d'injections, soit 20 gr. en 17 jours. Le 7^{me} jour, les crochets mesurent déjà 1^{mm},5; à la fin du traitement, ils atteignent 2^{mm} et, 13 jours plus tard, 2^{mm} et 2^{mm},5.

En résumé, 9 femelles traitées, qu'elles soient impubères, jeunes ou plus âgées, ont répondu aux injections d'extrait préhypophysaire par une masculinisation traduite d'abord par la formation de crochets cornés. Dans la plupart des cas, le traitement a été interrompu trop tôt pour qu'une hypertrophie du clitoris puisse se produire. Cependant, dans trois cas, cette transformation a été observée, accompagnée du développement d'épines pénienues chez l'animal 196 qui reçut le traitement le plus prolongé et dont le clitoris avait fini par atteindre 6^{mm} de longueur.

La rapidité de la réponse qui est déjà nette, dans la plupart des cas, au bout de 8 jours, exclut toute possibilité d'erreur due à une masculinisation spontanée ayant coïncidé avec le traitement.

La masculinisation progresse et persiste au moins un certain temps après la fin de l'expérience.

2. Action sur femelles castrées.

Au cours de ses recherches sur le développement des excroissances digitales chez les mâles de *Bombinator*, MOSZKOWSKA (1932) a réussi à mettre en évidence l'action très importante exercée par l'hypophyse. Les animaux en captivité, malgré la présence des testicules, perdent très vite leurs excroissances, mais les récupèrent si on leur implante des hypophyses de Batraciens. On pourrait penser que ce traitement a pour effet exclusif de réveiller l'activité endocrine des testicules. Or, MOSZKOWSKA a constaté qu'il exerce la même action masculinisante sur les excroissances digitales chez les mâles castrés, à condition que la castration soit assez récente. GUYÉNOT et MOSZKOWSKA (1932) ont interprété les faits en admettant que l'hypophyse agit en facilitant la croissance et la différenciation d'un territoire sensibilisé par l'hormone mâle, à condition que la suppression des testicules ne soit pas trop ancienne.

Les faits de masculinisation que nous avons observés chez les femelles castrées paraissent conduire à des conclusions similaires. Le développement des crochets ne s'effectue que si la castration n'est pas trop ancienne. De plus, tandis que les crochets développés chez des femelles entières persistent d'une façon pratiquement indéfinie après la cessation du traitement, ceux qui se produisent chez des femelles castrées finissent par régresser au bout d'un certain temps.

N° 73. Une femelle vierge, castrée depuis 13 jours, pèse 240 gr. lorsqu'on commence le traitement. Elle reçoit d'abord, en 40 jours et en deux séries d'injections, une dose d'extrait alcalin équivalent à 40 gr. Après une interruption de 20 jours, on fait un deuxième traitement par un extrait purifié par précipitation au moyen de l'alcool (16 gr. en 13 jours). Après une seconde interruption de 44 jours, on pratique un troisième traitement (12 gr. d'extrait alcalin brut en 6 jours). Au total, l'expérience a été poursuivie du 16 février au 17 juin, pendant 121 jours.

Dès le 5^{me} jour, le clitoris s'hypertrophie. Le 14^{me} jour, il n'y a encore que des débuts de crochets; ceux-ci mesurent 1^{mm},5 vers le 40^{me} jour (fin du premier traitement). Pendant la période de

repos qui suit, ils se développent beaucoup et atteignent 2^{mm},1 et 2^{mm},2. Le 29 avril, après le traitement n° 2, ils ont atteint 3^{mm}. On les ampute alors de la moitié, des deux côtés. Au début du troisième traitement, ils ne mesurent plus que 1^{mm},6. A partir de ce moment il y a une lacune dans les observations et l'on ignore quel a été l'effet du dernier traitement. La femelle a été examinée le 8 décembre 1934, deux ans et demi après l'expérience; le clitoris était réduit et il n'y avait plus trace de crochets.

N° 82. Une femelle pesant 420 gr. et castrée depuis 61 jours, reçoit d'abord en 10 jours une dose d'extrait précipité par l'alcool correspondant à 15 gr. d'hypophyse. Aucun résultat, ce qui n'est pas étonnant, étant donné, comme nous le verrons, la faible action masculinisante des extraits purifiés. Après un intervalle de 38 jours, on fait, 109 jours après la castration, un second traitement à l'extrait alcalin brut (14 gr. en 7 jours). L'animal, qui a beaucoup maigri, meurt 5 jours plus tard. Aucune masculinisation ne se produit, ce qui est dû, semble-t-il, au long temps écoulé depuis la castration.

N° 97. Une femelle est castrée à l'âge de 26 jours. 24 jours plus tard, elle reçoit, en 21 jours et en deux traitements, une dose correspondant à 30 gr. d'hypophyse. Dès le 8^{me} jour, les ébauches se transforment en éminences pointues puis en débuts de crochets qui ne progressent pas davantage. Le traitement est interrompu par la mort de l'animal.

N° 98. Une femelle de 270 gr., castrée depuis 24 jours, reçoit un premier traitement (31 gr. d'extrait brut en 22 jours). Après 21 jours d'interruption, on pratique un deuxième traitement (14 gr. d'extrait purifié en 14 jours). Après un nouveau repos de 43 jours, troisième traitement (16 gr. d'extrait brut en 8 jours). La femelle meurt très amaigrie aussitôt après ce dernier traitement.

Dès le 8^{me} jour, on note des éminences qui se transforment rapidement en petits crochets; ceux-ci mesurent 0^{mm},7 le 22^{me} jour. Le 50^{me} jour, ils atteignent 1^{mm},2 et 0^{mm},7, puis 1^{mm},3 et 0^{mm},8 quelques jours plus tard.

N° 450. Une femelle de 280 gr., castrée depuis 4 jours, reçoit, en sept traitements successifs échelonnés sur une durée de 81 jours, une dose d'extrait brut correspondant, en tout, à 118 gr. d'hypophyse.

Dès le 13^{me} jour, on note l'apparition de crochets (Pl. 3, fig. 6) qui mesurent bientôt 1^{mm} mais ne progressent guère dans la suite.

Le clitoris, entièrement normal au début, présente tardivement, vers le 50^{me} jour, une hypertrophie qui reste modérée (Pl. 2, fig. 3). La femelle meurt à la fin du dernier traitement.

N^o 452. Une femelle du poids de 435 gr. reçoit, 8 jours après la castration, une dose d'extrait brut correspondant à 22 gr. en 9 jours. La femelle meurt le 10^{me} jour. Malgré la brièveté de l'expérience, on a pu constater un léger début de développement de crochets.

N^o 463. Six jours après avoir été castrée, une femelle de 425 gr. reçoit, en cinq traitements et en 74 jours, une dose correspondant à 104 gr. d'hypophyse. Les crochets, qui manquaient complètement au début de l'expérience, sont déjà nets le 14^{me} jour. Ils mesurent 1^{mm} le 27^{me} jour et 1^{mm},5 à la fin de l'expérience.

En résumé, sur 7 femelles castrées et traitées par des extraits alcalins d'hypophyse, 6 ont présenté au moins un début de poussée des crochets. Dans 2 cas, il y a eu, en même temps, hypertrophie du clitoris. Les résultats ont été particulièrement nets chez la femelle n^o 73 qui a pu être traitée pendant 131 jours. Dans tous ces cas, la castration datait au plus de 24 jours, au début du traitement. Le seul résultat négatif concerne une femelle qui n'a reçu l'extrait hypophysaire que 61 jours après la castration.

Il est évident que, dans l'ensemble, les phénomènes de masculinisation sont beaucoup moins marqués que chez les femelles entières. Il n'en est pas moins intéressant de constater que la présence des ovaires n'est pas une condition absolument indispensable; toutefois, la masculinisation ne peut survenir, semble-t-il, que si le soma n'est pas privé depuis trop longtemps de la glande génitale femelle.

On remarquera que, dans les deux séries d'expériences (femelles entières et femelles castrées), la masculinisation débute, en général, au bout de 8 à 10 jours de traitement. Toutefois, les résultats les plus nets sont fournis par des traitements prolongés correspondant à des doses énormes de substance hypophysaire. D'autre part, la masculinisation progresse, soit pendant les périodes de repos intercalées entre deux traitements, soit après la cessation de l'expérience. On peut se demander, dans ces conditions, si l'on peut parler d'hormone masculinisante ou s'il ne serait pas préférable de considérer la masculinisation comme la conséquence de troubles endocriniens multiples et si elle n'est pas, en somme, le signal de modifications d'ordre presque pathologique.

II. MASCULINISATION PAR D'AUTRES EXTRAITS D'HYPOPHYSES.

Les extraits alcalins bruts sont mal supportés par les animaux. Ils entraînent un amaigrissement considérable que ne suffit pas à expliquer l'augmentation du métabolisme provoquée par la décharge d'hormone thyroïdienne sous l'influence de la thyrostimuline hypophysaire. Localement, le produit injecté sous la peau détermine un empatement considérable du derme et du conjonctif sous-cutané.

Ces extraits ne présentent de plus qu'un degré relatif de stérilité en raison des conditions dans lesquelles les glandes sont recueillies à l'abattoir, en général plusieurs heures après la mort. Un séjour dans l'alcool aseptise la surface des hypophyses encore enfermées dans leur capsule fibreuse, mais cette précaution est souvent insuffisante. Plusieurs animaux sont morts d'infection.

Pour ces diverses raisons, nous avons cherché à utiliser d'autres extraits purifiés et réellement aseptiques.

1. *Action des extraits alcalins précipités par l'alcool.*

On prépare, comme il a été indiqué plus haut, un extrait alcalin de préhypophyse. Le liquide trouble, recueilli après centrifugation, est alors additionné de 4 volumes d'alcool à 95°. Il se forme un volumineux précipité que l'on sépare après 24 heures de contact. Le précipité est successivement lavé à l'alcool à 80°, puis à l'éther. Après un séchage partiel dans un étuve à 38°, le précipité est repris par une quantité d'eau physiologique stérile équivalente à celle de l'extrait primitif.

Les recherches de GUYÉNOT, PONSE et DOTRENS (1933, 1935) ont montré que ces extraits conservent, légèrement affaiblies, les propriétés crinogène, thyrostimulante et corticotrope des extraits alcalins bruts. Ils sont beaucoup mieux supportés par les animaux.

a) *Action sur femelles entières.*

N° 108. Une femelle impubère pesant 260 gr. et âgée de 43 jours, reçoit, en 15 jours, une dose d'extrait correspondant à 48 gr. d'hypo-

physes fraîches. On note le 11^{me} jour des débuts de crochets qui sont nettement formés le 15^{me} jour.

N^o 319. Une femelle vierge pesant 340 gr. reçoit, en 16 jours, une dose totale de 25 gr. Aucune masculinisation (Pl. 2, fig. 1).

N^o 320. Une femelle vierge de 320 gr. subit exactement le même traitement que la précédente. Le résultat est complètement négatif.

N^o 444. Une femelle vierge pesant 425 gr. reçoit, dans un premier traitement qui dure 23 jours, une dose correspondant à 24 gr. d'hypophyse. Le traitement est suspendu pendant 23 jours. Ni pendant ce traitement ni pendant la période de repos qui suit, on ne note la moindre trace de masculinisation.

On fait un deuxième traitement par injection de 25 gr. en 9 jours. L'animal est autopsié le 10^{me} jour. On note de simples éminences pointues.

N^o 445. Une femelle vierge de 450 gr. reçoit, en 30 jours et en deux traitements, une dose de 81 gr. Aucune masculinisation.

N^o 215. Une femelle vierge de 280 gr. reçoit, en 40 jours et en trois séries d'injections, une dose de 76 gr. Le clitoris, qui était complètement normal au début de l'expérience, subit une légère hypertrophie, mais les éminences ne réagissent en aucune manière.

N^o 223. Une femelle, pesant 280 gr. et âgée de 27 jours, reçoit, en 72 jours et en quatre séries d'injections, une dose de 148 gr. Le 13^{me} jour, on note des débuts de crochets qui mesurent 1^{mm} le 18^{me} jour et 2^{mm} le 50^{me}. Le clitoris subit aussi une légère hypertrophie; de plus, il acquiert quelques épines visibles le 53^{me} jour et complètement développées le 88^{me}, à la fin des observations.

N^o 234. Une femelle vierge, âgée de 33 jours et pesant 280 gr., reçoit, en 52 jours et en trois traitements, une dose de 58 gr. Les crochets apparaissent le 17^{me} jour du traitement et mesurent bientôt 1^{mm},4, puis 1^{mm},5. Le clitoris s'hypertrophie un peu et devient facilement dévaginable. Après la cessation du traitement, les crochets régressent et le clitoris reprend son volume primitif. Il ne s'est pas formé d'épines pénienues.

En résumé, sur 9 femelles entières traitées, 3 seulement ont répondu par une masculinisation qui, sauf dans un cas, est restée faible. Il est certain que le procédé de purification a privé l'extrait de la plus grande partie de son activité masculinisante.

b) *Action sur femelles castrées.*

N^o 327. Une femelle pesant 720 gr., castrée depuis trois jours seulement, reçoit, en 10 jours, une dose correspondant à 30 gr. d'hypophyse. Aucune trace de masculinisation.

N^o 313 (premier traitement). Une femelle de 810 gr., castrée depuis 16 jours, reçoit, en 30 jours et en quatre traitements, une dose de 70 gr. Il n'y a aucune trace de masculinisation ni pendant la durée du traitement ni pendant les 8 jours qui suivent.

En somme, les extraits purifiés qui n'agissent que faiblement et d'une manière inconstante sur les femelles entières, paraissent dépourvus de toute action masculinisante vis-à-vis des femelles castrées.

2. *Action des extraits acétoniques.*

Les hypophyses antérieures de bœuf sont broyées au sable puis additionnées d'acétone. Après 24 heures de contact, on décante l'acétone. On répète cette opération à trois reprises. Finalement, le résidu, séparé par centrifugation, est desséché à 38° et conservé à l'état de poudre sèche. Celle-ci est redissoute dans l'eau physiologique stérile au moment de l'emploi.

Dans d'autres cas, les hypophyses broyées ont été traitées successivement par l'alcool à 92°, par l'éther et par l'acétone. Le résidu est également conservé à l'état de poudre sèche que l'on redissout au moment de l'emploi.

L'action de ces extraits a été étudiée par GUYÉNOT, PONSE et DOTTRENS (1933, 1935). Ils sont fortement thyroestimulants, modérément crinogènes, faiblement corticotropes et contiennent une quantité importante d'hormone auxogène. Aussi l'action sur l'ovaire est-elle généralement mixte, rappelant celle de l'urine de femme enceinte.

Par contre, les quelques essais effectués indiquent qu'ils ne possèdent plus aucune propriété masculinisante. Ainsi, la femelle n^o 336, de 202 gr., qui a reçu une dose correspondant à 30 gr. d'hypophyse, n'a présenté aucune masculinisation pendant le traitement ni dans la suite.

III. PROBLÈME SOULEVÉ PAR L'ACTION DES EXTRAITS PURIFIÉS.

Il résulte des faits que les extraits alcalins purifiés par l'alcool n'exercent plus qu'une faible action masculinisante sur les femelles entières et n'agissent pas sur les femelles castrées. Les extraits acétoniques paraissent, en toute circonstance, complètement inactifs. Ces constatations indiquent que l'action masculinisante est largement indépendante des effets spécifiques produits dans les ovaires, la thyroïde et les surrénales par les mêmes extraits.

Dès lors, une série de questions se posent. L'action masculinisante si nette des extraits alcalins bruts est-elle détruite par l'alcool ou l'acétone ? Ou bien, la substance masculinisante est-elle soluble en majeure partie ou en totalité dans les solvants organiques ? Ou enfin, la masculinisation exige-t-elle le concours de deux agents, l'un présent dans le précipité formé sous l'influence de l'alcool ou dans la poudre acétonique, l'autre dissous dans l'alcool ou l'acétone ?

Nous avons effectué divers essais pour essayer de répondre à ces diverses questions. Comme ils ont été réalisés dans des conditions qui ne sont pas entièrement comparables d'une série d'expériences à une autre et comme les résultats n'ont pas toujours été concordants, nous ne les relaterons que sous une forme sommaire. Ces recherches sont d'ailleurs encore en cours.

a) *Rôle de la folliculine.*

Nous nous sommes d'abord demandé si l'hypophyse ne contiendrait pas, comme tant d'autres organes, une certaine dose de folliculine qui passerait au cours des manipulations dans l'alcool ou dans l'acétone. On sait que DE JONGH et MULDER ont montré que la folliculine seule provoque un certain développement des crochets et qu'elle favorise, par son addition, l'action masculinisante de l'hormone mâle.

Nous avons d'abord recherché quelle action la folliculine seule exerce sur nos femelles de Cobaye entières ou castrées.

N° 286. Une femelle de 820 gr., entière, reçoit en 37 jours, une dose totale de 31 cc³ de progynon ¹. Aucune masculinisation.

¹ Un cent. cube de progynon vaut 100 unités souris.

N^o 287. Une jeune femelle de 210 gr. reçoit, en 45 jours, 46 cc³ de progynon. Le rut permanent s'établit dès le 5^{me} jour. Les ébauches se transforment en éminences pointues; celle de droite ne progresse pas, mais celle de gauche constitue un petit crochet qui mesure 1^{mm} à la fin de l'expérience.

N^o 469. Une femelle de 370 gr., castrée depuis 9 jours, est soumise à un traitement par le progynon: 42 cc³ injectés en 33 jours. Il s'établit un état de rut permanent, mais on n'observe aucune masculinisation.

Aux doses utilisées, la folliculine paraît avoir, dans un cas sur trois, produit un très léger degré de masculinisation, limitée aux ébauches de crochets. Nous avons alors essayé d'associer la folliculine à un traitement par l'extrait d'hypophyse purifié par l'alcool.

N^o 313 (deuxième traitement). Cette femelle qui avait été traitée une première fois, sans aucun succès, par 70 gr. d'extrait hypophysaire purifié, subit un deuxième traitement: elle reçoit, en 28 jours, une dose de ce même extrait correspondant à 55 gr. et, en même temps, 23 cc³ de progynon. Résultat entièrement négatif pendant et après le traitement.

Il semble donc impossible de rapporter à la présence de folliculine le haut degré d'action masculinisante des extraits alcalins bruts.

b) *La substance masculinisante a-t-elle passé dans l'alcool ou l'acétone?*

L'alcool ayant servi à précipiter les extraits alcalins ou l'acétone utilisée pour la préparation de la poudre d'hypophyses ont été distillés dans le vide partiel à une température inférieure à 50°. Les résidus obtenus ont été traités de diverses manières.

Expérience 1. Le résidu de distillation de l'alcool de précipitation se trouve, à la fin de l'opération, en solution aqueuse concentrée. Il est utilisé tel quel. Une femelle entière de 290 gr. reçoit 33 cc³ de ce produit en 11 jours et, après une interruption de 6 jours, 12 cc³ en 3 jours. Aucune masculinisation. Une autre femelle entière de 369 gr. reçoit 16 cc³ en 4 jours. Aucun résultat. Le centimètre cube de cet extrait correspondait à environ 4 gr. d'hypophyse fraîche.

Expérience 2. Le résidu de distillation de l'alcool est agité dans un entonnoir à décantation avec de l'éther. On recueille séparément

la fraction hydrosoluble et la solution éthérosoluble qui est mise en solution dans l'huile. Cette expérience a été effectuée par M^{lle} MOSZKOWSKA.

Une femelle, castrée depuis 7 mois, reçoit, en 16 jours, une dose correspondant à 414 gr. d'hypophyse de la *fraction hydrosoluble*. Le 13^{me} jour, on note l'apparition d'éminences pointues. Le 16^{me} jour, il y a un crochet bien formé à gauche et un début de crochet à droite.

Une autre femelle également castrée reçoit, en 16 jours, une dose de la *fraction éthérosoluble* correspondant à 144 gr. d'hypophyse. Le 11^{me} jour, on note des débuts de crochets; il y a des petits crochets nets le 16^{me} jour.

Une troisième femelle castrée, ayant reçu simultanément les deux fractions précédentes, donc la totalité du résidu de distillation de l'alcool, ne s'est pas masculinisée. Elle avait reçu des doses correspondant, pour la fraction hydrosoluble, à 41 gr. et, pour la fraction éthérosoluble, à 126 gr. d'hypophyses fraîches.

En rapprochant ces résultats de ceux également négatifs de l'expérience 1, où l'on a aussi utilisé la totalité du résidu d'alcool, on serait tenté de supposer que l'action masculinisante, d'ailleurs faible, des deux portions disparaît lorsqu'on les réunit. De nouvelles recherches sont évidemment nécessaires.

Voici maintenant des expériences relatives aux solutions acétoniques.

Expérience 3. L'acétone ayant servi à préparer une poudre acétonique d'hypophyses, est distillée et le résidu sec est repris par l'éther puis mis en solution dans l'huile. Une femelle entière (n° 558), pesant 386 gr., reçoit, en 16 jours, une dose correspondant à 45 gr. On note, à la fin de l'expérience, des éminences légèrement pointues et rien d'autre. Cet essai, effectué par M^{me} MEISSNER, indique que la substance masculinisante, dont la poudre acétonique est pratiquement privée, ne se retrouve pas dans le résidu de distillation de l'acétone.

Expérience 4. Une femelle entière de 330 gr. reçoit, en 8 jours, une dose de résidu d'acétone en solution huileuse correspondant à 16 gr. d'hypophyses. Pas de masculinisation.

Une autre femelle de 702 gr., traitée par le même produit, pendant 19 jours, ne présente aucune masculinisation.

En résumé, le principe masculinisant n'a été retrouvé avec netteté ni dans l'alcool ni dans l'acétone.

c) *Les traitements mixtes sont-ils masculinisants ?*

Nous avons essayé des traitements mixtes, en injectant simultanément, soit l'extrait purifié par l'alcool et le résidu de l'alcool utilisé pour sa fabrication, soit la solution de poudre acétonique et le résidu de distillation de l'acétone ayant servi à préparer cette poudre.

Expérience 5. Une femelle (n° 368) de 482 gr. reçoit, en 10 jours, une dose d'extrait alcalin purifié par l'alcool correspondant à 18 gr., en même temps que 19 cc³ (environ 76 gr.) de résidu aqueux total concentré après distillation de l'alcool de précipitation. Le 9^{me} jour, il apparaît de petits crochets qui se développent et atteignent 1^{mm},5 à la fin de l'expérience.

Expérience 6. Nous avons réalisé cette expérience de la façon suivante:

a) Une femelle n° 503, de 390 gr., est traitée par une solution de poudre acétonique (16 gr. en 8 jours). Elle ne présente aucune masculinisation.

b) Une femelle n° 504, de 372 gr., est traitée par le résidu en solution huileuse de l'acétone ayant servi à préparer la poudre (16 gr. en 8 jours). Aucune masculinisation.

Il est à noter qu'examinant ces deux femelles, trois mois plus tard, nous avons constaté qu'elles présentaient alors de petits crochets. Toutefois, étant donné ce que nous savons des phénomènes de masculinisation spontanée, il est douteux que cette poussée de crochets ait été une suite des traitements effectués.

c) Une femelle n° 505, de 330 gr., subit un traitement mixte par les deux produits précédents (16 gr. de chaque en 8 jours). Dès le 5^{me} jour, on constate qu'il se forme des éminences pointues; celles-ci s'accroissent rapidement en crochets qui mesurent déjà 1^{mm},5 le 8^{me} jour.

Expérience 7. Elle est disposée comme la précédente:

a) Une femelle, traitée par la poudre acétonique, ne se masculinise pas.

b) Une deuxième femelle qui reçoit le résidu de distillation de l'acétone, ne se masculinise pas davantage.

c) Une troisième femelle, n° 642, qui reçoit simultanément les deux produits, aux mêmes doses que précédemment (17 gr. d'hypophyses pour chacun en 19 jours), présente le développement de crochets qui sont bien nets le 18^{me} jour.

Les trois dernières expériences conduisent aux mêmes résultats; les traitements mixtes sont plus masculinisants que les produits utilisés séparément.

Les conclusions de ces diverses expériences paraissent pouvoir être formulées provisoirement de la manière suivante:

1. Les *extraits purifiés* (par l'alcool ou par l'acétone) n'ont qu'un très faible pouvoir masculinisant et souvent se révèlent inactifs. Les susceptibilités individuelles jouent certainement un rôle dans la réaction des animaux qui est éminemment variable.

2. Les *liquides organiques* (alcool, acétone) ayant servi à la purification n'ont également qu'une action masculinisante très faible et inconstante. Peut-être leurs fractions hydrosoluble et éthérosoluble sont-elles plus actives séparément que les résidus totaux. A noter cependant que ce résultat (expérience 2) a été observé après l'emploi d'extraits correspondant à des doses énormes d'hypophyses.

3. Les *traitements mixtes* par les deux sortes de produits (extraits purifiés plus résidus de distillation des liquides organiques) sont plus fortement et plus régulièrement masculinisants que chacun des produits utilisés séparément. Ces résultats tendent à indiquer que la masculinisation pourrait résulter de l'action combinée de deux sortes de substances.

Notons toutefois que les actions constatées ne sont, dans aucun cas, comparables comme intensité aux effets des extraits alcalins bruts. Deplus, une partie seulement du précipité produit par l'alcool se redissolvant dans l'eau (extraits purifiés), il resterait à chercher si le principe masculinisant ne se trouve pas dans la partie insoluble.

CHAPITRE III.

ACTION MASCULINISANTE DE L'URINE DE
FEMME ENCEINTE

L'action masculinisante exercée sur les femelles de Cobayes par l'urine de femme enceinte a été découverte par PONSE, GUYÉNOT et leurs collaborateurs qui l'ont signalée brièvement, en 1933. Dans une note de 1934, GUYÉNOT, PONSE et TROLLET ont fait connaître les principales particularités de cette action: la masculinisation est rapide et déjà nette au bout de 6 à 8 jours; elle est généralement forte, portant sur le clitoris et sur les crochets; elle s'accompagne d'une action féminisante se manifestant au niveau des mamelles. Enfin, les auteurs signalèrent qu'elle fait entièrement défaut chez les femelles castrées, même récemment. Par contre, elle réapparaît en partie dès que l'on implante dans le rein d'une femelle castrée l'ovaire d'une autre femelle.

Nous relaterons avec quelque détail les expériences que nous avons effectuées soit avec l'urine brute, soit avec le prolan préparé avec l'urine de femme enceinte (UFE).

1. *Action du prolan UFE sur femelles entières.*

L'extrait d'urine de femme enceinte (UFE) est préparé suivant la méthode primitive de ZONDECK. L'urine, filtrée et acidifiée (15 gouttes d'acide acétique par litre), est additionnée de 4 volumes d'alcool à 95°. Il se forme un précipité. On agite à deux reprises. Au bout de 24 heures, le précipité s'est déposé. On décante au moyen d'un siphon la plus grande partie de l'alcool. Le reste est agité avec le précipité puis soumis à la centrifugation. Le précipité est lavé à l'alcool à 80°, puis à l'éther, de manière à le débarrasser aussi complètement que possible de la folliculine contenue dans l'urine. Après un court séchage dans une étuve à 38°, le précipité est redissous dans l'eau physiologique stérile.

N^o 103. Une femelle impubère, âgée de 11 jours et pesant 180 gr., reçoit, en 11 jours, 33 cc³ de prolan correspondant à 588 cc³ d'urine. Au début, le clitoris est absolument infantile et il n'y a

pas trace de crochets. L'animal est autopsié le 12^{me} jour. L'ovaire présente une réaction crinogène intense; les thyroïdes sont inactives. Le clitoris ne s'est pas sensiblement accru, mais il y a de petits crochets mesurant 1^{mm},3.

N^o 446. Une femelle de 347 gr. reçoit six traitements successifs au prolان. La dose totale est de 96 cc³ (1920 cc³ d'urine) en 59 jours. Au début, le clitoris est normal, non saillant ni dévaginable; il n'y a pas trace de crochets. Dès le 9^{me} jour, le clitoris commence à s'hypertrophier; il mesure 2^{mm},8 de long le 21^{me} jour et 4^{mm} le 42^{me} jour. Les crochets apparaissent au bout de 11 jours de traitement; ils mesurent 1^{mm} après 22 jours et 2^{mm} le 43^{me} jour (Pl. 3, fig. 5).

N^o 447. Une femelle de 296 gr. reçoit 48 cc³ de prolان (960 cc³ d'urine) en 59 jours. Le clitoris, normal au début, devient saillant dès le 7^{me} jour (Pl. 2, fig. 2). Au bout de 15 jours, il est nettement péniforme et mesure déjà 3^{mm},8. Le 22^{me} jour, alors que l'on n'a encore effectué que la moitié du traitement, le clitoris est très développé; *il mesure 7^{mm} (Pl. 2, fig. 4) et ses flancs sont couverts d'épines pénienues*. Les crochets apparus le 10^{me} jour atteignent 2^{mm},2 le 44^{me}.

N^o 254. Une femelle vierge adulte reçoit 69 cc³ de prolان (1380 cc³ d'urine) en 81 jours. Elle pèse au début 600 gr. et ne présente aucune masculinisation. Dès le 9^{me} jour du traitement, il y a de petits crochets qui atteignent 2^{mm} de longueur le 12^{me} jour, 3^{mm} le 23^{me}. Le clitoris devient gros, dévaginable. Il mesure 4^{mm},2 de longueur le 47^{me} jour. Il s'est couvert d'épines pénienues dès le 14^{me} jour. Parallèlement, les glandes anales se développent comme chez les mâles.

Le traitement a été effectué de la façon suivante. Pendant une période de 10 jours, on injecte à l'animal 32 cc³ de prolان (736 cc³ d'urine), puis on interrompt le traitement pendant 45 jours. C'est donc à la suite de ces premières injections et pendant la période de repos consécutive que se sont développés les signes de masculinisation que nous venons de relater.

La reprise du traitement (22 cc³ en 7 jours, puis, après un nouveau repos de 19 jours, 15 cc³ en 5 jours) n'a eu que peu d'effet. On a noté des fluctuations de la longueur des crochets. A partir du 28^{me} jour (pendant la première période de repos), après avoir

atteint 3^{mm}, ils se sont réduits à 2^{mm},1 puis 2^{mm}. Le second traitement les a ramenés à 2^{mm},4. Après le troisième traitement, ils sont revenus à une longueur de 2^{mm}. Le clitoris a atteint une longueur maximum de 5^{mm}. Les mamelons ont atteint 4^{mm},5 puis 5^{mm}; ils laissaient sourdre un peu de colostrum.

N^o 239. Une femelle vierge, âgée de 35 jours et pesant 250 gr., reçoit un traitement prolongé pendant 125 jours et décomposé en quatre séries d'injections séparées par des périodes de repos:

Premier traitement: 49 cc³ de prolan (980 cc³ UFE) en 14 jours,
Repos 28 jours.

Deuxième traitement: 18 cc³ de prolan (360 cc³ UFE) en 6 jours.
Repos 36 jours.

Troisième traitement: 15 cc³ de prolan (300 cc³ UFE) en 5 jours.
Repos 30 jours.

Quatrième traitement: 17 cc³ de prolan (350 cc³ UFE) en 6 jours.

Dès le 6^{me} jour du premier traitement, le clitoris devient gros et dévaginable; il y a des éminences pointues le 6^{me} jour et de petits crochets le 14^{me}. Ils mesurent 1^{mm},2 le 19^{me} jour, en même temps qu'apparaissent les épines sur les flancs des corps clitoridiens. Après le deuxième traitement, le clitoris atteint 6^{mm} de longueur, les crochets mesurent respectivement 2^{mm},3 et 2^{mm},5; les épines pénienues sont bien développées.

Les troisième et quatrième traitements n'entraînent aucune progression de la masculinisation. Au contraire, le clitoris régresse, ne mesurant plus que 5^{mm}, puis 4^{mm},9. Les crochets diminuent aussi et passent de 2^{mm},5 à 2^{mm},2, puis 1^{mm},9. Les mamelons qui s'étaient développés sous l'influence du premier traitement jusqu'à atteindre 5^{mm} régressent aussi.

Un mois après le dernier traitement, les crochets mesurent encore 1^{mm},8. Un an après le début de l'expérience, les crochets atteignent 1^{mm},5 et 2^{mm}; le clitoris est resté gros, saillant et couvert d'épines cornées.

En résumé, le prolan préparé avec l'urine de femme enceinte exerce une action masculinisante rapide et forte. La réponse commence du 5^{me} au 10^{me} jour du traitement. Elle s'amplifie rapidement et atteint un maximum que les traitements ultérieurs sont impuissants à déplacer. Bien au contraire, la prolongation des injections entraîne plutôt une certaine régression de la masculini-

sation. Dans un cas, on a pu constater que cette dernière persistait encore au bout d'un an.

Non seulement il y a formation et croissance de crochets, mais encore développement considérable du clitoris qui devient péniforme et se couvre d'épines cornées.

L'action est, dans l'ensemble, plus constante et plus marquée qu'à la suite des traitements par les extraits préhypophysaires.

2. Action du prolan sur femelles réfractaires.

La puissance de l'action masculinisante de l'extrait d'urine de femme enceinte résulte encore de quelques essais dans lesquels nous avons traité par ce produit des femelles qui s'étaient montrées précédemment plus ou moins réfractaires à la masculinisation par des extraits préhypophysaires. Les expériences montrent que les résultats négatifs ou faibles n'étaient pas dûs à quelque impuissance congénitale des animaux à subir la masculinisation.

N° 215. Cette femelle, déjà citée plus haut, avait reçu un extrait alcalin purifié par l'alcool à la dose de 76 gr. d'hypophyses en 40 jours. On avait noté un certain gonflement du clitoris, mais aucune réaction des ébauches de crochets.

Elle reçoit maintenant, 15 jours après la fin du traitement précédent, du prolan de UFE (29 cc³ correspondant à 580 cc³ d'urine en 9 jours), après quoi on laisse l'animal en repos pendant 50 jours. Dès le 10^{me} jour, on note des éminences pointues qui, 4 jours plus tard, constituent de véritables crochets mesurant 1^{mm},1 pour atteindre une longueur de 2^{mm},9 après un deuxième traitement (18 cc³ = 360 cc³ d'urine en 6 jours). Le clitoris s'accroît et atteint une longueur de 3^{mm}; des épines pénienues se développent à sa surface pendant le premier mois. On a fait encore deux traitements qui n'ont pas accentué la masculinisation. Un an après l'expérience, l'animal a encore un clitoris saillant muni d'épines et des crochets de 1^{mm},9.

N° 223. Cette femelle, dont il a été précédemment question, avait, à la suite d'un traitement par l'extrait hypophysaire purifié à l'alcool, présenté une assez forte masculinisation: clitoris un peu gros avec quelques épines, petits crochets ne dépassant pas 2^{mm}.

Un mois après ce premier essai, l'animal reçoit, en 12 jours, 18 cc³ de prolan UFE (360 cc³ d'urine); on le laisse en repos pendant

8 jours. Les corps caverneux du clitoris se développent rapidement; des épines nombreuses apparaissent sur toute leur surface; les crochets s'accroissent et atteignent 2^{mm},5.

Un deuxième traitement ne modifie guère l'état de la masculinisation. Un an plus tard, la femelle a encore un clitoris saillant, couvert d'épines et des crochets mesurant respectivement 1^{mm},5 et 1^{mm},9.

N^o 234. Cette femelle, précédemment traitée par l'extrait alcalin purifié, avait présenté une légère hypertrophie du clitoris sans formation d'épines et de petits crochets de 1^{mm},5; toutefois, ces caractères avaient bientôt subi une régression complète.

Elle reçoit maintenant, un mois et demi plus tard, en 6 jours, une dose de prolan correspondant à 360 cc³ d'urine puis on la laisse en repos pendant 16 jours. Dès le 9^{me} jour, les crochets atteignent une longueur de 2^{mm}; le clitoris devient péniforme, mesure 4^{mm},5 puis 5^{mm}; les épines pénienues se développent. Un deuxième traitement pendant 5 jours (300 cc³ d'urine) ne détermine pas de progression. Un an plus tard, les corps caverneux sont encore gros et couverts d'épines et les crochets mesurent 1^{mm},8.

En résumé, le prolan d'urine de femme enceinte a déterminé une forte masculinisation chez trois femelles dont l'une n'avait pas du tout réagi, dont les deux autres n'avaient répondu qu'assez faiblement lors de traitements antérieurs par des extraits préhypophysaires purifiés. La masculinisation a porté sur le clitoris, les épines et les crochets. Elle s'est révélée stable puisqu'elle est encore bien nette un an après l'expérience.

Dans ces divers cas, on a observé, en même temps, une forte action féminisante sur les mamelons qui grossissent et laissent sourdre du colostrum.

3. Action du prolan UFE sur femelles castrées.

Les expériences ont toutes été négatives au point de vue de la masculinisation.

N^o 267. Une femelle de 400 gr., castrée depuis 9 jours, reçoit une dose de prolan correspondant à 450 cc³ d'urine en 6 jours. Après 8 jours d'interruption, on lui injecte une nouvelle dose de 300 cc³ en 5 jours et, enfin, après 8 jours de repos, une nouvelle

quantité de prolan équivalant à 450 cc³ d'urine. Aucune masculinisation.

N° 283. Une femelle de 580 gr., castrée depuis 20 jours, reçoit, en 6 jours, 24 cc³ de prolan (= 480 cc³ d'urine). Aucune masculinisation.

N° 448. Une femelle de 400 gr., castrée depuis 4 mois, reçoit, en 55 jours, une dose de 44 cc³ de prolan (= 880 cc³ d'urine). Aucun résultat.

N° 314. Une femelle de 730 gr., castrée depuis 53 jours, reçoit un premier traitement par injection de 15 cc³ de prolan (= 300 cc³ d'urine) en 9 jours, puis, après 12 jours de repos, un deuxième traitement correspondant à 400 cc³ d'urine en 8 jours. Aucune masculinisation.

En résumé, contrairement à ce qui se passe pour les extraits alcalins préhypophysaires, le prolan d'urine de femme enceinte perd *complètement* son action masculinisante sur les femelles, lorsque ces dernières sont castrées.

4. Action sur femelles castrées avec greffe d'ovaire.

Pour mieux mettre en évidence la relation entre l'ovaire et la masculinisation par le prolan, nous avons effectué l'expérience suivante.

N° 312. Une femelle de 300 gr., castrée depuis 18 jours, reçoit une dose de prolan de 35 cc³ (= 700 cc³ d'urine) en 11 jours. Il n'y a, comme précédemment, aucune masculinisation.

Après un intervalle de 42 jours, on effectue une greffe intrarénale d'ovaire. 14 jours plus tard, le vagin s'ouvre, ce qui est l'indice de la reprise du greffon. Immédiatement, on refait un nouveau traitement par le prolan (33 cc³ = 660 cc³ d'urine) pendant 12 jours, suivi d'une période de repos de 6 jours.

Dès le 7^{me} jour du traitement, on constate un début de crochet du côté gauche; le 10^{me} jour, ce crochet atteint 1^{mm},4. De nouveaux traitements n'accrochèrent pas sensiblement ce début de masculinisation.

L'expérience n'a pas donné un résultat aussi net qu'on pouvait l'espérer. La cause en est probablement la dégénérescence rapide

du greffon sous l'influence des traitements crinogènes, comme GUYÉNOT et PONSE l'ont observé dans des expériences restées inédites, relatives à l'accoutumance.

5. *Action de l'urine simplement filtrée.*

L'urine de femme enceinte est simplement filtrée sur bougie de porcelaine pour la rendre aseptique.

N^o 427. Une femelle, âgée de 51 jours et pesant 292 gr., reçoit 78 cc³ d'urine en 28 jours. Dès le 11^{me} jour, alors que l'animal n'a encore reçu que 23 cc³, il y a déjà de petits crochets qui atteignent 1^{mm},4 et 1^{mm},1 le 18^{me} jour. Ils continuent à s'accroître, tandis que le clitoris devient péniforme et se couvre de petites épines (Pl. 3, fig. 7). Les mamelons se développent et sécrètent du colostrum.

Cette action masculinisante, extrêmement nette, ne se produit plus chez les femelles castrées.

N^o 449. Une femelle, castrée depuis 3 jours seulement et pesant 390 gr., reçoit en 20 jours 51 cc³ d'urine. Aucune masculinisation.

N^o 433. Une femelle, castrée depuis 10 jours, reçoit en 20 jours une dose d'urine filtrée de 54 cc³. Aucune masculinisation.

Bien que l'urine de femme enceinte simplement filtrée contienne des quantités élevées de folliculine, nous avons voulu nous rendre compte si le résultat négatif observé sur les femelles castrées ne serait pas dû à la suppression d'une quantité supplémentaire de folliculine sécrétée par l'ovaire. Pour cela nous avons essayé un traitement mixte par le progynon et l'urine de femme enceinte.

N^o 451. Une femelle de 287 gr., castrée depuis 4 jours, reçoit en 14 jours 12 cc³ de progynon. Dès le 4^{me} jour de ce traitement, on injecte en même temps de l'urine filtrée (145 cc³ en 85 jours). Aucune masculinisation.

En résumé, l'urine de femme enceinte, simplement filtrée, exerce la même action masculinisante que le prolan et à doses relativement faibles. Par contre, de même que pour le prolan, cette action fait complètement défaut chez les femelles castrées même récemment. L'addition de folliculine ne change rien à ce résultat négatif.

CHAPITRE IV.

AUTRES ESSAIS DE MASCULINISATION

Nous relaterons brièvement dans ce chapitre quelques expériences relatives à d'autres procédés de masculinisation.

1. Implantations réitérées d'ovaires.

La relation évidente entre la présence des ovaires et la masculinisation, absolue en ce qui concerne l'urine de femme enceinte, partielle pour les extraits hypophysaires, peut s'interpréter dans deux sens différents. Ou bien, la masculinisation résulte d'une viciation de la sécrétion hormonale de la glande femelle. Ou bien, elle est la suite d'une production exagérée des hormones normales. Il convient d'envisager successivement la production de folliculine et celle de progestine.

En ce qui concerne la folliculine, nous avons vu qu'elle n'exerce qu'une action très faible et inconstante. Nous avons cherché à remplacer les injections d'hormone par des implantations sous la peau d'ovaires de Cobayes: les transplants y sont le siège d'une résorption rapide.

N° 268. Une femelle de 240 gr., âgée de 15 jours, fille d'une femelle spontanément pourvue de crochets, reçoit, pendant une période de 52 jours, 17 implantations de 35 ovaires. Les organes génitaux sont, au début, entièrement normaux. Le 28^{me} jour, après implantation de 14 ovaires, il y a deux éminences pointues. Le 48^{me} jour (28 ovaires implantés), l'une des éminences a formé un crochet qui, cinq jours plus tard, mesure 1^{mm}. A cela s'est limité l'effet de ces implantations.

N° 258. Une femelle de 680 gr. qui reçoit l'implantation de 8 ovaires en 10 jours ne présente aucune transformation.

Ces résultats sont en accord avec ceux qui ont été précédemment rapportés: la folliculine ou les implantations d'ovaires ne produisent qu'une très faible masculinisation limitée aux crochets.

2. Action de la progestine.

Nous avons utilisé un extrait de corps jaunes de vache, préparé au laboratoire. L'activité du produit a été vérifiée par injection à la lapine (test utérin).

N^o 428. Une femelle entière de 420 gr. est traitée par la progestine pendant 28 jours (dose équivalant à l'extrait d'environ 90 gr. de corps jaunes). Aucune masculinisation.

N^o 434. Une femelle, castrée depuis près d'un an et pesant 321 gr., est traitée par la progestine pendant 20 jours (dose correspondant à environ 100 gr. de corps jaunes) sans aucun résultat. Un autre traitement effectué 65 jours plus tard, n'est suivi d'aucune masculinisation.

L'extrait, bien qu'actif sur l'utérus de la lapine, n'a exercé, contrairement à celui qu'ont utilisé STEINACH et KUN, aucune action masculinisante.

L'ensemble des faits parle plutôt en faveur d'un trouble des sécrétions ovariennes comme facteur de masculinisation.

CHAPITRE V.

DISCUSSION DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

Il semble qu'il soit nécessaire de distinguer dans la masculinisation des femelles de Cobayes deux formes qui n'ont pas tout à fait la même signification.

I. La simple poussée de *crochets cornés* à la base d'un clitoris, par ailleurs normal, constitue une forme simple et banale de masculinisation. On l'obtient par la seule action de la folliculine ou d'implantation d'ovaires. C'est elle que l'on observe surtout après les traitements par les extraits hypophysaires purifiés et peu actifs. C'est la forme principale de réaction des femelles récemment castrées après traitement par les extraits d'hypophyse. GUYÉNOT et DUSZYNSKA l'ont observée, à titre de manifestation spontanée, dans des femelles ayant par ailleurs des thyroïdes et des surrénales normales.

II. La *transformation du clitoris* en un organe péniforme avec production d'épines et de crochets généralement grands est une forme plus complète de masculinisation. Elle n'a été obtenue qu'avec l'urine de femme enceinte ou son prolan et par l'emploi prolongé d'extraits alcalins bruts d'hypophyse. Sauf exception, elle persiste longtemps après la cessation des traitements. GUYÉNOT et DUSZYNSKA l'ont observée, à titre de phénomène spontané, chez des femelles stériles qui présentaient, en même temps, des modifications de l'instinct sexuel, des transformations des glandes anales et de la pilosité dans la région ano-génitale et un syndrome d'hyperactivité thyroïdienne et surrénale.

III. En ce qui concerne l'*interprétation des résultats*, le développement d'une masculinisation complète sous ses trois aspects, clitoris, épines et crochets, constitue une preuve évidente de l'activité des extraits utilisés.

La simple apparition de crochets cornés ne peut être considérée comme une conséquence des traitements que si elle se produit rapidement et si ces formations atteignent une certaine longueur. Leur développement tardif n'a qu'une signification douteuse puisque TROLLIET a constaté que, dans nos élevages, plus de 50 % des femelles présentent avec l'âge cette forme spontanée de masculinisation.

IV. Les *extraits alcalins bruts* de préhypophyses ont une forte action masculinisante s'exerçant sur le clitoris et les crochets, à condition que le traitement soit assez prolongé.

Les *extraits alcalins purifiés* par précipitation au moyen de l'alcool ou les solutions de *poudre acétonique* n'ont qu'un très faible pouvoir masculinisant qui est généralement limité à la production de petits crochets cornés.

Les *résidus* obtenus par la *distillation de l'alcool ou de l'acétone* ayant servi à préparer les extraits précédents n'ont qu'une action masculinisante nulle ou très faible. Une expérience semble indiquer que la séparation, dans ces résidus, de deux fractions hydrosoluble et éthérosoluble, donne des produits un peu plus actifs que le résidu total brut.

Le *traitement combiné* par les extraits purifiés et par les résidus de distillation des liquides organiques ayant servi à les préparer

exerce une action masculinisante plus marquée. Toutefois, celle-ci reste inférieure à celle de l'extrait brut primitif. On n'arrive pas, en réunissant les deux fractions, à reconstituer l'activité première de l'extrait brut.

V. Les extraits alcalins bruts, *a fortiori* les extraits purifiés sont inactifs quand on les injecte à des *femelles castrées* depuis un certain temps. Les femelles castrées seulement depuis quelques jours et dont les organes sont, en quelque sorte, encore imprégnés d'hormone femelle, répondent d'une façon affaiblie.

VI. L'*urine de femme enceinte* et le *prolan* préparé avec cette urine ont une activité masculinisante rapide et extrêmement nette portant sur le clitoris, les épines et les crochets.

L'*urine de femme enceinte* et son *prolan* sont, par contre, entièrement inactifs chez les *femelles castrées*, même si la castration est tout à fait récente.

L'ensemble de ces faits, joint aux constatations effectuées par GUYÉNOT et DUSZYNSKA sur l'état des ovaires des femelles stériles et virilisées qu'ils ont étudiées, montre que *la présence des ovaires est un des facteurs essentiels de la masculinisation*.

VII. L'action de l'ovaire ne semble pas résulter d'une simple exagération dans la production des hormones normales. Ni des excès de *folliculine*, seule ou combinée avec d'autres traitements peu actifs par eux-mêmes, ni les implantations réitérées d'ovaires ne réussissent à provoquer une masculinisation vraie.

Les quelques essais effectués avec un extrait de corps jaunes sont également restés négatifs.

VIII. Il semble, en définitive, que la masculinisation soit surtout liée à quelque *trouble dans le fonctionnement de l'ovaire*. Etant donné les relations chimiques étroites entre les deux hormones femelle et mâle, la possibilité indiquée par GIRARD d'obtenir des produits masculinisants à partir de l'équilénine, corps voisin de la folliculine dont il a d'ailleurs l'activité spécifique, on peut se demander si, en définitive, la masculinisation ne résulte pas d'un trouble dans la synthèse de la folliculine qui irait plus loin que normalement et, par une hydrogénation plus poussée, aboutirait à la production de corps voisins de l'hormone mâle ou identiques à elle.

Les faits connus que certaines femelles produisent de petites

quantités d'hormone mâle et que l'étalon est la plus riche source que l'on ait observée de folliculine montrent qu'il n'y a rien d'impossible à ce que la masculinisation vraie des femelles, qu'elle soit spontanée ou provoquée, puisse résulter d'une déviation de la fonction endocrine de l'ovaire. Conjointement à la production d'hormone femelle, dont la présence est décelée par les cycles œstraux et, dans certains cas, par la réaction des mamelons, les ovaires, modifiés dans leur activité, produiraient des principes masculinisants, plus ou moins identiques à l'hormone testiculaire. Toutefois, il n'y a pas de liaison nécessaire entre la réaction crinogène (lutéinisation des auteurs) provoquée par les traitements masculinisants et la masculinisation, puisque les extraits purifiés sont crinogènes mais n'ont qu'une activité masculinisante faible ou nulle.

La masculinisation traduirait, en définitive, un trouble probablement étendu de l'équilibre endocrinien de l'organisme, car GUYÉNOT et DUSZYNSKA ont constaté, chez les femelles virilisées, un ensemble de modifications de diverses glandes endocrines paraissant liées à une dyscrinie primitive de l'hypophyse antérieure.

IX. La poussée simple de crochets, que l'on observe parfois chez des femelles récemment castrées et après les traitements les plus divers, qui se produit en outre spontanément dans 68 % des femelles, résulte sans doute de quelque autre mécanisme qu'il est actuellement impossible de préciser. Il semble qu'il faille tenir compte ici d'aptitudes congénitales variables d'une femelle à l'autre.

Ces recherches ont été effectuées et ce mémoire a été publié avec le concours de la Donation G. et A. Claraz. Nous adressons nos vifs remerciements au Kuratorium de cette Donation.

AUTEURS CITÉS

-
1935. GUYÉNOT, E. et M^{me} DUSZYNSKA-WIETRZYKOWSKA. *Stérilité et virilisme chez des femelles de cobayes issues d'un croisement interspécifique*. Rev. suisse Zool., XLII, p. 341-388.
1932. GUYÉNOT, E., PONSE, K. et WIETRZYKOWSKA, J. *Lutéinisation de l'ovaire et masculinisation chez le cobaye*. C. R. Acad. Sc., 194, p. 1051.
1933. GUYÉNOT, E., PONSE, K., DOTRENS, E., VALLETTE, M. et TROLLET, I. *Action des extraits alcalins d'hypophyses (lobes antérieurs) sur le Cobaye*. Rev. suisse Zool., 40, p. 217-222.
1934. GUYÉNOT, E., PONSE, K. et TROLLET, I. *Action masculinisante de l'urine de femme enceinte*. C. R. Acad. Sc., 198, p. 1830.
1932. GUYÉNOT, E. et MOSZKOWSKA, A. *Action directe de l'hypophyse sur les excroissances nuptiales de Bombinator pachypus*. C. R. Acad. Sc., 194, p. 206.
1935. GUYÉNOT, E., PONSE, K. et DOTRENS, E. *Action physiologique et séparation des hormones auxogène, crinogène et thyroostimulante de l'hypophyse*. Arch. Anat. Hist. Embry., XX, p. 15-218.
1932. JONGH (S. DE) et MULDER, J. D. *Ueber die Maskulinisierung der äusseren Genitalien von weiblichen Meerschweinchen nach Injektion von männlichem Hormon*. Endokrinol., 11, p. 161-165.
1927. LIPSCHÜTZ, A. *On a peculiar type of intersexuality in the Guinea-pig*. Brit. Jour. exp. Biol., IV, p. 227-244.
1933. LIPSCHÜTZ, A. *Masculinisation par résection partielle de l'ovaire chez le cobaye*. C. R. Soc. Biol., CXII, p. 1272.
1921. MOORE, C. R. *Gonad transplantation in the Guinea-pig*. Jour. exp. Zool., 33, p. 365-389.
1932. MOSZKOWSKA, A. *Etudes endocrinologiques (testicule et hypophyse) chez le Bombinator*. Bull. biol. France-Belgique, LXVI, p. 503-555.
1934. PAPANICOLAOU, G. N. and FALK, E. A. *Action of pregnancy urine extract (follutein) on the external genitalia of female pigs*. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 31, p. 750-751.
1931. STEINACH, E. et KUN, H. *Luteingewebe und männliche Geschlechtscharaktere*. Pflüger's Arch. f. ges. Physiol., 225, p. 266-278.
-

Guyénot, Émile and Naville-Trolliet, I. 1936. "Masculinisation provoquée de femelles de Cobayes (extraits hypophysaires et urine de femme enceinte)." *Revue suisse de zoologie* 43, 415–452. <https://doi.org/10.5962/bhl.part.117680>.

View This Item Online: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/148563>

DOI: <https://doi.org/10.5962/bhl.part.117680>

Permalink: <https://www.biodiversitylibrary.org/partpdf/117680>

Holding Institution

American Museum of Natural History Library

Sponsored by

BHL-SIL-FEDLINK

Copyright & Reuse

Copyright Status: In copyright. Digitized with the permission of the rights holder.

Rights Holder: Muséum d'histoire naturelle - Ville de Genève

This document was created from content at the **Biodiversity Heritage Library**, the world's largest open access digital library for biodiversity literature and archives. Visit BHL at <https://www.biodiversitylibrary.org>.