

171.033

171.033

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES

259

EXPOSÉS DE BIOLOGIE

LA CELLULE GERMINALE DANS L'ONTOGENÈSE ET L'ÉVOLUTION

Publiés sous la direction de

VERA DANTCHAKOFF

Professeur à la Faculté de Médecine de Kaunas (Lithuanie),
Ancien professeur à l'Université de Columbia (New-York).

III

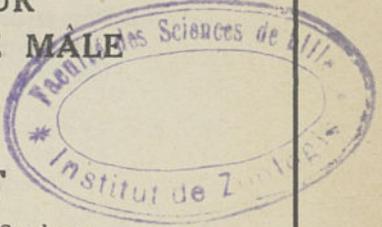
LE TESTICULE

ORGANE ÉLABORATEUR
DE L'HORMONE SEXUELLE MÂLE

PAR

JACQUES BENOIT

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Strasbourg.



PARIS

HERMANN ET C^{ie}, ÉDITEURS

6, Rue de la Sorbonne, 6

1935

PARUS DANS LA MÊME SÉRIE

- I. **La Cellule germinale dans le dynamisme de l'ontogenèse**,
par M^{me} Vera DANTCHAKOFF, préface de M. Maurice CAULLERY.
Du même auteur, dans les "Actualités Scientifiques", dans la
série Exposés de Biologie (Embryologie et Histogenèse),
publié sous la direction de M. FAURÉ-FRÉMIET :
Le Devenir du sexe.
- II. **La Détermination du sexe et l'hérédité**, par Emile GUYENOT,
Correspondant de l'Institut, Professeur à l'Université de
Genève.
- III. **Le Testicule**, organe élaborateur de l'hormone sexuelle mâle,
par Jacques BENOIT, Professeur à la Faculté de Médecine
de Strasbourg.
- IV. **L'Ovaire**, organe élaborateur des hormones sexuelles femelles,
par le même auteur.

Tous droits de traduction, de reproduction et d'adaptation
réservés pour tous pays.

COPYRIGHT 1934 BY LIBRAIRIE SCIENTIFIQUE HERMANN et C^{ie},
PARIS.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

Les glandes génitales et le conditionnement des caractères sexuels secondaires.

LE TESTICULE

ORGANE ÉLABORATEUR DE L'HORMONE SEXUELLE MALE

PREMIÈRE PARTIE. — ÉTUDE MORPHOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER. — <i>Constitution histologique du testicule.</i>	8
CHAPITRE II. — <i>Origine embryologique des trois types cellulaires fondamentaux du testicule.</i>	12
1° <i>Organogenèse du testicule.</i>	12
2° <i>Origine des gonocytes primaires.</i>	14
3° <i>Origine des éléments sertoliens.</i>	15
4° <i>Origine et évolution des cellules interstitielles de Leydig.</i>	15
<i>Résumé des chapitres I et II.</i>	19

DEUXIÈME PARTIE. — ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE III. — <i>Les cellules séminales élaborent-elles l'hormone sexuelle ?.</i>	21
1° <i>Ligature du canal déférent.</i>	21
2° <i>Cryptorchidie.</i>	22
3° <i>Techniques diverses.</i>	23
4° <i>Irradiation röntgenienne.</i>	23
<i>Résumé du chapitre III.</i>	24
CHAPITRE IV. — <i>L'hormone testiculaire est-elle élaborée par le syncytium sertolien, ou par la glande interstitielle, ou par les deux à la fois ?.</i>	26
1° <i>Etude des animaux à activité sexuelle périodique.</i>	26
2° <i>Stimulation élective des cellules de Leydig.</i>	32

3° <i>Eunuchoïdisme</i> naturel et expérimental, avec conservation de tubes sexuels mûrs.	37
4° <i>Présence exclusive</i> , dans des fragments testiculaires, hormoni- quement actifs, des cellules de Leydig.	43
<i>Résumé du chapitre IV</i>	45
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	47
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	50



INTRODUCTION

LES GLANDES GÉNITALES ET LE CONDITIONNEMENT HORMONIQUE DES CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

L'INFLUENCE profonde des glandes génitales sur l'organisme est aujourd'hui complètement démontrée par de nombreux faits biologiques. Il ressort, en effet, des expériences de castration pratiquées chez les Mammifères, Oiseaux, Amphibiens, Reptiles, Poissons, que les glandes génitales ou *gonades* exercent un contrôle, un *conditionnement* du développement et du fonctionnement de certains organes, ou de propriétés physico-chimiques d'organes, qui constituent les attributs sexuels de l'individu et que l'on nomme *caractères sexuels secondaires*.

Ce « conditionnement » n'est pas de nature nerveuse, comme l'avaient cru primitivement quelques auteurs, et la théorie de PFLUGER (1907), selon laquelle les gonades exercent sur les caractères sexuels une excitation nerveuse qui commande leur activité, n'est plus acceptée aujourd'hui. GOLTZ (1874) avait déjà montré que la section des nerfs lombaires chez la Chienne n'empêchait ni le rut, ni la grossesse, ni l'accouchement normaux. Récemment, CANNON (1929) et ses collaborateurs, SWEET et THORP (1929), BACQ, BROUHA et DESCLIN (1931), BACQ et BROUHA (1932), ont montré que l'énervation sympathique totale du territoire génital n'entraînait aucune modification profonde de l'influence des gonades sur les caractères sexuels. Les expériences de déplacement, par la greffe, des gonades et de certains organes réactionnels, tout en étant moins démonstratives, parlent dans le même sens. Enfin, les nombreuses expé-

riences, faites au cours de ces dernières années, d'injections à des sujets castrés d'extraits de gonades mâles et femelles ont montré que les glandes génitales agissaient sur les caractères réactionnels au moyen de substances chimiques, d'hormones, véhiculées par le sang (1).

Les gonades ne sont donc pas uniquement des organes qui hébergent des cellules sexuelles ou gamètes et qui assurent leur développement. Elles sont aussi des *glandes endocrines* qui élaborent les hormones nécessaires à la fonction sexuelle de l'individu. Ce deuxième rôle, pour être en soi moins essentiel que le premier, au regard du problème de la génération, n'en est pas moins de la plus grande importance. Ainsi que nous aurons l'occasion de le voir, la suppression exclusive de la fonction endocrine des gonades met au repos les organes sexuels annexés à ces dernières et entrave aussi bien le développement de l'œuf fécondé que le rapprochement sexuel lui-même.

Quel est le *lieu d'origine* des hormones sexuelles dans les gonades ? Mais cette question, qui fut souvent débattue au cours des précédentes années, mérite-t-elle tout d'abord d'être posée ? Convient-il de vouloir localiser histologiquement la source de ces substances chimiques ? Quelques auteurs le nient. Invoquant les résultats contradictoires de certaines observations ou expériences, ils admettent, sans plus, que tous les tissus des glandes génitales sont susceptibles d'élaborer les hormones en question. Encore que cette solution simple et rapide du problème posé ne soit pas théoriquement inacceptable, elle paraît *a priori* peu vraisemblable. Le biologiste a appris, en effet, que les tissus connaissent, dans l'ontogenèse, des différenciations structurales variées et une division progressive du travail. Il sait que les *spécialisations morphologiques et fonctionnelles* de la matière vivante se développent en rapport étroit les unes avec les autres et que la forme est le substratum de la fonction. Les glandes génitales sont constituées par plusieurs tissus structurellement différents. Les fonctions de ceux-ci sont également diverses. Il semble *a priori* parfaitement légitime de chercher s'il n'existe pas

(1) Certaines observations de développement ou d'atrophie des caractères sexuels d'un seul côté du corps et d'autres encore tendent à montrer que le développement de ces caractères ne serait pas exclusivement dirigé par les hormones. Je ne discuterai pas ici cette question et je ne considérerai que les cas, de beaucoup les plus nombreux, où le conditionnement des caractères sexuels secondaires s'exerce par le mécanisme humoral des hormones.

des rapports entre ces tissus et ces fonctions. L'expérience, d'ailleurs, montre que, sauf dans quelques cas encore insuffisamment étudiés, on peut établir en endocrinologie sexuelle l'existence de semblables rapports. Telle est précisément la tâche que je me suis fixée dans le présent exposé, celle d'étudier les *lieux d'origine des hormones sexuelles dans les gonades* (1). Mais, afin d'entreprendre avec fruit cette enquête histophysiologique sur les glandes génitales, la connaissance précise de la structure et de l'origine embryologique de leurs constituants paraît nécessaire. Aussi ferai-je précéder l'étude histophysiologique des gonades d'un rappel de leur *histologie* et de leur *histogenèse*.

L'exposé que je présente au lecteur sera divisé en deux fascicules consacrés, le premier au *testicule* et le deuxième à l'*ovaire*. Ce deuxième fascicule comportera en outre l'étude, du point de vue endocrine, des phénomènes anormaux de la sexualité : j'y envisagerai la question de l'*origine des hormones sexuelles chez les êtres intersexués*, et je poserai celle de savoir si les gonades normales sont capables d'élaborer, en plus de leurs hormones propres, celles du sexe opposé, ainsi que tendent à le montrer des recherches récentes.

(1) Je tiens à préciser de quelles hormones sexuelles j'étudierai ici l'origine cytologique. R. GOLDSCHMIDT a distingué chez les Supérieurs trois sortes d'hormones : 1° Les hormones *primaires* qui relèvent directement de la détermination du sexe, et qui émaneraient des facteurs de cette détermination (chromosomes); 2° les hormones *secondaires*, embryonnaires formées par la « Medulla » et le « Cortex » de la gonade embryonnaire, et qui présideraient à la différenciation de celle-ci en un testicule ou en un ovaire; 3° les hormones *tertiaires*, ou hormones sexuelles définitives, qui dirigent le conditionnement des caractères sexuels dans la suite de la vie embryonnaire et chez l'adulte. Les connaissances relatives aux deux premiers types d'hormones que distingue GOLDSCHMIDT sont encore trop fragmentaires pour que nous puissions en discuter. Aussi n'envisagerons-nous ici que le problème de l'origine des hormones du troisième type, de celles qu'élaborent les gonades à partir du moment où leurs constituants essentiels sont formés. Je laisserai également de côté la question du principe (hormonique ?) qui, selon des recherches récentes exécutées notamment au moyen de la parabiose (MARTINS et ROCHA, 1930-31, etc.) coexiste avec une lignée séminale active et influence l'activité de la préhypophyse. Ce principe semble faire partie du mécanisme par lequel la préhypophyse contrôlerait l'activité spermatogénétique du testicule, et son action ne paraît pas dépasser le cadre des relations qui existent entre ces deux organes. Enfin, pour ce qui concerne la gonade mâle, je parlerai de l'hormone testiculaire au singulier. Les recherches à venir montreront s'il y a lieu ou non de distinguer plusieurs hormones. Les expériences dont nous utiliserons les résultats ne permettent en effet pas encore d'acquiescer une opinion assez précise sur cette question, qui relèvera probablement surtout de la biochimie.

LE TESTICULE

ORGANE ÉLABORATEUR DE L'HORMONE SEXUELLE MALE

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE

Dans l'étude morphologique du testicule que nous allons entreprendre et qui nous servira de base à l'étude histophysiologique, nous envisagerons successivement l'histologie de la gonade mâle, puis son histogenèse et l'origine de ses constituants.

CHAPITRE PREMIER

CONSTITUTION HISTOLOGIQUE DU TESTICULE

Le testicule, organe de forme généralement ovoïde, renferme un grand nombre de tubes fortement pelotonnés, les tubes séminaux. Entouré par une couche conjonctive, l'albuginée, elle-même recouverte d'un épithélium aplati et non fonctionnel, le parenchyme testiculaire est essentiellement constitué par ces tubes séminifères et pour une masse beaucoup moins importante par du tissu conjonctif intertubulaire, contenant les éléments constitutifs habituels du tissu conjonctif, des vaisseaux et des nerfs, et enfin des cellules spéciales à caractères glandulaires, les cellules interstitielles dites de LEYDIG.

La paroi des *tubes séminifères* est formée d'un épithélium à plusieurs couches cellulaires superposées, l'épithélium séminal. Contre la membrane propre du tube se trouve disposé un syncytium dit de SERTOLI, et, incluses dans cette masse cytoplasmique indivise, de nombreuses cellules sexuelles, les cellules de la *lignée séminale*. Ce sont là les *cellules de la génération*, qui évoluent dans le tube séminal en allant des spermatogonies aux spermatozoïdes, cellules sexuelles définitives, et en passant par les stades de spermatocytes de premier et de deuxième ordre et de spermatides. Quant au *syncytium sertolien*, il exerce un rôle *nourricier* vis-à-vis des éléments séminaux qu'il héberge. Le noyau sertolien est muni du nucléole mixte caractéristique des cellules glandulaires et le cytoplasme élabore des enclaves, principalement lipidiques, qui seront affectées à la nutrition des cellules séminales.

Les *cellules interstitielles de Leydig* (ou cellules « diastématiques », BOUIN et ANCEL) sont des éléments polyédriques, qui chez les Mammifères sont relativement volumineux, et qui présentent généralement un aspect épithélioïde. Chez toutes les espèces où elles furent étudiées cytologiquement, elles possèdent les caractères de *cellules glandulaires* : leur chondriome est très abondant et elles contiennent de nombreuses enclaves lipidiques (1). Elles présentent d'ailleurs, chez certains animaux à activité sexuelle périodique des modifications structurales cycliques qui sont la manifestation la plus certaine de leur nature glandulaire. Groupées généralement en massifs ou en cordons, les cellules de Leydig sont en rapport étroit avec les capillaires sanguins et lymphatiques des espaces intertubulaires. *Leur existence est-elle générale* et sont-elles présentes chez les animaux de toutes les classes ? Des auteurs ont souvent nié leur existence chez les Mammifères, les Oiseaux, les Poissons. Cependant, des recherches cytologiques précises ont établi qu'elles sont constamment présentes dans le testicule des Mammifères. J'ai pu moi-même me convaincre qu'elles existent, avec les caractères glandulaires susnommés, chez tous les Oiseaux que j'ai eu l'occasion d'étudier. Et il est très vraisemblable que la recherche infructueuse qu'en ont faite certains auteurs est explicable par l'imperfection des tech-

(1) Une étude cytologique des cellules interstitielles fut faite par WAGNER (1923-25), PELLEGRINI (1925-26, *b*), COURRIER (1927), ISCHI-I (1932), chez les Mammifères; BENOIT (1922-29), chez les Oiseaux; ARON (1926), chez les Anoures; HERLANT (1933), chez les Reptiles; COURRIER (1921-22, *a, b*), chez les Poissons.

niques utilisées (1). Je crois personnellement que les cellules de Leydig représentent un constituant testiculaire aussi *constant*, chez les animaux dont les caractères sexuels secondaires sont conditionnés par la gonade, que le syncytium sertolien et les éléments séminaux. S'il existe chez les Urodèles une exception à cette règle, cette exception présente des modalités telles qu'elle rentre, en réalité, dans la règle générale. M. ARON (1922-24) a pu montrer, en effet — et j'y reviendrai plus loin — que les cellules interstitielles glandulaires typiques sont remplacées, à l'époque de l'activité testiculaire hormonique des Urodèles, par des cellules de Sertoli qui subissent une métaplasie endocrine.

Je viens de faire allusion à des variations dans l'activité testiculaire chez les Urodèles. C'est là un cas particulier d'un processus très répandu dans le règne animal. Rares sont en effet les espèces dont le testicule présente des caractères morphologiques et fonctionnels constants au cours de l'année. En vérité même, dans ces cas qui concernent essentiellement l'Homme et la plupart des animaux domestiques, cette constance n'est jamais rigoureusement vraie et l'influence des saisons exerce toujours son action, si petite soit-elle, sur l'activité testiculaire en général. Chez les animaux à vie libre, un *cycle testiculaire*, plus ou moins accentué, est la règle. Les deux fonctions, spermatogène et hormonogène, de la gonade subissent, dans les cas les plus accusés, l'alternance entre un repos complet et une activité très grande. La structure du tube séminifère présentera périodiquement l'aspect embryonnaire avec petites cellules et gonocytes et l'aspect du tube séminal en pleine activité.

(1) Lors même que les observateurs emploient une technique suffisamment bonne, ils prétendent parfois soulever une autre objection contre la glande interstitielle, celle de son extrême rareté. Cette objection fut notamment faite chez les Oiseaux et j'ai pu me rendre compte qu'elle était dans cette classe dénuée de fondement. Il faut noter, en effet, que les tubes séminifères des Oiseaux en pleine période sexuelle présentent un développement très considérable, de beaucoup supérieur à celui que l'on observe chez les Mammifères, relativement au poids de l'organisme. Leur masse, rapportée à celle du corps, peut être chez le Coq 50 fois et chez le Canard 200 fois supérieure à celle que l'on note chez l'Homme ou chez le Chat. Mais comme la glande interstitielle ne se développe pas dans les mêmes proportions, elle paraît *relativement* beaucoup moins abondante que chez les Mammifères, voir négligeable selon l'appréciation de quelques auteurs. Des déterminations précises m'ont cependant permis de montrer que malgré l'apparence trompeuse la glande interstitielle des Oiseaux était *plus abondante, relativement au poids du corps*, que chez nombre de Mammifères. Pour donner un ordre de grandeur, je dirai que celle du Coq est relativement de 3 à 6 fois plus abondante que celle de l'Homme, et de 4 à 8 fois plus abondante que celle du Chat (BENOIT, 1922-29).

Les cellules interstitielles, de leur côté, passeront cycliquement de l'état d'éléments au repos sécrétoire à celui d'éléments glandulaires très actifs. Quant aux caractères sexuels, ils seront successivement, eux aussi, au repos complet, puis doués d'un fonctionnement intense. Ces trois cycles d'activité des tubes séminaux, des cellules interstitielles et des caractères sexuels ne présentent pas toujours des variations aussi extrêmes. D'autre part, ils ne se produisent pas toujours synchroniquement. Nous aurons plus loin l'occasion d'entrer dans quelques détails et d'étudier en particulier certains cas d'asynchronisme des cycles précités, qui nous permettront d'établir une dissociation physiologique intéressante entre les différents éléments testiculaires susceptibles d'élaborer l'hormone sexuelle.

Pour en revenir à la structure fondamentale de la glande génitale mâle, nous concluons que *cellules séminales*, *syncytium sertolien* et *cellules interstitielles de Leydig* sont les *trois éléments caractéristiques et fondamentaux* du testicule, chez les classes d'animaux que nous nous proposons d'étudier. Avant d'en faire l'étude histophysiologique, il nous sera très utile de savoir si des liens de parenté les unissent ou non. Étudions donc brièvement leur origine embryologique.

CHAPITRE II

ORIGINE EMBRYOLOGIQUE DES TROIS TYPES CELLULAIRES FONDAMENTAUX DU TESTICULE

Il est nécessaire, au préalable, de rappeler dans ses grandes lignes la formation chez l'embryon de la gonade mâle.

1^o ORGANOGÈNE DU TESTICULE.

L'épithélium cœlomique, chez le très jeune embryon de Mammifère ou d'Oiseau, se différencie très précocement, en avant et au dedans de l'éminence uro-génitale et au niveau de la région moyenne du corps de Wolff en un épithélium appelé par Waldeyer *épithélium germinatif*. C'est un épaississement de l'épithélium cœlomique, formé de plusieurs couches de cellules à limites peu distinctes, les cellules *végétatives* de Benda. Entre ces éléments sont enfouies des cellules plus volumineuses, globuleuses, pourvues d'un gros noyau et contenant dans leur cytoplasme un chondriome granuleux et un complexe golgien-idiosomique caractéristique : ce sont les grandes cellules germinatives, ou cellules sexuelles primordiales, ou *gonocytes primaires*.

Un peu plus tard, le mésenchyme sous-jacent à l'épithélium de Waldeyer renferme des *cordons cellulaires* formés par des cellules épithéliales et par les gonocytes primaires. L'origine de ces cordons a été très discutée. Le plus grand nombre des auteurs les fait provenir par bourgeonnement de l'épithélium de Waldeyer (1). BRAMBELL (1927) émet une opinion un peu différente. Pour lui, l'épithélium

(1) BORNHAUPT (1867), KAPFF (1872), VON MIHALKOVICZ (1885), JANOSIK (1885-90), COERT (1898), M. BOUIN (1901), DE WINIWARTER (1901), SKROBANSKY (1903), B. M. ALLEN (1904), SAINMONT (1905), FÉLIX (1906), KUSCHAKEWITCH (1910), WICHMANN (1912), FIRKET (1914), HETT (1927-30-32), etc...

superficiel prolifère dans la profondeur en une masse indifférenciée, l'*Epithelkern*, qui s'individualise secondairement en cordons sexuels. Selon une troisième conception, les cordons sexuels dériveraient du bourgeonnement des canalicules urinaires ou des corpuscules de Malpighi du mésonéphros (1). Enfin, quelques auteurs admettent la différenciation sur place des cordons sexuels aux dépens du tissu mésenchymateux (2). Ces opinions diverses se laissent, en somme, ramener aux trois conceptions suivantes : l'origine des cordons sexuels serait ou bien épithéliale (plus exactement mésothéliale) *cœlomique*, ou *wolffienne* (mésonéphrétique), ou *mésenchymateuse*. La dernière conception, rarement défendue, est peu vraisemblable et nous pouvons la négliger. La première a le plus d'adeptes et on la considère comme classique. Il ne semble pas cependant que l'on doive, de ce fait, l'accepter sans discussion et il est souhaitable que chez les Vertébrés supérieurs s'instituent de nouvelles recherches, appuyées sur les techniques histologiques modernes, pour étudier plus complètement ce point important de l'histogenèse des gonades.

Les cordons sexuels sont donc constitués. Dans le sexe mâle, ils renferment la presque totalité des gonocytes primaires. Quelques-uns d'entre eux, aberrants, restent dans les espaces intercordonaux et dans l'épithélium superficiel. Mais celui-ci ne tardera pas à s'amincir, une albuginée conjonctive se différenciera sous lui, et il perdra définitivement, hormis de très rares exceptions, toute aptitude proliférative.

Au cours de la formation et du développement des cordons sexuels et à des moments différents selon les espèces, des *cellules interstitielles* apparaissent dans le tissu mésenchymateux intercordonal. Nous traiterons plus loin leur origine et leur destinée.

Les cordons sexuels continuent à se développer. Ils s'allongent et augmentent d'épaisseur, mais ils conserveront longtemps cette structure embryonnaire, caractérisée par la présence des petites cellules cylindriques végétatives, et des volumineuses cellules globuleuses, les gonocytes. Ce n'est qu'après la naissance, à des moments divers, selon les espèces, qu'apparaîtront les différents éléments de la *lignée séminale* et le *syncytium sertolien*. Comment se fait ce passage du cor-

(1) KÖLLIKER (1861), WALDEYER (1870), ROMITI (1873), BRAUN (1877), BALFOUR (1878), HARZ (1883), SEMON (1885-87), WITSCHI (1929, a, b), DANTCHAROFF (1933, a, b).

(2) SCHMIEGELOW (1882), LAULANIÉ (1886-87), PRENANT (1889), FISCHER (1930), etc...

don sexuel embryonnaire au tube séminifère mûr et quelle est l'origine des gonocytes primaires ? Quelles sont également l'origine et l'évolution des cellules interstitielles ? Nous allons entreprendre maintenant l'étude de ces questions.

2° ORIGINE DES GONOCYTES PRIMAIRES.

Il s'agit là du problème de l'existence, ou non, d'une *lignée germinale* continue chez le mâle. Ce problème pose la question de savoir s'il existe bien, à travers les générations successives des êtres, une lignée cellulaire spéciale et distincte du soma, riche de tout le patrimoine héréditaire de l'espèce et qui assure, d'une fécondation à la suivante, la transmission de ce patrimoine d'une manière continue sans participer elle-même aux différenciations du soma. Ce très vaste et intéressant problème a retenu l'attention d'un grand nombre de chercheurs et il connaît, aujourd'hui, un regain de faveur auprès des biologistes. Mais son examen approfondi nous entraînerait hors du cadre de la présente étude. Le lecteur trouvera d'ailleurs, dans des fascicules appartenant à la même série d'exposés biologiques que le présent ouvrage, des mises au point spécialement consacrées à la nature et à l'évolution des cellules germinales dans l'ontogenèse. Je me bornerai ici à rappeler les résultats essentiels des recherches entreprises sur cette question. La continuité de la lignée germinale, de l'œuf insegmenté au testicule adulte, a été strictement démontrée chez un insecte, la *Drosophile*, par les belles recherches expérimentales de GEIGY (1928-31). Elle a été établie chez la Grenouille par les recherches purement descriptives que nous devons surtout à BOUNOURE (1925-34), qui découvrit la ségrégation des cellules sexuelles à un stade très précoce de l'ontogenèse et put suivre leur évolution jusqu'au stade de constitution de la gonade. En ce qui concerne enfin les Oiseaux et les Mammifères, les observations et les expériences qui ont été faites ne sont encore que fragmentaires. Mais les résultats acquis jusqu'à ce jour sont déjà assez importants pour que l'on puisse bientôt espérer définitivement établir, chez tous les Vertébrés, la théorie de la lignée germinale. Pour en revenir aux cellules sexuelles, séminales, du testicule, elles représenteraient donc, dans cette conjecture, une lignée cellulaire autonome et entièrement distincte des autres éléments du tube sexuel, c'est-à-dire des cellules végétatives de « Sertoli ».

3° ORIGINE DES ÉLÉMENTS SERTOLIENS.

Ce problème n'est point sujet à discussion. Sans doute les auteurs varient-ils, ainsi que nous l'avons vu, quant à la provenance des « petites cellules » des cordons sexuels du testicule embryonnaire. Mais personne ne conteste que le syncytium sertolien du tube sexuel mature provienne de ces *petites cellules épithéliales*.

4° ORIGINE ET ÉVOLUTION DES CELLULES INTERSTITIELLES
DE LEYDIG.

La question de l'*origine* des cellules interstitielles est, au contraire de la précédente, très débattue. On fait, le plus souvent, dériver ces éléments de cellules *mésenchymateuses* ou de cellules *conjonctives* (1). Les cellules de Leydig seraient ainsi des éléments de nature assez banale. Leur différenciation serait, d'ailleurs, souvent transitoire : de même que les fibroblastes pourront, dans certains cas, apporter un contingent supplémentaire de cellules interstitielles, de même celles-ci pourront redevenir de simples fibroblastes. L'opinion fut plus rarement émise que les cellules de Leydig proviendraient de la transformation de cellules sanguines (2). D'autres auteurs, en revanche, reconnurent aux cellules de Leydig une origine plus spécifique. Elles dériveraient des *cellules végétatives* des cordons sexuels ou des éléments originaires de celles-ci, c'est-à-dire en dernière analyse, selon l'opinion classique, des cellules mésothéliales cœlomiques (3).

L'un de ces auteurs, RUBASCHKIN (1912) étudia, chez le *Cobaye*, des stades très précoces de la gonadogenèse et décrivit, à côté des cordons sexuels, des massifs de cellules épithélioïdes particulières.

(1) Citons parmi les nombreux auteurs qui admirent, chez les Mammifères, cette origine : LEYDIG (1850), KÖLLIKER (1861), NAGEL (1889), MINOT (1894), WALDEYER (1906), WHITEHEAD (1904), B. M. ALLEN (1904), SAINMONT (1905), DE WINIWARTER (1912), BASCOM (1923), STIEVE (1927), FISCHER (1930). — Chez les Oiseaux, SWIFT (1916), et FIRKET (1920, *a, b*) ont émis la même opinion.

(2) REGAUD (1900, *a, b*), BOUIN et ANCEL (1905), chez les Mammifères. BORING et PEARL (1918), NONIDEZ (1920-22-24), chez le Poulet. CHAMPY (1913), chez la Grenouille. COURRIER (1922, *a*), chez l'Épinoche.

(3) NUSSBAUM (1880), VON MHALKOVICZ (1885), GANFINI (1903-15), GIANELLI (1909), RUBASCHKIN (1912), KOHN (1914-20), KITAHARA (1923), PELLEGRINI (1926, *a, c*), LIPSCHUTZ (1932) ont admis cette origine chez les Mammifères.

Elles proviennent, en même temps que les cordons, de l'épithélium coelomique et se transformeront en cellules interstitielles. L'apparition des cellules de Leydig serait donc, d'après RUBASCHKIN, très précoce, contemporaine de celle des cellules végétatives des cordons sexuels et elles auraient la même origine que ces dernières, c'est-à-dire que les futures cellules de Sertoli. Chez les *Oiseaux*, LOISEL (1902), NONIDEZ (1920) et BENOIT (1923-29) admirent également l'origine mésothéliale des cellules de Leydig. Selon ces deux derniers auteurs, elles dériveraient de la métaplasie de certaines des petites cellules des cordons sexuels déjà formés. Mais, tandis que NONIDEZ voit dans ce processus un phénomène aberrant, pathologique et donnant naissance à des éléments appelés à dégénérer, je le considère, au contraire, comme un processus normal. Les cellules nées des cordons se disséminent dans le tissu interstitiel, s'y multiplient mitotiquement et constitueront la glande interstitielle du testicule mûr du Coq. J'ai retrouvé chez l'adulte, dans des régénérats testiculaires développés à la suite d'une castration subtotale, une néogenèse interstitielle effectuée aux dépens de petites cellules de cordons sexuels immatures ou d'éléments sertoliens de tubes évolués (BENOIT, 1927-29). Des faits semblables ont été décrits dans le testicule adulte de Mammifères par PELLEGRINI (1926, *a, c*, 1927) et E. ARON (1929), à la suite d'opérations traumatisant cet organe (1).

L'apparition des cellules de Leydig, aux dépens des « petites cellules végétatives » se ferait donc, si l'on en croit les auteurs précités, plus tôt chez les Mammifères que chez les Oiseaux. Elle s'effectuerait chez le Poulet à partir du 12^e jour de l'incubation (BENOIT), c'est-à-dire 6 jours après la constitution des cordons sexuels, alors qu'elle serait, chez les Mammifères, contemporaine de la naissance de ces cordons (RUBASCHKIN). Cette précocité du processus en cause, chez les Mammifères, permettrait de comprendre les raisons de la difficulté de son étude. En effet, au stade initial de la gonadogenèse, les cordons sexuels, tout comme l'épithélium germinatif, présentent souvent des limites imprécises et difficiles à reconnaître. Une ori-

(1) Il est intéressant de rappeler ici que chez les Tritons, les cellules de Sertoli des cystes qui évacuent leurs spermies se transforment *normalement* en cellules qui équivalent alors, du point de vue physiologique, aux cellules de Leydig des Supérieurs (M. ARON, 1922-24). Nous reviendrons plus tard sur cet intéressant phénomène. Dès maintenant il nous montre quelle étroite parenté histogénique on peut établir entre cellules de Sertoli et cellules interstitielles chez des Vertébrés zoologiquement très éloignés.

gine épithéliale, ou cordonale, des cellules de Leydig peut donc facilement passer inaperçue. En outre, s'il est vrai, comme le décrit RUBASCHKIN, que ces éléments naissent directement de l'épithélium cœlomique et parfois prennent un aspect mésenchymateux, et si, d'autre part, des cellules interstitielles se différencient ultérieurement aux dépens de ces éléments, on comprendra pourquoi l'on a si fréquemment décrit et admis l'origine mésenchymateuse ou conjonctive des cellules de Leydig.

La question de l'origine première des cellules interstitielles ne clôt pas *ipso facto* celle de leur *nature chez l'adulte*. Ces cellules, en effet, présentent parfois une *évolution* particulière, de l'embryon à l'adulte, évolution au cours de laquelle certains auteurs admettent qu'elles disparaissent momentanément, pour se reformer ensuite aux dépens d'autres éléments. Dans l'espèce humaine, la glande interstitielle est abondante chez l'embryon, rare ou même apparemment absente chez le jeune enfant et elle se redéveloppe vers la puberté (1). On a retrouvé une évolution analogue chez le Cheval, le Porc et d'autres *Mammifères*, et parfois admis la succession de deux glandes interstitielles, morphologiquement et embryologiquement différentes : l'une existant pendant la vie foetale, l'autre à partir de la période prépubère. De nouvelles recherches sont nécessaires pour préciser ces variations évolutives (2). Il est incontestable que la

(1) SPANGARO (1902), BRANCA et BASSETA (1907), KASAI (1908), POPOFF (1909), KYRLE (1910-11), KITAHARA (1928), etc...

(2) S'il était vrai que deux glandes interstitielles, différentes, dussent se succéder dans le testicule, il se pourrait fort bien, quelle que fût l'origine de la première, que la deuxième eût une provenance conjonctive. On étudia cette question au moyen des injections de *bleu Trypan*, de *bleu Pyrrol*, ou de *carmin*, substances qui colorent les éléments du système réticulo-endothélial et leurs dérivés. GOLDMANN (1909), KYRLE (1910), YAMAKAWA (1925), TESTA (1929), TRAMONTANO-GERRITORE (1930), BOURG (1931, *b*) décrivent la fixation des colorants précités par les cellules interstitielles. Un plus grand nombre d'auteurs, en revanche, constatèrent que les histiocytes et les fibroblastes des espaces intertubulaires fixent les colorants, mais que les cellules interstitielles glandulaires en restent dépourvues [ADDISON et THORINGTON (1916), ISHIBASHI (1920), BATTAGLIA (1925), ESAKI (1928), CUTORE (1928), GUERRIERO (1930), BRATIANU (1930), STEIN (1931), HERLANT M. (1933)]. Dès 1925 BATTAGLIA émettait l'opinion que l'on confond souvent deux variétés cellulaires : les cellules interstitielles proprement dites ou de Leydig et les cellules interstitielles de Ciaccio, qui font partie du système histiocyttaire macrophagique. Il ne semble pas que l'on puisse encore considérer la question comme définitivement résolue. Elle mérite en effet d'être reprise aux différents stades de l'ontogenèse et chez des espèces plus variées. En tout état de cause, étant donné que les colorations dont il s'agit ne sont pas strictement spécifiques, il sera prudent de ne pas vouloir trouver dans le résultat définitif plus qu'un argument pour ou contre l'origine épithéliale des cellules de Leydig.

glande interstitielle présente chez certains Mammifères, pendant le jeune âge, une involution prononcée. Je suis porté à croire qu'il n'y a là qu'une régression momentanée et non marquée par une discontinuité ontogénique des cellules interstitielles. De même que les cellules de Leydig des testicules d'animaux à cycle sexuel subissent une involution profonde et semblent même disparaître en tant que cellules « glandulaires », pour reprendre plus tard leur aspect normal et leur activité, de même je crois que les cellules de Leydig de certains Mammifères ne disparaissent pas, après la vie embryonnaire, mais qu'elles subissent, à ce moment, une hypoplasie plus ou moins prononcée, pour se redévelopper ensuite et acquérir leurs attributs normaux de cellules glandulaires. Certains facteurs président sans aucun doute à ces variations évolutives. Peut-être l'hormone gonadostimulante de la préhypophyse, dont on connaît l'action intense sur les cellules de Leydig, est-elle responsable du développement prépubéral de ces dernières ? Peut-être aussi des facteurs locaux, tels que le mûrissement du tube séminifère (théorie folliculaire de LIPSCHÜTZ) 1924) ou la différenciation de la cellule de Sertoli (A. R. FONCIN, 1930), interviennent-ils dans l'évolution qui caractérise la glande interstitielle avant la puberté, chez certains Mammifères ?

L'évolution de la glande interstitielle n'est, d'ailleurs, pas toujours établie sur ce type. Chez le *Poulet*, j'ai pu m'assurer de la *continuité* stricte et régulière de la glande interstitielle, de l'embryon à l'adulte. NONIDEX (1920-22-24) avait affirmé la disparition totale de la glande interstitielle embryonnaire d'origine cordonale dont j'ai parlé plus haut et son remplacement, chez le Poulet prépubère par une glande entièrement différente, édifiée aux dépens de lymphocytes. Je n'ai pas confirmé cette description. Au contraire, j'ai montré que les cellules interstitielles du testicule du Coq adulte dérivent bien de celles que j'ai vu naître chez l'embryon, qu'elles en proviennent directement par multiplication mitotique et qu'elles ne se différencient pas aux dépens de cellules conjonctives ou sanguines (BENOIT, 1923-27-29, *b*). Cette dernière proposition ressort en particulier de l'observation suivante. Il arrive que chez des Coqs castrés bilatéralement, des régénérats testiculaires, développés aux dépens de très petits reliquats de parenchyme génital, soient dépourvus de cellules de Leydig ou bien n'en contiennent qu'extrêmement peu. Il est vraisemblable que leur nombre initial dans ces reliquats était très faible et qu'elles n'ont pu, par une hyperplasie com-

pensatrice, repeupler les régénérats. Ce qui est certain, c'est que des cellules fibroblastiques ou histiocytaïres n'ont aucunement comblé le déficit existant. Bien au contraire, j'ai observé, dans ces cas, la formation *de novo* de cellules interstitielles aux dépens de cellules de Sertoli émigrées dans le tissu conjonctif et métaplasïées.

Je considère donc comme certain chez les Gallinacés et comme vraisemblable chez les Mammifères que les cellules de Leydig représentent une véritable *lignée cellulaire*, caractéristique du testicule. Elles ont, chez l'embryon, la même origine que les éléments de Sertoli et elles se multiplient, une fois formées, par mitose. Elles ne sont donc pas de nature banale, comme les cellules conjonctives, mais constituent dans le testicule une troisième *catégorie cellulaire spécifique*, à côté des cellules séminales et des cellules de Sertoli. Nous verrons ultérieurement si, à la spécialisation morphologique et ontogénique des cellules interstitielles, correspondra également une spécialisation fonctionnelle.

RÉSUMÉ DES CHAPITRES I ET II

L'étude histologique et histogénique de la glande génitale mâle montre qu'il y a lieu de distinguer, dans le testicule, *trois catégories cellulaires fondamentales et spécifiques* :

1° *Les cellules séminales*, génératrices des éléments *reproducteurs* ou spermatozoïdes. Il est vraisemblable que, même chez les Vertébrés supérieurs, elles dérivent toutes des gonocytes primaires et que ceux-ci proviennent également tous des premiers blastomères. Ainsi la lignée séminale serait une partie de cette lignée germinale qui assurerait, à travers les générations successives, la perpétuation du germe, sans que le soma intervienne pour le former ;

2° *Les éléments sertoliens*, exerçant un rôle *nourricier* vis-à-vis des cellules séminales ;

3° *Les cellules interstitielles de Leydig*, éléments constants d'aspect généralement épithélioïde et à caractères *glandulaires* manifestes. Leur activité sécrétoire parcourt un cycle, passant du repos au travail maximum, chez de nombreuses espèces à activité sexuelle périodique.

Les cellules de Sertoli et de Leydig sont chez les Gallinacés et vraisemblablement aussi chez les Mammifères, des *cellules sœurs*, originaires toutes deux des *petites cellules végétatives* des cordons sexuels ou des mêmes éléments avant leur groupement en cordons.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE III

LES CELLULES SÉMINALES ÉLABORENT-ELLES L'HORMONE SEXUELLE ?

Les particularités histologiques et histogénétiques des trois races cellulaires fondamentales du testicule étant connues, nous allons étudier l'histophysiologie de ces éléments, afin de déterminer lesquels d'entre eux élaborent l'hormone sexuelle mâle. Des techniques variées, basées sur des différences de constitution et de comportement vis-à-vis de certains agents des trois types en question, ont été maintes fois utilisées pour les dissocier et mettre hors de cause tantôt l'un, tantôt l'autre d'entre eux. Envisageons tout d'abord celles qui permettent d'exclure les cellules séminales.

1° LIGATURE DU CANAL DÉFÉRENT.

La vasoligature, ou ligature du canal déférent, a été effectuée pour la première fois, chez les Mammifères, par BOUIN et ANCEL (1903-04, *a, c*). Des Chiens, Lapins et Cobayes ainsi traités présentèrent, consécutivement à la rétention forcée des produits sexuels, une *dégénérescence* plus ou moins complète de la lignée séminale. Et cependant les *caractères sexuels secondaires* persistèrent *intacts*. Ces résultats furent confirmés par TOURNADE (1903-04), STEINACH (1912), TANDLER et GROSS (1913), MYERS (1915-16), SAND (1918), BERBLINGER (1921), KUNTZ (1920), CUNNINGHAM (1927), MOORE

(1931, *a, b*), etc. Quelques auteurs ne réussirent pas à obtenir la stérilisation complète des testicules, par vasoligature (BROUHA et DESCLIN, 1933). Nous ne discuterons pas les causes possibles de ces échecs. Seuls nous intéressent ici les cas de destruction totale de la lignée séminale, contrôlés au microscope. Or, dans ces cas, les caractères sexuels se maintiennent normaux. Nous pouvons donc, de ce premier groupe d'expériences sur le testicule, conclure, comme l'ont fait BOUIN et ANCEL, dès 1903, que *la présence des éléments séminaux n'est aucunement nécessaire à l'action endocrine de la glande génitale mâle.*

2° CRYPTORCHIDIE.

BOUIN et ANCEL ont également étudié, en 1903, des Porcs et des Chevaux *cryptorchides naturels*, dont les caractères sexuels avaient conservé un développement complet et dont les testicules, en ectopie abdominale, étaient totalement dépourvus d'éléments séminaux. KNUD SAND (1921, *b*) eut l'idée de réaliser la *cryptorchidie expérimentale* en refoulant le testicule dans la cavité abdominale, et il obtint ainsi artificiellement la *dégénérescence de la lignée séminale*. Cette expérience, reprise par de nombreux auteurs, ne donna cependant pas des résultats constants. Malgré un long séjour dans la cavité abdominale, le testicule peut garder sa lignée séminale (BROUHA et DESCLIN, 1932). Ce fait donnerait à penser que l'explication de la dégénérescence séminale du testicule ectopié causée par une influence nocive de l'élévation de sa température (CREW, 1922-26, MOORE, 1924-26, etc.), ne suffirait pas à rendre compte des phénomènes. D'autres facteurs qui sont en rapport avec la situation du testicule dans la cavité abdominale interviennent probablement aussi dans la cryptorchidie. Quoi qu'il en soit, disons qu'on peut réussir à coup sûr l'aspermato-genèse du testicule ectopié. Mme A. R. FONCIN (1933) l'a obtenue régulièrement chez le Cobaye, en refoulant tout simplement dans la cavité abdominale, sans ouvrir le sac scrotal, le testicule et l'épididyme, et en ligaturant le sac à sa sortie de l'abdomen. Dans ces conditions, les cellules séminales disparaissent complètement. Or, les caractères sexuels secondaires se maintiennent intégralement. *Les cellules séminales peuvent donc disparaître complètement, sans que soit modifié le conditionnement des caractères sexuels.* Une autre expérience du même auteur (1930) montre que *ceux-ci peuvent se développer chez le jeune Cobaye sans même que les*

cellules séminales aient pu apparaître. Mis en ectopie intra-abdominale à l'âge de 3 semaines, des testicules de Cobayes impubères présentent en moins d'une huitaine de jours une dégénérescence complète de leurs gonocytes, sans avoir élaboré de cellules séminales. Les tubes sexuels passent ainsi directement de la structure du tube embryonnaire à celle du tube stérile adulte, tapissé seulement par le syncytium sertolien. Pendant ce temps se sont développés les caractères sexuels, normalement et d'une manière durable : 2 ans après l'intervention, ils étaient encore parfaitement conditionnés.

Ces expériences montrent que les caractères sexuels secondaires restent à un état de développement complet après la disparition totale des éléments séminaux et qu'ils sont même susceptibles, chez le jeune animal, d'acquérir leur développement pubéral normal, après la dégénérescence des gonocytes et sans qu'une seule cellule séminale, du type adulte, se soit formée. Nous pouvons donc conclure que *l'hormone testiculaire continue à être sécrétée en l'absence totale de cellules séminales.* La démonstration expérimentale en a d'ailleurs été donnée par MOORE (1928-31, *b*) et par JEFFRIES (1931). Ces auteurs ont extrait l'hormone sexuelle de testicules cryptorchides aspermatogènes et constaté que l'activité hormonique de ces organes n'était nullement diminuée par rapport à celle d'organes normaux.

3° TECHNIQUES DIVERSES.

Des techniques variées ont également été utilisées pour détruire la lignée séminale. La *résection partielle* du testicule (SAND, 1921, *b*, LIPSCHÜTZ, 1925, BUCHHEIM, 1931, BENOIT, 1929), la *transplantation* (STEINACH, 1910, SAND, 1921, *a*), l'*ischémie testiculaire* (E. ARON, 1929) procurent ce résultat. Mais elles aboutissent aussi parfois à une disparition du syncytium sertolien, permettant ainsi une dissociation fonctionnelle plus poussée des constituants testiculaires. Aussi en reporterons-nous l'étude au chapitre suivant.

4° IRRADIATION RENTGENIENNE.

Le procédé de stérilisation testiculaire le plus certain est, sans aucun doute, l'irradiation par les rayons X. Depuis la découverte par ALBERS-SCHONBERG (1903) de leur action stérilisante, BERGONIE et TRIBONDEAU (1904-05, *a, b*), REGAUD et BLANC (1906), BLANC

(1906), VILLEMEN (1906), ANCEL et BOUIN (1907), REGAUD (1907-08), REGAUD et DUBREUIL (1907), DUBREUIL et REGAUD (1907), et de nombreux autres biologistes employèrent avec succès cette technique chez les Mammifères. BENOIT (1924), MIRSKAIA et CREW (1931) l'utilisèrent chez les Oiseaux. Dans ces deux classes, le résultat est le même. Lorsque la dose de rayons est suffisante on peut, même en une seule séance, *détruire totalement et définitivement les cellules séminales*. La destruction des spermatogonies tarit en effet la source de la lignée séminale. Seuls persistent le syncytium sertolien et la glande interstitielle. Quant aux *caractères sexuels secondaires, ils restent normalement conditionnés*.

BOUIN et ANCEL (1926) obtinrent un résultat plus démonstratif encore en irradiant des Cobayes impubères de 25 jours. A cet âge, les tubes sexuels ne contiennent que des petites cellules végétatives et des gonocytes primaires. Une dose de 2.000 R., répétée trois jours de suite, détruit entièrement ces derniers, avant que se constitue la lignée séminale. Les caractères sexuels, encore à l'état impubère au moment de l'intervention, ont cependant acquis ultérieurement un développement normal. Les vésicules séminales, par exemple, étaient aussi longues et leur épithélium glandulaire aussi actif que chez des animaux témoins.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE III

Ces expériences de vasoligature, de cryptorchidie expérimentale et d'irradiation roentgenienne entreprises chez les Mammifères et les Oiseaux, permettent donc de conclure, non seulement que les caractères sexuels secondaires *se maintiennent chez l'adulte*, après la disparition complète et définitive des cellules séminales, mais encore qu'ils peuvent, *chez le jeune, effectuer leur développement pubéral*, sans que jamais se soit produite dans le testicule la moindre poussée spermatogénétique. Il est donc hors de doute que l'hormone mâle responsable du conditionnement des caractères étudiés n'est pas *élaborée par les cellules séminales*, ainsi que l'ont déjà dit BOUIN et ANCEL, en 1903. Comme il ne reste plus, dans les testicules stériles, que les éléments sertoliens et interstitiels, nous arrivons à conclure que, soit les uns, soit les autres, soit les deux ensemble,

représentent la source de l'hormone sexuelle. D'autres observations et expériences deviennent nécessaires pour établir, si possible, la dissociation entre ces deux facteurs. C'est la tâche que nous allons maintenant entreprendre.

CHAPITRE IV

L'HORMONE TESTICULAIRE EST-ELLE ÉLABORÉE PAR LE SYNCYTIUM SERTOLIEN, OU PAR LA GLANDE INTERSTITIELLE, OU PAR LES DEUX A LA FOIS ?

Nous venons de voir que les cellules séminales n'étaient pas la source de l'hormone sexuelle active sur les caractères sexuels secondaires. Nous étudierons, dans le présent chapitre, un certain nombre de faits susceptibles de permettre la dissociation fonctionnelle des deux autres éléments fondamentaux du testicule : le syncytium sertolien et la glande interstitielle.

1^o ÉTUDE DES ANIMAUX A ACTIVITÉ SEXUELLE PÉRIODIQUE.

L'activité génitale des animaux sauvages n'est presque jamais continue. Elle s'éveille à un moment déterminé de l'année, généralement pendant l'hiver, et après une période plus ou moins longue elle revient au repos, pendant une durée et suivant des degrés également variables, selon les espèces. Or, l'observation montre qu'il faut distinguer, dans cette « activité génitale » globale, trois activités élémentaires, celles de la spermatogenèse, de la glande interstitielle et des caractères sexuels secondaires, activités dont les évolutions se traduisent par des « cycles » annuels. Dans la majorité des cas, ces cycles sont parallèles et concordants, mais dans quelques autres, ils sont asynchrones. Ils nous permettront ainsi d'effectuer une dissociation physiologique du plus haut intérêt entre les phénomènes sexuels considérés et d'établir entre certains d'entre eux des rapports de causalité.

Chez les *Mammifères*, les *Chéiroptères* fournissent de beaux exemples de cet asynchronisme des cycles. COURRIER les a étudiés en

détail dans un mémoire très intéressant et documenté (1927). Chez la Pipistrelle et la Sérotine, les trois cycles relatifs aux tubes séminaux, à la glande interstitielle et aux caractères sexuels n'évoluent parallèlement, synchroniquement, que pendant les mois de juin, juillet et août. A la fin de cette période, les éléments qu'ils concernent sont tous trois à un maximum d'activité. Puis le tube séminal revient en septembre au repos complet, caractérisé par la présence exclusive de petites cellules végétatives et de spermatogonies d'hiver. Cette structure persistera durant 7 mois, jusqu'en mai. Pendant cette demi-année, l'activité glandulaire des cellules interstitielles et l'activité fonctionnelle des caractères sexuels secondaires, après avoir simultanément fléchi légèrement, se maintiennent à un certain degré. COURRIER put démontrer à cette époque la réalité du conditionnement des caractères par le testicule au moyen d'expériences de castration, chez la Sérotine : des sujets hibernants castrés et maintenus à 20° présentèrent, au bout de 45 jours, une involution nette de leurs organes sexuels annexes (épididyme, vésicules séminales, prostate). Ceux-ci restèrent développés, en revanche, après la même durée de réchauffement à 20° chez des sujets entiers ou castrés unilatéralement. Le testicule d'hiver exerce donc une action endocrinienne sur les caractères réactionnels. Les tubes sexuels et notamment les cellules végétatives étant alors au repos et les cellules de Leydig en activité, il est logique d'attribuer à ces dernières le rôle d'élaborer l'hormone sexuelle. Une deuxième dissociation tubulo-diastrématique, mais inversée par rapport à la précédente, se réalise au printemps. L'activité des tubes renaît alors. Elle se traduit par le rétablissement de la lignée séminale et par la différenciation et l'activité fonctionnelle des cellules de Sertoli. Au même moment, les cellules de Leydig involuent fortement, perdant leurs attributs sécrétoires et diminuant de volume dans la proportion de 10 à 1 environ. Quant aux caractères sexuels réactionnels, ils sont frappés d'une profonde atrophie. Or celle-ci progresse parallèlement à l'involution interstitielle et à l'inverse du développement du tube sexuel. Il ne semble pas que l'on puisse interpréter ces faits autrement qu'en admettant, avec COURRIER, que *ce ne sont pas les cellules séminales, ni les cellules végétatives des tubes sexuels, mais bien les cellules de Leydig qu'il faut rendre responsables de l'élaboration de l'hormone sexuelle mâle.*

Les *Batraciens* présentent également des cas de dissociation tubulo-

diastématique. Les belles recherches, variées et approfondies, de M. ARON, chez les Anoures (1926) et les Urodèles (1924-28-29) nous permettront d'en exposer des exemples démonstratifs. M. ARON étudie chez les Anoures deux races de *Grenouilles*, *Rana esculenta* et *R. temporaria*. Chez la première, les tubes sexuels contiennent à tout moment des gonocytes et des spermatozoïdes et présentent, au cours de l'année, un cycle caractérisé par trois poussées spermatogénétiques, dont la principale a lieu au mois d'août, les deux autres au début et à la fin de l'hiver. Le cycle interstitiel glandulaire, déterminé par la taille des noyaux et les caractères sécrétoires des cellules, est très différent du cycle séminal. Il présente un seul maximum en mars-avril et un minimum en août. La courbe évolutive des caractères sexuels secondaires (brosse copulatrice du pouce) est exactement synchrone de la précédente. Chez *Rana temporaria* on retrouve, à quelques détails près, la même relation étroite entre les caractères sexuels et l'activité, non pas des tubes séminaux, mais du tissu interstitiel. Dans des expériences de castration partielle et d'irradiation roentgenienne, ARON put obtenir des modifications des trois cycles en question. Mais toujours un étroit parallélisme persista entre celui de la glande interstitielle et celui des caractères sexuels. « Sur la foi de ces résultats, conclut l'auteur, on est autorisé à émettre l'hypothèse que la concomitance observée est une relation de cause à effet et que, chez les Anoures, la glande interstitielle sécrète l'hormone responsable du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires. »

Les recherches d'ARON, chez le *Triton*, sont plus démonstratives encore que les précédentes, grâce à une particularité structurale et évolutive du testicule de cet Urodèle. Le testicule du Triton ne contient en effet jamais de cellules interstitielles dans le sens réel du mot. Lorsque la spermatogenèse se développe dans les ampoules séminifères, le tissu intertubulaire ne contient pas (il n'en contiendra pas davantage plus tard) de cellules glandulaires spécifiques. Mais à partir du moment où commence l'élimination des spermatozoïdes mûrs, les cystes qui se vident de leurs spermies subissent une transformation cytologique profonde. Les cellules de Sertoli de ces cystes subissent une métaplasie qui leur confère les attributs glandulaires d'éléments endocrines. Or les caractères sexuels secondaires du Triton ne se développent qu'à partir du moment où se différencient ces éléments spéciaux. Des observations nombreuses ont montré à

ARON que la poussée des caractères sexuels et la genèse du tissu glandulaire, pendant les mois de mars et d'avril, vont étroitement de pair. Il existe de même une rigoureuse coïncidence entre la disparition des caractères et celle du tissu glandulaire, au cours des mois de mai et de juin. Une discordance manifeste existe, au contraire, entre l'évolution des cellules de Sertoli normales et celle des caractères sexuels. En effet, ceux-ci sont absents, alors que celles-là abondent, dans le testicule d'hiver. Le tissu glandulaire apparaît donc bien être la source de l'hormone. Des expériences permirent à M. ARON de le démontrer avec évidence : alors que la destruction au galvanocautère d'une partie importante purement séminifère d'un testicule endocrinement actif ne retentit aucunement sur les caractères sexuels (expérience qui exclut le retentissement possible du traumatisme sur ces derniers), la destruction localisée du seul tissu glandulaire entraîne inéluctablement la régression des caractères sexuels secondaires. On peut conclure de ces différentes observations et expériences que ni les cellules séminales, ni, ce qui nous intéresse particulièrement dans le présent chapitre, les cellules de Sertoli normales ne sont la source de l'hormone testiculaire. Celle-ci est *secrétée par des cellules endocrines qui se différencient aux dépens des éléments sertoliens de cystes vidés de leurs spermies*. Cette conclusion confirme celle que nous ont suggérée les études précédentes relatives aux Mammifères et aux Anoures. Elle illustre en outre d'une manière intéressante la parenté entre les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig que nous avons décrite chez les Oiseaux dans notre chapitre histogénétique.

Les Reptiles ont été étudiés dernièrement par HERLANT, qui leur a consacré un travail fort documenté (1933). Les Reptiles possèdent, entre autres caractères sexuels secondaires, des caractères internes tels que l'hypertrophie sécrétoire périodique de l'épididyme et du segment sexuel du rein. Ces caractères sont bien sous l'influence du testicule, ainsi qu'HERLANT put le montrer au moyen de la castration, chez le Léopard. Les Reptiles étudiés par cet auteur présentent une spermatogenèse périodique. Celle-ci coïncide plus ou moins avec l'évolution des caractères sexuels chez le Léopard. Elle s'en écarte chez l'Orvet et ne coïncide plus du tout avec elle, chez la Couleuvre. L'étude des cellules interstitielles, éléments constants du testicule des Reptiles, montre qu'elles présentent des modifications cycliques bien définies, portant sur leur nombre, leur volume, leurs

attributs sécrétoires et les enclaves qu'elles contiennent. Le cycle interstitiel évolue, chez le Lézard et l'Orvet, parallèlement à celui des caractères sexuels secondaires, mais non à celui de la spermatogenèse. Les discordances entre les cycles interstitiel et séminal sont faibles chez le Lézard, mais très accentuées chez l'Orvet. Les cellules interstitielles restent immuables chez la Couleuvre. Cet état correspond à celui des caractères sexuels secondaires, qui présentent un degré constant de développement, mais non à celui du tube séminifère, qui subit un cycle. Ces faits nous montrent, une fois de plus, à côté d'un asynchronisme, d'ailleurs variable, entre le cycle du tube sexuel et celui des caractères sexuels secondaires, une concordance, un synchronisme étroit entre ce dernier cycle et celui des cellules interstitielles.

Nous terminerons l'étude des cycles sexuels asynchrones par un exemple pris dans la classe des *Poissons* et étudié par COURRIER (1922, *a*, *b*). Chez l'Epinoche, la spermatogenèse est active en automne et en hiver et elle cesse au printemps. Au contraire, les caractères sexuels secondaires (pigmentation rouge de la gorge et phénomènes sécrétoires particuliers au niveau du rein) sont au repos pendant cette période et développés au printemps et en été. Il y a donc un asynchronisme complet entre l'activité du tube sexuel et celle des caractères. Mais il y a, en revanche, une étroite concordance entre cette dernière et le développement de la glande interstitielle. On ne savait pas encore, à l'époque où COURRIER écrivit son mémoire, si les caractères sexuels considérés étaient bien sous la dépendance du testicule. Depuis lors, BOCK (1928), BECKER et LEHMENSICK (1933), IKEDA (1933) réussirent à castrer des Epinoches et à démontrer cette dépendance. Celle-ci donne donc toute leur valeur aux observations faites par COURRIER. Cet auteur fit, en outre, l'intéressante expérience suivante. Il maintint en hiver, pendant un mois et demi, des Epinoches à la température de 17°. Grâce à cette action de la chaleur, la glande séminale acquit une structure analogue à celle qu'elle possédait en été, à l'époque de la reproduction, où les caractères sexuels sont en pleine activité. La seule différence notable entre le testicule réchauffé et le testicule d'été fut l'absence de cellules interstitielles actives dans le premier. Or les caractères sexuels restèrent involués chez les sujets réchauffés. Ce résultat expérimental, ajouté à ceux d'observation pure obtenus par COURRIER, ne peut logiquement s'expliquer qu'en admettant que l'hor-

hormone sexuelle est sécrétée, chez l'Épinoche, par les cellules interstitielles et non pas par les éléments sertoliens ou séminaux des tubes sexuels.

Nous venons d'exposer, dans quatre classes de Vertébrés, divers exemples d'espèces qui présentent des discordances évolutives entre les cycles du tube séminifère, des cellules interstitielles glandulaires et des caractères sexuels secondaires. Sous une certaine variété des phénomènes, tous les faits précédemment étudiés se laissent grouper d'une manière parfaitement cohérente autour des deux idées centrales suivantes : *Manque de concordance entre l'activité du tube séminal et celle des caractères sexuels secondaires. Concordance étroite, en revanche, entre l'activité de ces derniers et celle des cellules interstitielles* (1). Nous avons éliminé, dans le chapitre précédent, la lignée séminale comme source possible de l'hormone. Les faits relatés ici ajoutent une démonstration nouvelle à celles que nous avons faites alors. Mais nous voulons ici attirer particulièrement l'attention sur les éléments sertoliens, que la vasoligature, la cryptorchidie, les rayons X, n'avaient pas réussi à mettre hors de cause. L'activité ou le repos de ces éléments sont intimement liés à l'activité et au repos du tube séminal tout entier. La dissociation entre le fonctionnement des caractères sexuels et celui des tubes signifie donc aussi : et celui des cellules de Sertoli. Il n'y a, en définitive, aucun parallélisme d'évolution entre les cellules végétatives, nourricières des cellules séminales, et les caractères sexuels. Le synchronisme existant entre ceux-ci et la glande interstitielle nous suggère donc que *l'hormone sexuelle doit être élaborée, non par les éléments sertoliens, mais bien par les cellules de Leydig.*

Il ressort de cette étude des cycles sexuels que le fonctionnement du testicule relève, pour le moins, de *deux déterminismes distincts*. L'un contrôle l'activité du tube sexuel et par là la formation des éléments reproducteurs, c'est-à-dire la *fonction cytogène* du testicule. L'autre contrôle l'activité du tissu interstitiel glandulaire,

(1) Utilisant les techniques de révélation des graisses, PELLEGRINI (1925) étudia le problème des cycles sexuels chez plusieurs Vertébrés (Murin, Hérisson, Taupe, Moineau, Canard, Léopard, Tortue). Cette méthode le conduisit également à reconnaître l'indépendance de la fonction spermatogénétique et de la fonction sécrétoire du tissu interstitiel, et la concordance de celle-ci avec la période de l'activité sexuelle.

c'est-à-dire — nous sommes déjà en droit de l'avancer — la *fonction endocrine* testiculaire. Ne serait-il pas expérimentalement possible d'activer électivement l'une ou l'autre de ces fonctions ? De très intéressantes expériences ont été faites dans ce sens, que nous allons maintenant passer en revue.

2° STIMULATION ÉLECTIVE DES CELLULES DE LEYDIG.

La connaissance de la dystrophie adipo-génitale, caractérisée parfois par une atrophie des cellules interstitielles et par un hypo-développement des caractères sexuels secondaires, faisait depuis quelque temps pressentir l'existence d'un mécanisme contrôlant électivement l'activité de la glande interstitielle du testicule. ASCHNER (1912), bientôt suivi par plusieurs auteurs, montra que l'*hypophyse* pouvait en être rendue responsable : l'ablation de cette glande entraînait, en effet, une aplasie génitale accentuée. La nature *hormonique* de l'action de l'hypophyse sur les glandes génitales se dégagait, en ce qui concerne l'ovaire, des expériences d'injections d'extraits préhypophysaires faites par EVANS et LONG (1921), et, en ce qui concerne le testicule, de celles de SMITH et ENGEL (1927) qui déclenchèrent une *maturité sexuelle précoce* chez le jeune Rat impubère au moyen de la greffe d'hypophyse. On devait retrouver dans l'*urine de Femme enceinte* (ASCHHEIM, 1926, FELS, 1927) et dans l'*extrait placentaire* (HIROSE, 1920, MURATA et ADACHI, 1927, KLEIN, 1929, ARON et KLEIN, 1930, BOURG, 1930, a, b), une substance possédant la même action stimulatrice des gonades (1). FELS (1927) démontra le premier que l'injection d'urine de Femme gestante à des Souris mâles impubères entraînait une hypertrophie de la glande interstitielle et un développement prématuré des caractères sexuels secondaires, les tubes sexuels conservant leur structure infantile. Plusieurs auteurs confirmèrent la réalité de ce phénomène, soit par l'injection d'extraits préhypophysaires ou placentaires, ou d'urine

(1) M. ARON (1932-33) appela *gonadostimuline* l'hormone préhypophysaire active sur les glandes génitales. Ce vocable a l'avantage de s'appliquer provisoirement aux principes renfermés dans l'urine de Femme enceinte et dans le placenta et qui exercent la même influence sur les gonades. Toutefois, il n'est pas démontré, ainsi que le note lui-même l'auteur, que ces trois principes correspondent à une seule et même substance. Certaines recherches tendent à révéler entre elles des différences de propriétés et de constitution.

de Femme enceinte, soit par l'implantation de préhypophyse (1). BOURG compléta ses résultats chez l'impubère par des expériences d'injection d'urine de Femme enceinte à des Rats préalablement stérilisés par les rayons X. Les cellules interstitielles réagirent de même par une hypertrophie marquée, mais gardèrent, au dire de l'auteur, des caractères juvéniles. Corrélativement, le tractus génital se développa, moins cependant que chez les témoins injectés et non préalablement irradiés. Il attribue cette différence à une influence de la lignée séminale sur le fonctionnement de la glande interstitielle. Mme A. R. FONCIN (1931, c), dans une expérience similaire, ne retrouva pas cette distinction. Ayant injecté de l'urine de gestation à des Cobayes mâles rendus cryptorchides à 3 semaines, elle observa, chez ses sujets âgés de 5 mois, des vésicules séminales nettement plus développées que celles des témoins : elles mesuraient jusqu'à 14 cm. de long, alors que celles des témoins n'excédaient pas 9 cm. Les cellules interstitielles des sujets traités étaient hypertrophiées et hyperplasiées, à la suite de mitoses assez abondantes. HERLANT traita par l'urine de Femme enceinte des Hérissons en hibernation, adultes ou impubères, normaux ou préalablement irradiés aux rayons X. Chez ces différents sujets, le tractus génital se développa et la glande interstitielle s'hypertrophia. HERLANT étendit ses résultats à la classe des Reptiles et il obtint, par des injections d'urine de gestation, le réveil des caractères sexuels secondaires chez le Lézard et l'Orvet à la période de repos sexuel. Signalons, enfin, l'ingénieuse expérience de M. ARON (1933) qui réussit par des injections *in utero* à des foetus de Cobayes, longs de 40 mm. seulement, d'extrait préhypophysaire, à obtenir une augmentation marquée du volume des cellules de Leydig et une accélération de croissance des vésicules séminales.

Des expériences, beaucoup moins nombreuses en vérité, furent également faites sur des *sujets sexuellement mûrs*, ou *séniles*. Mais les cellules interstitielles de l'adulte ont déjà un volume assez considérable, d'un point de vue relatif, et les caractères sexuels ont un développement assez rapproché de leur développement maximum possible, pour que les réponses à l'administration d'une gonadosti-

(1) STEINACH et KUN (1928), ENGLE (1929, a, b), BROUHA et SIMONNET (1929), BOURG (1930, a, b, 1931, a), KRAUS (1930-31), LAURENT (1930), MOORE et PRICE (1931), DE JONGH (1931), Mme R. FONCIN (1931, a, b, c, 1932), M. ARON (1932-33), FELLNER (1932), GOSTIMIROVIC (1932), HERLANT (1932-33), GUYÉNOT, PONSE et TRIOLLET (1934), etc...

muline soient délicates à apprécier avec exactitude. Néanmoins, MOORE et PRICE (1931) et GOSTIMIROVIC (1932) ont pu obtenir, par l'injection d'urine de Femme enceinte, une accentuation du développement des caractères sexuels, chez des Mammifères adultes. Chez des Rats séniles et des Rats eunuchoïdes STEINACH et KUN (1928, *a*, *b*) ont réussi, par des injections d'urine de gestation et d'extraits hypophysaires, à obtenir une réactivation des caractères sexuels.

On peut donc réaliser, chez l'embryon, l'animal immature, les sujets mûrs et séniles, et aussi chez des animaux en hibernation et des sujets eunuchoïdes, une *stimulation élective de la glande interstitielle et des caractères sexuels secondaires*. Existe-t-il entre ces deux phénomènes un rapport causal ? Mais tout d'abord l'action de la gonadostimuline ne s'exerce-t-elle pas directement sur les caractères sexuels réactionnels ? Des expériences de castration, suivies des implantations ou des injections habituelles, montrèrent à SMITH et ENGLE (1927), à ENGLE (1929, *b*), à BROUHA et SIMONNET (1929), à BOURG (1930, *a*), à MOORE et PRICE (1931), qu'il n'en était rien. La substance active influence donc bien les caractères par l'intermédiaire du testicule. Mais n'agit-elle pas sur les tubes sexuels en même temps que sur l'interstitielle ? Les réponses faites à cette question sont variables (1). Il paraît ressortir des travaux faits à ce sujet

(1) FELS (1928), ENGLE (1929, *a*, *b*), BORST, DÖDERLEIN et GOSTIMIROVIC (1930), KRAUS (1930-31), COLOMBI (1931), Mme A. R. FONCIN (1931), DE JONGH (1931), M. ARON (1932-33) ne signalent aucune stimulation véritable des tubes sexuels, chez les Mammifères, et parfois même, au contraire, des phénomènes d'atrophie et de dégénérescence des cellules sexuelles (ENGLE, BORST, DÖDERLEIN et GOSTIMIROVIC, KRAUS, M. ARON). Chez des Cobayes rendus cryptorchides à 3 semaines, puis injectés d'urine de gestation, Mme FONCIN a vu les petites cellules des tubes stériles se transformer en cellules de Sertoli dans les conditions habituelles et indépendamment des injections.

D'autres auteurs, en revanche, décrivent une certaine excitation des tubes sexuels consécutive à l'administration de gonadostimuline chez divers Mammifères (STEINACH et KUN (1928, *a*, *b*), VOSS et LOEWE (1928), BOETERS (1931), BOURG (1931, *a*), CZYZAK et PROCHOROW (1931), MOORE et PRICE (1931), NEUMANN (1931), BÜTCHER (1932), GOSTIMIROVIC (1932), HERLANT (1932), SMITH et LEONARD (1933-1934). Mais cette excitation, parfois inconstante d'ailleurs, serait généralement de faible intensité.

Il n'en est pas de même chez les Oiseaux, où une maturation rapide et complète et un développement considérable des tubes séminaux ont pu être obtenus chez les sujets impubères (SCHOCKAERT, 1931, *a*, *b*, ARON et BENOIT, 1934, BENOIT et ARON, 1934, *a*, chez le Canard; DOMM, 1931, DOMM et VAN DYKE, 1932-33, SCHOCKAERT, 1932, REISS, PICK et WINTER, 1933, LÉONARD, 1933, chez le Poulet; RIDDLE, 1930, RIDDLE et ses collaborateurs, 1928-31, chez le Pigeon). Mais dans toutes ces expériences, c'est une hormone hypophysaire qui a agi (soit par implantation

chez les Mammifères que la réaction du tube, si elle existe vraiment, est inconstante ou tout au moins négligeable à côté de l'hypertrophie constante et importante de la glande interstitielle. Les phénomènes observés ne peuvent donc s'expliquer en dernière analyse que par une influence élective de la gonado-stimuline sur les cellules interstitielles du testicule. Celles-ci répondraient à cette stimulation par une augmentation de volume et parfois de nombre et par un hyperfonctionnement qui causerait le développement prématuré des caractères sexuels secondaires. Cette explication paraît d'autant plus justifiée qu'elle correspond étroitement à la conclusion qui s'est dégagée de l'étude des animaux à cycles sexuels présentant une dissociation tubulo-diastrématique et qu'elle apparaît, en somme, comme la reproduction expérimentale de ce mécanisme de stimulation interstitielle dont l'observation nous avait démontré la réalité (1). Et nous pouvons faire, à propos des expériences d'adminis-

de l'organe, soit par injection d'un extrait). Ni l'urine de gestation, ni le placenta ne sont capables d'influencer la lignée séminale des Oiseaux (REISS, PICK et WINTER, LEONARD chez le Poulet; SCHOCKAERT, ARON et BENOIT chez le Canard; RIDDLE chez le Pigeon). ARON et BENOIT se sont demandés si cette différence d'action entre l'hormone hypophysaire et le principe contenu dans l'urine de gestation ou le placenta ne pourrait s'expliquer par la différence de leur teneur en hormone excitant la thyroïde. La thyroïdostimuline, en effet, est un constituant normal de la sécrétion préhypophysaire endocrine, alors qu'elle n'existe qu'à l'état de faibles traces dans le placenta ou l'urine de gestation qui la contiennent à un haut degré de dilution au même titre que les hormones des autres glandes endocrines. Effectivement ARON et BENOIT constatèrent que l'administration exclusive de thyroxine ou de thyroïde fraîche était capable de stimuler le testicule du Canard imputèbre et de lui faire produire des spermatozoïdes. D'autre part, la thyroïdectomie diminue fortement l'activité spermatogénétique, chez le Coq et le Canard (BENOIT et ARON).

(1) Nous avons alors reconnu l'existence d'un autre mécanisme, dirigeant exclusivement l'activité du tube séminal. La stimulation de la spermatogenèse des Oiseaux dont nous avons parlé plus haut (voir la note précédente) correspond peut-être à ce deuxième mécanisme. Les premières expériences de SCHOCKAERT (1931, *a*, *b*) sur le Canard étaient favorables à cette idée. Cet auteur, en effet, notait, à côté de la stimulation séminale, une absence de réaction des cellules interstitielles et des caractères sexuels secondaires. Mais ses recherches sur le Poulet (1932), de même que celles de DOMM (1931), de DOMM et VAN DYKE (1932) chez la même espèce mentionnent d'autres résultats. Chez le Poulet, en effet, l'administration de préhypophyse entraînerait le développement des tubes séminifères et aussi celui des caractères sexuels (crête, canal déférent, chant) tandis que les cellules interstitielles resteraient inchangées, selon DOMM. Quant à SCHOCKAERT, il ne reconnaît pas leur existence chez le Poulet. Je rappellerai, à propos de cette affirmation inexacte, que l'étude des cellules interstitielles présente chez les Oiseaux certaines difficultés techniques dont la méconnaissance a conduit maints auteurs à commettre des erreurs d'interprétation. Aussi convient-il de faire des réserves quant à cette absence de réponse du tissu interstitiel aux extraits hypophysaires que mentionnent les auteurs précités. En tout état de cause, les résultats actuelle-

tration de « gonadostimuline », la même remarque que lors de l'étude des animaux cycliques, relativement aux cellules de Sertoli. Ces éléments suivent la destinée des tubes sexuels et ne paraissent aucunement intervenir dans le développement expérimental des caractères sexuels. Il semble donc bien, une deuxième fois, que les cellules de Leydig interviennent seules dans le conditionnement des caractères sexuels secondaires.

Remarque. — L'action gonadostimulante de la préhypophyse sur les cellules de Leydig et celle, moins connue, de la même glande sur le tube sexuel mettent en valeur l'importance considérable de la préhypophyse dans la sexualité. Cette importance ne saurait être sous-estimée et certaines observations récentes semblent même lui donner un relief tout particulier. Je fais ici allusion au contrôle hypophysaire qui paraît s'exercer *directement* sur certains caractères sexuels secondaires des Vertébrés. GUYÉNOT, MOSKOWSKA et PONSE (1932) ont montré ce fait pour les excroissances nuptiales du Bombinator, et RIDDLE et DYKSHORN (1932) pour la sécrétion du jabot du Pigeon. Dans ces deux cas, l'administration d'extrait préhypophysaire détermine le développement complet des caractères précités, après castration, donc *en l'absence totale des gonades*. GUYÉNOT, PONSE et WIETRZYKOWSKA (1932) ont également obtenu une certaine masculinisation de Cobayes femelles castrées par l'injection du même extrait. Ces observations sont très remarquables et d'une grande portée biologique, en ce qu'elles montrent que le relai de la gonade peut être, dans certains cas, impunément sauté. Il convient, à ce propos, de rappeler que les caractères sexuels de certains Inférieurs sont indépendants des gonades et dépendent, directement comme elles, d'une cause commune extérieure à la sphère génitale et encore inconnue (Cas des Lombriciens, AVEL, 1927-29), et qu'on n'a pas observé, chez ces Inférieurs, de glande interstitielle génitale. Il est possible que nous saisissons ainsi différentes étapes d'un processus phylogénétique important. Au bas de la série animale, un facteur X, encore à déterminer, dirigerait simultanément gonades et caractères sexuels. Puis un perfectionnement

ment publiés chez les Oiseaux ne reproduisent pas encore ce mécanisme de stimulation élective et exclusive du tube sexuel que nous avons observé chez les animaux à activité sexuelle périodique. Il est à souhaiter que des recherches nouvelles permettent de réussir la reproduction expérimentale de ce phénomène.

s'instituerait avec l'apparition, chez les êtres plus élevés en organisation, de l'hypophyse, des glandes endocrines génitales et de leur subordination à celle-là de ces dernières, qui prendraient à leur compte le contrôle direct des caractères sexuels secondaires. En nous montrant que cette fonction de relai de la glande de Leydig n'a pas, à divers degrés de l'échelle des Vertébrés, une valeur absolue, on peut se demander si les cas du Bombinator, du Pigeon et du Cobaye ne nous indiquent pas que l'hypophyse a pu jouer, au cours de l'évolution, un rôle prépondérant et parfois exclusif dans le conditionnement des caractères sexuels secondaires.

3° EUNUCHOÏDISME NATUREL ET EXPÉRIMENTAL, AVEC CONSERVATION DE TUBES SEXUELS MURS.

S'il est vrai que l'activité des cellules de Leydig relève d'un mécanisme spécifique, il doit être possible d'observer ou de réaliser des cas dans lesquels ce mécanisme seul sera déficient et qui se caractériseront par une hypoplasie ou une absence de la glande interstitielle, coexistant avec la conservation des tubes séminaux, ou tout au moins des éléments sertoliens normaux.

a) *Eunuchoïdes naturels.*

La littérature biologique relate en effet quelques observations de ce genre chez des *eunuchoïdes naturels* (1). LIPSCHÜTZ, BORMANN et WAGNER (1922), WAGNER (1922), LIPSCHÜTZ et WAGNER (1922), WAGNER et LOEPER (1923) nous font connaître plusieurs Lapins eunuchoïdes, c'est-à-dire pourvus de caractères sexuels restés infantiles et dont les testicules contenaient des tubes sexuels à spermatogenèse normale, mais des cellules interstitielles nettement hypoplasées. Les faibles dimensions de ces dernières témoignaient d'un dysfonctionnement manifeste. Les auteurs considèrent avec raison que ce phénomène doit être la cause de l'hypodéveloppement des caractères sexuels. COURRIER (1926) publia un cas aussi démon-

(1) Nombreux sont les cas publiés d'eunuchoïdisme où le testicule dans son entier est hypoplasé, et où les tubes sexuels sont à un état infantile. Nous ne citons pas des observations de ce genre, car nous ne nous intéressons ici qu'à celles qui relatent une *dissociation tubulo-diastématique*.

trafit d'eunuchoidisme chez la Chauve-Souris : « L'évolution spermatogénétique de cette Chauve-Souris avait été normale, la spermatogénèse était terminée, les tubes renfermaient de nombreux spermatozoïdes et par endroits quelques spermatides achevant leur métamorphose. Les caractères sexuels n'étaient pas développés; épидидyme, vésicule séminale, prostate ne présentaient aucun signe d'activité glandulaire... La glande interstitielle était constituée, non pas, comme c'est la règle à cette époque, par de gros éléments à cytoplasme abondant, riches en enclaves lipoïdes, mais par des cellules dont la plus grande partie était de dimension réduite, avec de très petits noyaux, entourés d'un mince liséré cytoplasmique... »

Quelle peut-être la cause de cette hypoplasie spécifique de la glande de Leydig ? Les expériences déjà citées de STEINACH et KUN, qui réussirent à réveiller, par des injections d'extraits hypophysaires ou d'urine de gestation, la glande interstitielle de Rats eunuchoides, et toutes celles, d'ailleurs, qui stimulent par les mêmes procédés les cellules interstitielles des animaux impubères ou celles des sujets au repos hibernant, nous ont conduit à penser que la gonadostimuline préhypophysaire devait être le principe moteur normal de la glande interstitielle. Il est vraisemblable que la préhypophyse des sujets eunuchoides étudiés devait présenter de ce point de vue un *dysfonctionnement*. Les expériences de MOORE et SAMUELS, dont nous allons parler dans un instant, appuient fortement cette opinion.

b) Eunuchoides expérimentaux.

L'étude de sujets eunuchoides naturels devait se compléter par la production d'*eunuchoides expérimentaux*. La grande sensibilité des gonades à la carence en vitamines fut utilisée à cette fin. MOORE et SAMUELS (1931) soumettent des Rats à une inanition partielle ou à un régime alimentaire déficient en vitamine B. Les sujets prennent, au bout de quelque temps, des caractères de castrats : la prostate et les vésicules séminales deviennent atrophiques, et témoignent d'une disparition du conditionnement testiculaire. Les testicules contiennent cependant des tubes sexuels parfaitement normaux, en pleine spermatogénèse. Mais les cellules interstitielles sont fortement hypoplasées : leur cytoplasme est très réduit et leur noyau est atypique. Des injections d'extrait préhypophysaire peuvent rétablir en 10 jours les conditions normales et les caractères sexuels

reprennent leur développement habituel. Les auteurs admettent que le mauvais état de nutrition des sujets a affecté l'hypophyse, qui a sécrété moins d'hormone stimulant la production d'hormone sexuelle par les cellules interstitielles, et que l'administration d'extraits préhypophysaires, en comblant la déficience, a rétabli l'équilibre.

BOUIN et BUCHHEIM (1933) ont obtenu les mêmes résultats d'eunuchoidisme expérimental au moyen de l'avitaminose A. 20 Rats blancs jeunes et adultes sont soumis pendant 3 à 12 semaines à un régime carencé en vitamine A liposoluble. Ce régime affecte chez tous les sujets les caractères sexuels internes (vésicules séminales et prostate) qui involuent autant que chez les castrats. En ce qui concerne les testicules, les tubes séminifères présentent chez quelques sujets une atrophie assez avancée. Chez d'autres, ils sont absolument normaux, tant par leur structure que par leur volume. Quant aux cellules interstitielles, elles sont chez tous les sujets fortement hypoplasées. Pourvues d'un cytoplasme très réduit, exempt d'enclaves sécrétoire, et d'un noyau condensé, elles ressemblent plus à des lymphocytes qu'à des éléments glandulaires, dont elles ont perdu les attributs cytologiques. Les auteurs font justement ressortir que les cellules interstitielles actives ne sont aucunement indispensables pour la nutrition des tubes séminaux (qui contiennent de nombreuses enclaves graisseuses, alors que le tissu interstitiel en est dépourvu), mais qu'à leur état d'hypofonctionnement correspond la cessation de la sécrétion hormonique testiculaire. Les cellules de Leydig sont donc bien, non pas les éléments trophiques des tubes, mais les éléments endocrines du testicule. BOUIN et BUCHHEIM attirent, en outre, l'attention sur la résistance relative de l'épithélium séminal à la déficience alimentaire en vitamine A. Le métabolisme du tube séminal leur paraît être, comme chez les Inférieurs, un processus qui jouirait d'une certaine autonomie (1).

Avant d'expérimenter l'avitaminose A, BUCHHEIM (1932, a, b) avait utilisé le *mazout* et d'autres *hydrocarbures*, l'*iode*, et réussi

(1) Cette remarque est en parfait accord avec les observations suivantes de COURRIER et RAYNAUD (1932), et de COSTE (1934). De jeunes Rats, recevant une nourriture dépourvue de lysine, acide aminé indispensable à la croissance, voient leur croissance somatique arrêtée, cependant que, dans le testicule, la lignée séminale mûrit et se développe normalement. Il y a donc bien une certaine indépendance entre le soma et le germen du point de vue du métabolisme et de la nutrition de leurs éléments.

par ces procédés à léser électivement la glande interstitielle et à obtenir une atrophie des caractères sexuels internes. A la lumière des recherches sur l'avitaminose A qu'il fit ensuite avec le professeur P. BOUIN et de celles précitées de MOORE et SAMUELS, il semble bien que des procédés variés puissent affecter les cellules de Leydig et que *diverses intoxications*, de même que *différentes déficiences alimentaires* soient susceptibles d'entraver leur fonctionnement. Cette action est-elle directe ou indirecte ? Dans les expériences de MOORE et SAMUELS l'action paraît être indirecte et causée par une déficience hypophysaire due à la carence alimentaire.

Je ne veux point clore cette question de l'avitaminose sans parler des recherches de KOUDRJACHEFF (1931). Cet auteur soumet des Rats au régime d'OSBORNE et MENDEL exempt de vitamine E. Ce régime entraîne la stérilité, par dégénérescence complète de la lignée séminale, et l'atrophie de la prostate et des vésicules séminales. Quant aux cellules interstitielles, elles resteraient intactes. En outre, la réalimentation avec de la vitamine E ne réussirait à réparer ni l'atrophie des tubes, ni celle des caractères. L'auteur, éliminant de la discussion les cellules séminales comme source possible de l'hormone sexuelle, en arrive à émettre l'opinion que peut-être les cellules de Sertoli sécrèteraient l'hormone. Cette conclusion, dit-il lui-même, n'est pas certaine, mais seulement vraisemblable. On notera qu'elle est en désaccord avec celle qui s'est dégagée des précédentes expériences. Les recherches de l'auteur russe diffèrent en outre de celles qu'a effectuées JUHASZ-SCHÄFFER (1931) également sur des Rats en avitaminose E. Cet auteur confirme les résultats des expériences de EVANS et BISHOP (1923) relatives au facteur E et dans lesquelles la carence en ce facteur entraîne la stérilité par dégénérescence séminale. JUHASZ-SCHÄFFER ajoute que les cellules interstitielles *et les caractères sexuels* restent inchangés. On voit qu'il y a relativement à ces derniers une contradiction nette avec les résultats de KOUDRJACHEFF. Des recherches nouvelles sur l'avitaminose E s'avèrent donc nécessaire pour la lever et pour établir quel est exactement dans cette carence le comportement des cellules de Sertoli, des cellules interstitielles et des caractères sexuels secondaires.

BOUIN et ANCEL (1927) ont pu réaliser l'eunuchoïdisme expérimental au moyen des *rayons X*. La différente radiosensibilité des divers éléments testiculaires et la résistance plus grande du syncytium sertolien ont permis à ces auteurs d'obtenir, chez le jeune Cobaye,

par une administration suffisante de rayons, la destruction des cellules séminales et celle, plus ou moins complète, et totale dans un cas, des cellules de Leydig. Dans ces cas d'aplasie partielle ou totale de la glande interstitielle, le conditionnement des caractères sexuels était très insuffisant ou même absent. Le syncytium sertolien, qui s'est seul développé pendant les quelques mois qui suivirent l'opération, s'est donc montré totalement incapable d'élaborer l'hormone sexuelle.

Le procédé de *castration partielle* permet parfois de réaliser l'eunuchisme expérimental. Des expériences de castration, chez le Coq, dans lesquelles j'avais cru enlever la totalité du parenchyme testiculaire, m'ont permis d'obtenir trois sujets eunuchoides (BENOIT, 1929) (1), dont la crête était involuée au maximum (c'est-à-dire inconditionnée), et qui portaient, à l'autopsie, des nodules testiculaires de régénération d'un poids nettement supérieur (de 230 à 725 mgr.) à celui de nodules (de 26 à 100 mgr.) endocrinement actifs d'autres sujets expérimentés. Mais chez ces derniers les nodules actifs contenaient tous des cellules de Leydig normales et nombreuses. Les nodules des trois sujets eunuchoides au contraire renfermaient, entre des tubes stériles mais possédant un syncytium sertolien très développé et en activité sécrétoire normale, un tissu conjonctif pratiquement dépourvu de cellules interstitielles glandulaires. En quelques points très limités des nodules existaient de très rares cellules de Leydig (2). Partout ailleurs, elles faisaient entièrement

(1) J'ai réalisé depuis lors d'autres cas, plus démonstratifs encore que ceux-ci par la masse plus considérable des nodules trouvés à l'autopsie et par la présence dans quelques-uns d'une lignée séminale complète. Ces cas feront l'objet d'une publication prochaine.

(2) Quelques-unes de ces cellules étaient en train de naître de cellules de Sertoli qui, faisant hernie vers le tissu conjonctif, y devenant libres et s'enrichissant en chondriome, reproduisaient le processus observé chez l'embryon. On peut considérer que cette *néogenèse interstitielle* se produisant dans des cas d'insuffisance numérique notable des cellules de Leydig normales prend la signification d'une *hyperplasie compensatrice*, qui tend à augmenter la quantité déficiente de glande interstitielle, phénomène analogue à celui qu'ont observé BOUIN et ANCEL (1903) chez des Porcs cryptorchides unilatéraux. J'ai rappelé plus haut que l'ablation précoce d'un testicule chez de tels sujets déterminait, dans le testicule restant, un doublement de volume de la glande interstitielle, et d'elle seule. On peut encore rapprocher ce phénomène de l'hypertrophie cellulaire qu'ARON (1926) a décrite dans des nodules testiculaires de Grenouilles incomplètement castrées. Dans tous ces cas, la glande interstitielle, diminuée quantitativement par une ablation plus ou moins considérable du parenchyme testiculaire tend, par néogenèse aux dépens de cellules de Sertoli, par hyperplasie ou par hypertrophie de ses éléments, à rétablir son quantum normal.

défaut. Cette *hypoplasie prononcée de la glande de Leydig* est sans aucun doute la cause de l'absence de conditionnement hormonal des caractères sexuels secondaires.

Je veux, à ce propos, mentionner les travaux de YOCOM et FLYNN (1927), GREENWOOD et CREW (1927), qui ont étudié des *Coqs eunuchoïdes naturels*, présentant des caractères sexuels de castrats et des testicules plus ou moins atrophiés, pourvus de rares éléments séminaux. Bien que les deux premiers auteurs ne fassent point mention des cellules interstitielles, ils concluent néanmoins que l'absence de fonctionnement endocrinien est due à la déficience spermatique. GREENWOOD et CREW, en revanche, notent l'absence de « cellules lutéiniques », mais leur conclusion n'en est pas moins surprenante : ils attribuent, sans plus, la déficience endocrinienne à l'insuffisance séminale. A la lumière des observations variées et concordantes que le lecteur a successivement rencontrées au cours des pages précédentes, il apparaît, au contraire, que la déficience hormonale devait résulter, dans ces cas, de l'hypoplasie interstitielle que mentionnent eux-mêmes les deux auteurs précités.

Dans ses expériences de *transplantation testiculaire* chez les *Mammifères*, SAND (1933) a observé, à côté de greffons presque entièrement formés de cellules interstitielles et endocrinement actifs, d'autres greffons pourvus d'éléments séminaux et sertoliens, mais privés de cellules de Leydig. De tels greffons n'exerçaient aucune action hormonale sur les caractères sexuels.

On peut encore faire rentrer dans l'eunuchoïdisme expérimental les résultats de certaines expériences de greffe testiculaire faites par M. ARON chez le *Triton*. Nous avons dit plus haut ce qui caractérisait cette espèce : les cellules interstitielles vraies manquent chez le *Triton*, et sont physiologiquement remplacées par des éléments glandulaires endocrines nés de la transformation des cellules de Sertoli des cystes vidés de leurs spermatozoïdes. Dans des recherches publiées en 1928 et 1929, l'auteur castra des *Tritons* mâles au printemps et il leur greffa immédiatement les lobules où se déroule la spermatogenèse. Dans certaines conditions, des cystes à spermies se vident et deviennent des formations endocrines qui détermineront le développement des caractères sexuels secondaires. Dans d'autres cas, qui seuls nous intéressent ici, les greffons restent clos et les gamètes ne peuvent être évacués. Les cellules de Sertoli se transforment alors, non en éléments endocrines, mais en cellules

phagocytaires qui détruisent les spermies emprisonnées. Dans ces conditions nouvelles, aucun conditionnement testiculaire ne s'établira. Les greffons, volumineux, porteurs d'une spermatogenèse en pleine évolution, de cellules de Sertoli normales et de cellules de Sertoli métaplasées en phagocytes, seront incapables d'influencer les caractères sexuels secondaires. Les éléments endocrines habituels font en effet défaut. On ne saurait démontrer avec plus de rigueur que « ni les cellules de la lignée séminale, ni les cellules de Sertoli en fonctionnement normal ne sauraient exercer la moindre influence sur l'organisme... On a le droit d'affirmer, ajoute l'auteur, que la genèse du tissu glandulaire est la condition du développement des caractères sexuels secondaires et que ceux-ci ne sont pas influencés par les autres éléments du testicule ».

L'étude des cas d'eunuchoidisme chez lesquels, notamment, les éléments sertoliens normaux et actifs des tubes sont intégralement conservés nous montre donc, chez différentes classes des Vertébrés, que l'*hypodéveloppement* ou l'*absence du tissu interstitiel glandulaire* doivent être considérés comme les seuls phénomènes *responsables du non-conditionnement des caractères sexuels secondaires*. Cette constatation est un argument *crucial* en faveur de la théorie de BOUIN et ANCEL.

4° PRÉSENCE EXCLUSIVE, DANS DES FRAGMENTS TESTICULAIRES HORMONIQUEMENT ACTIFS, DES CELLULES DE LEYDIG.

Il nous reste à considérer des cas où la conservation exclusive dans le parenchyme testiculaire des cellules de Leydig a coexisté avec le maintien des caractères sexuels secondaires.

Des traumatismes variés, infligés au testicule, peuvent aboutir à une dissociation tubulo-diastrématique par disparition des tubes sexuels. Ce résultat a été partiellement obtenu par STEINACH (1916), SAND (1918), dans des expériences de *greffe testiculaire* et par LIPSCHÜTZ (1925) et BUCHHEIM (1931), dans des expériences de *castration partielle*. Ces auteurs observèrent, dans certains cas, la dégénérescence presque totale des tubes séminifères, l'hypertrophie des cellules interstitielles et le maintien des caractères sexuels secondaires. Il s'agit là d'une augmentation réelle du volume des éléments de Leydig, associée à une hyperplasie mitotique. Ces phénomènes

traduisent vraisemblablement le processus compensateur par lequel les cellules de Leydig tendent à combler le déficit créé par l'opération. Mais, quelque intérêt que présentent ces observations, elles ne réalisent pas encore l'expérience cruciale cherchée, attendu que des vestiges des tubes subsistaient encore. E. ARON (1929-31) apporta le premier l'observation irrécusable de fragments testiculaires constitués exclusivement par de la glande interstitielle. Cet auteur pratique chez le Cobaye une *ischémie* prononcée du testicule, par ligature du tronc vasculaire principal se rendant à l'organe. Cette ischémie entraîne la disparition totale de la majeure partie du testicule. Seule reste faiblement irriguée une mince région périphérique, au niveau de laquelle, dans plusieurs cas, les tubes sexuels ont disparu sans laisser aucun vestige. Les reliquats testiculaires, coupés en série, ne renferment plus trace de cellules séminales ou sertoliennes et sont exclusivement constitués par des cellules de Leydig, volumineuses et en pleine activité sécrétoire. Quant aux caractères sexuels secondaires, ils sont hormoniquement conditionnés. Sans doute, au bout de plusieurs mois, les massifs d'interstitielle pure commencent-ils eux aussi à dégénérer, mais concurremment les caractères sexuels s'atrophient. Cette expérience, très pure, ne peut s'expliquer, en toute rigueur, que si l'on reconnaît aux cellules de Leydig le pouvoir d'élaborer, à elles seules, l'hormone sexuelle. Et la régression lente des caractères qui accompagne la disparition progressive de ces éléments confirme bien la réalité de leur fonction endocrine.

La *greffe testiculaire* a procuré à ROMEIS (1933) un résultat analogue. Un Chat de 1 an, castré en 1925, fut immédiatement greffé d'un fragment de 0 gr. 21 d'un de ses testicules. Les caractères sexuels disparurent pendant une année. Puis le pénis devint plus rigide, les épines pénienues se développèrent. 5 à 6 ans après la greffe, l'instinct sexuel et la *potentia cœundi* étaient manifestes. L'agressivité du sujet, l'odeur désagréable qui se dégageait de son urètre engagèrent ROMEIS à lui enlever son greffon. Il pesait 0 gr. 429, et l'examen histologique complet y révéla une glande de Leydig massive. L'auteur n'y retrouva, dans toute la série des coupes, qu'un cordon de cellules rappelant des spermatogonies et quelques lacunes du « rete », vestiges manifestement trop minimes pour entrer en ligne de compte dans la discussion histophysiologique. Ajoutons que les caractères sexuels disparurent après l'ablation du greffon. Ce dernier était donc bien actif. Et ROMEIS qui, jusqu'à ce jour,

était resté adversaire de la théorie de l'interstitielle, n'hésita pas à interpréter son résultat selon la théorie de BOUIN et ANCEL, et à conclure que ce sont bien les cellules interstitielles qui élaborent l'hormone sexuelle.

SAND, dans son beau livre, fort documenté, sur la physiologie du testicule (1933) communique les résultats suivants, analogues aux précédents, de nouvelles expériences non encore publiées de STEINACH. Le sexuologue viennois injecte à de jeunes Rats castrés un *broyat de testicule mûr*, ou bien il pratique l'*autotransplantation testiculaire* par la méthode à deux temps (1). Dans les deux cas, il obtient le développement et la conservation de tous les caractères sexuels secondaires. Dans les deux cas également le tissu testiculaire ne renferme plus (ceci après quelques semaines dans le premier, et après 15 mois dans le second cas) qu'une *glande interstitielle pure*. Toute trace de cellules séminales ou de cellules de Sertoli a disparu. Et comme l'ablation de ce tissu entraîne la disparition des caractères sexuels, STEINACH considère avec raison ses expériences comme absolument démonstratives du rôle endocrine des cellules de Leydig.

Ces recherches de E. ARON, ROMEIS et STEINACH apportent, semble-t-il, la démonstration *cruciale* et définitive que les cellules interstitielles sont capables, à elles seules, d'élaborer l'hormone qui conditionne le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. Les cellules de Leydig sont donc bien, selon la théorie de BOUIN et ANCEL, les *éléments endocrines du testicule*.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE IV

Ayant montré, dans le chapitre III, que *les cellules séminales ne représentent pas la source de l'hormone sexuelle*, puisqu'elles peuvent être supprimées sans que l'élaboration de cette dernière cesse de s'accomplir, nous avons envisagé, dans le chapitre IV, la question de *savoir si cette hormone est produite par les cellules de Sertoli, ou par les cellules de Leydig*.

Des observations et des expériences faites chez des Vertébrés

(1) Dans un premier temps il déplace le testicule sans supprimer ses connexions vasculaires. Lorsque le testicule transplanté a « pris », STEINACH le libère, dans un deuxième temps, de ses connexions premières.

qui présentent des *cycles sexuels dissociés* au cours de l'année nous ont révélé, d'une part, une étroite et constante dépendance entre le cycle de l'activité des cellules de Leydig et celui du fonctionnement des caractères sexuels secondaires et, d'autre part, une absence de relations chronologiques entre le couplage de ces deux cycles et le cycle de l'activité du tube séminifère. Et en même temps que ces faits nous suggéraient une intervention directe et exclusive de la glande interstitielle dans le conditionnement des caractères sexuels, ils nous révélaient l'existence de *deux mécanismes distincts dirigeant l'évolution du tube sexuel, d'une part, de la glande interstitielle, d'autre part.*

Les *injections de gonadostimuline*, contenue dans les extraits hypophysaires et placentaires et dans l'urine de femme enceinte, ont fortement appuyé cette conception, et il nous est apparu comme très vraisemblable que la gonadostimuline préhypophysaire contrôlait normalement le fonctionnement de la glande interstitielle testiculaire. Pour la question qui nous occupe, les expériences rapportées montrent qu'on peut, au moyen de cette gonadostimuline, déterminer électivement le conditionnement des caractères sexuels réactionnels, par l'intermédiaire des cellules de Leydig.

Inversement, un *hypodéveloppement spontané de ces dernières* (vraisemblablement causé, en réalité, par une déficience hypophysaire) ou provoquée par certains procédés expérimentaux a pour conséquence l'absence du développement des caractères sexuels, c'est-à-dire l'*eunuchoidisme*, toutes choses restant égales du côté des tubes séminifères.

Nous avons, pour finir, considéré des *expériences* supprimant totalement les tubes sexuels et ne laissant subsister que la glande interstitielle. Dans ces expériences, le conditionnement des caractères sexuels secondaires s'est rigoureusement maintenu.

En définitive, puisque d'une part, l'absence totale ou l'hypo-fonctionnement des cellules de Leydig a pour conséquence inéluctable la privation d'hormone sexuelle et puisque, d'autre part, leur présence exclusive maintient la production de cette dernière, nous sommes en droit de considérer que les deux derniers groupes d'expériences relatées constituent les *deux démonstrations cruciales du rôle endocrine des cellules interstitielles glandulaires* et de confirmer ainsi pleinement la théorie de BOUIN et ANCEL.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A la lumière de cette conclusion de notre étude histophysiologique, les *données histologiques et histogénétiques* que nous avons préalablement exposées prennent maintenant leur pleine signification et nous permettent de nous faire de la morphogenèse et de la physiogenèse testiculaires la conception synoptique suivante :

Au cours du développement embryonnaire et de l'évolution ultérieure de la glande génitale mâle apparaissent des *différenciations morphologiques et fonctionnelles* qui séparent les trois constituants essentiels du testicule en *trois catégories cellulaires distinctes* (1) : 1° La *lignée séminale* forme les cellules reproductrices de l'individu et elle ne serait, du point de vue de l'ontogenèse, que le dernier chaînon de la « lignée germinale » qui se ségrégerait très probablement dès les premiers stades du développement embryonnaire. Les cellules séminales ne proviendraient donc que d'éléments de nature « germinale ». Aucune observation certaine ne permet d'ailleurs de leur attribuer, chez l'adulte et dans les circonstances expérimentales les plus variées, une origine somatique; 2° *Les cellules de Sertoli* et 3° *Les cellules de Leydig* sont, chez les Gallinacés, et vraisemblablement aussi chez les Mammifères et les autres classes de Vertébrés, des cellules-sœurs, originaires de la même souche cellulaire, c'est-à-dire des petites cellules végétatives des cordons sexuels, ou des mêmes éléments avant leur groupement en cordons. Les cellules de Leydig ne seraient donc pas des cellules conjonctives banales. Leur parenté

(1) Il est intéressant de noter que les cellules interstitielles glandulaires, éléments constants du testicule chez les espèces où cet organe est doué de fonction hormonique, n'ont pu jusqu'à présent être retrouvées, ainsi que le fait remarquer SAND (1933) chez les Invertébrés tels que les Insectes ou les Vers, dont on sait, par les résultats négatifs de la castration, que leurs gonades n'élaborent point d'hormones sexuelles.

avec les éléments sertoliens s'avère, dans la classe des Oiseaux, non seulement chez l'embryon, mais aussi chez l'adulte, à l'occasion de certains traumatismes testiculaires. Mais dans ce cas, la transformation de la cellule de Sertoli en cellule interstitielle glandulaire s'accompagne de la perte des caractères sertoliens et de l'acquisition des attributs sécrétoires des éléments de Leydig. Par conséquent, bien que les cellules de Sertoli, parvenues à maturité, restent encore capables de se transformer en cellules interstitielles, ces deux catégories cellulaires n'en paraissent pas moins constituer des « lignées » distinctes du point de vue de leur comportement. De fait, elles assument dans le testicule des rôles différents. Les *cellules de Sertoli* joueront vis-à-vis des éléments séminaux le rôle d'un *terrain somatique trophique* qui permettra l'évolution et assurera la nutrition de ces éléments qu'il héberge. Quant aux *cellules interstitielles*, douées de caractères glandulaires manifestes et des attributs histologiques de cellules endocrines, elles se consacreront à l'*élaboration de l'hormone testiculaire* qui conditionnera le *développement et le fonctionnement des caractères sexuels secondaires, indispensables à la vie sexuelle et à l'accomplissement, dans tous ses détails, de la fonction de génération.*

Parvenus au terme de notre étude sur l'histophysiologie testiculaire, il n'est pas sans intérêt de jeter un rapide coup d'œil historique sur la « théorie de l'interstitielle » de BOUIN et ANCEL. Ces deux biologistes, on s'en souvient, ont émis leur théorie dès 1903, à la suite d'expériences de vasoligature et d'observations sur des testicules ectopiques naturels, qui leur permirent d'emblée de refuser aux cellules séminales la faculté de sécréter l'hormone. Ayant observé, d'autre part, que l'ablation précoce d'un testicule chez des sujets cryptorchides entraînait parfois une hypertrophie du testicule restant, ils attribuèrent à ce phénomène la valeur d'une réaction de compensation au déficit causé par l'ablation d'un testicule. Et comme cette hypertrophie « compensatrice » affectait seulement la glande interstitielle, à l'exclusion des cellules de Sertoli, ils la considérèrent comme indicatrice du rôle que cette glande de Leydig devait seule jouer dans l'action endocrinienne exercée sur l'organisme par la glande génitale. Les travaux de BOUIN et ANCEL furent bientôt repris et complétés par de nombreux auteurs, et leur théorie fut générale-

ment confirmée par les biologistes (TANDLER et GROSS, STEINACH, BIEDL, SAND, LIPSCHÜTZ, etc...). La situation changea à partir de 1920, année de la publication du retentissant article de STEINACH sur le « rajeunissement ». Cette explication du rajeunissement par la stimulation, due à la vasoligature de la glande de Leydig (appelée par STEINACH « glande de la puberté ») déclencha des polémiques passionnées sur les divers aspects du problème envisagé et en particulier sur la théorie du rôle endocrinien de la glande interstitielle. Cette théorie fut pendant quelques années vivement combattue. On nia successivement dans les diverses classes des Vertébrés l'existence de cellules interstitielles glandulaires, ou bien on refusa de leur attribuer autre chose qu'un rôle trophique, selon l'ancienne théorie de PLATO (1896). On proclama, dans les diverses expériences d'exclusion des cellules séminales, la persistance de ces éléments, et surtout on fit remarquer que dans aucune expérience les cellules de Sertoli n'étaient complètement détruites. De nouveaux travaux virent alors le jour, qui répondirent à ces différentes objections, travaux que nous avons rappelés au cours des pages précédentes. Le lecteur a pu y suivre les étapes successives du raisonnement qui permet, en définitive, d'accorder aux cellules interstitielles de Leydig, et à elles seules, la fonction endocrine testiculaire. La question que nous avons envisagée au début de cet exposé peut donc, à notre avis, recevoir actuellement une réponse précise et exempte d'ambiguïté. Et la théorie « vicariante » de SAND elle-même, qui accepte que la cellule de Sertoli normale peut à l'occasion suppléer la cellule interstitielle, ne paraît plus représenter qu'une étape dans la progression des recherches, étape qui est maintenant dépassée depuis les résultats d'obtention d'une glande interstitielle pure, assurant à elle seule le conditionnement des caractères sexuels secondaires.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ADDISON (W. H. F.) et THORINGTON (J. M.) 1916-17. — *The behaviour of the interstitial cells of the testis towards vital dyes* (Anat. Rec., t. 11, p. 318-319).
- ALBERS-SCHÖNBERG (H. E.) 1903. — *Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus* (Münch. Med. Woch., t. 50, 1859).
- ALLEN (B. M.) 1904. — *The embryonic development of the ovary and testis of the Mammalia* (Amer. J. Anat., t. 3, 86-146).
- ANCEL (P.) et BOUIN (P.) 1907. — *Rayons X et glandes génitales* (Presse méd., n° 29, p. 228).
- 1926. — *Recherches expérimentales sur l'origine des gonocytes dans le testicule des Mammifères* (C. R. Ass. Anat., p. 1-11).
- ARON (E.) 1929. — *Influence de l'ischémie sur l'évolution des éléments du testicule des Mammifères. Transformation des cellules de Sertoli en cellules de type interstitiel* (C. R. S. B., t. 102, p. 1062).
- 1931. — *Recherches expérimentales sur le déterminisme des caractères sexuels mâles chez les Mammifères. Action de l'ischémie sur les éléments du testicule*. (Arch. de Biol., t. 41, p. 438-463).
- ARON (M.) 1922. — *Signification morphologique du tissu glandulaire endocrine du testicule des Urodèles* (C. R. Ac. Sc., t. 174, p. 332).
- 1924. — *Recherches morphologiques et expérimentales sur le déterminisme des caractères sexuels secondaires mâles chez les Urodèles* (Arch. de Biol., t. 34, p. 1-166).
- 1926. — *Recherches morphologiques et expérimentales sur le déterminisme des caractères sexuels secondaires mâles chez les Anoures* (Ibid., t. 36, p. 3-98).
- 1928. — *Greffes testiculaires chez les Tritons. Nouvelle preuve expérimentale du fait que les cellules de la lignée séminale n'exercent aucune action sur les caractères sexuels* (C. R. S. B., t. 98, p. 845).
- 1929. — *Greffes testiculaires chez les Batraciens* (Bull. d'Histol. appl., t. 6, p. 189-204).
- 1932-33. — *L'hormone préhypophysaire excito-sécrétoire des glandes endocrines génitales (gonado-stimuline). Contribution à l'étude his-*

- tophysiologique de l'ovaire et du testicule* (Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol., t. 15, p. 237-423).
- ARON (M.) 1933. — *Injection d'extrait préhypophysaire au fœtus de Cobaye in utero. Action sur les glandes génitales* (C. R. S. B., t. 113, p. 1069).
- ARON (M.) et BENOIT (J.) 1934. — *Sur le conditionnement hormonal du développement testiculaire, chez les Oiseaux. Rôle de la thyroïde* (Ibid., t. 116, p. 218).
- ARON (M.) et KLEIN (M.) 1930. — *Sur la présence dans l'urine humaine d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait préhypophysaire et sur l'interprétation de la réaction du diagnostic de la grossesse* (Ibid., t. 103, p. 702).
- ASCHHEIM (S.) 1926. — *Hormon und Schwangerschaft* (Med. Klin., t. 22, p. 2023-2025).
- ASCHNER (B.) 1912. — *Über die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale* (Arch. f. Gynäkol., t. 97, p. 200-228).
- AVEL (M.) 1927. — *Caractères sexuels secondaires et glandes génitales chez les Lombriciens* (C. R. S. B., t. 96, t. 1143).
- 1929. — *Recherches expérimentales sur les caractères sexuels somatiques des Lombriciens* (Bull. biol. fr. et belg., t. 63, p. 149-318).
- BACQ (Z. M.) et BROUHA (L.) 1932. — *Recherches... II. Le comportement des organes génitaux après énévation sympathique* (Arch. int. physiol., t. 35, p. 250-285).
- BACQ (Z. M.), BROUHA (L.) et DESCLIN (L.) 1931. — *Contribution à l'étude du système nerveux sympathique des organes génitaux chez le Cobaye mâle* (C. R. S. B., t. 108, p. 1169).
- BALFOUR (F. M.) 1878. — *On the structure and development of Vertebrate ovary* (Quart. J. of micr. Sc., t. 18, p. 383-438).
- BASCOM (K. F.) 1923. — *The interstitial cells of the gonads of cattle with special reference to their development and significance* (Amer. J. Anat., t. 31, p. 223-252).
- BATTAGLIA (F.) 1925. — *Die Leydig'schen Zellen und Ciaccio's Lipoid-interstitialzellen* (Virchow's Arch., t. 257, p. 662-674).
- BECKER (J.) et LEHMENSICK (R.) 1933. — *Kastrationsversuche der in Brunst befindlichen männlichen Stichlingen* (Klin. Woch., p. 387-388).
- BENOIT (J.) 1922. — *Sur les cellules interstitielles du testicule du Coq domestique. Évolution et structure* (C. R. S. B., t. 87, p. 1382).
- 1923. — *Sur l'origine des cellules interstitielles dans le testicule du Coq domestique* (C. R. Ac. Sc., t. 177, p. 412).
- 1924. — *Action des rayons X sur le testicule du Coq* (C. R. S. B., t. 90, p. 802).
- 1927. — *Néoformation de cellules interstitielles, d'origine épithéliale cœlomique, dans les glandes sexuelles des Gallinacés adultes* (Ibid., t. 97, p. 273).
- 1929. — *Le déterminisme des caractères sexuels secondaires du Coq domestique* (Arch. Zool. exp. et gén., t. 69, p. 217-499).

- BENOIT (J.) et ARON (M.) 1934 (a). — *Sur le conditionnement hormonal du développement testiculaire chez les Oiseaux. Injection d'extrait préhypophysaire chez le Canard. Remarques sur divers éléments d'interprétation des expériences. Influence de l'âge* (C. R. S. B., t. 116, p. 215).
- 1934 (b). — *Sur le conditionnement hormonal du développement testiculaire, chez les Oiseaux. Résultats de la thyroïdectomie chez le Coq et le Canard* (Ibid., t. 116, p. 221).
- BERBLINGER (W.) 1921. — *Über die Zwischenzellen des Hodens* (Berl. klin. Woch., p. 556).
- BERGONIÉ (J.) et TRIBONDEAU (L.) 1904. — *Action des rayons X sur le testicule du Rat blanc* (C. R. S. B., t. 57, p. 400 et 592).
- 1905 (a). — *Aspermatogenèse expérimentale après une seule exposition aux rayons X* (Ibid., t. 58, p. 282).
- 1905 (b). — *L'aspermatogenèse expérimentale obtenue par les rayons X est-elle définitive ?* (Ibid., t. 58, p. 678).
- BLANC (J.) 1906. — *Action des rayons X sur le testicule* (Thèse Lyon).
- BOCK (K.) 1928. — *Kastration und sekundäre Geschlechtsmerkmale bei Teleostern* (Z. Zool., t. 130, p. 455-468).
- BOETERS (H.) 1931. — *Das Hypophysenvorderlappenhormon (Prolan) und die männliche Keimdrüse. Experimentelle Untersuchungen an Ratten* (Virch. Arch., t. 280, p. 213).
- BORING (A.) et PEARL (R.) 1918. — *Hermaphroditic birds* (J. of exp. Zool., t. 25, p. 1-48).
- BORNHAUPT (T.) 1867. — *Untersuchungen über die Entwicklung des Urogenitalsystems beim Hühnchen* (Inaug. Diss. Riga).
- BORST (M.), DÖDERLEIN (A.) et GOSTIMIROVIC (D.) 1930. — *Weitere Ergebnisse über die Beziehungen zwischen dem Geschlechtshormon des Hypophysenvorderlappens und der männliche Keimdrüse. Das Männchen als das Testobjekt für das Geschlechtshormon des Hypophysenvorderlappens* (Münch. Med. Woch., p. 1536-1539).
- BOUIN (M.) 1901. — *Histogenèse de la glande génitale femelle chez Rana temporaria* (Arch. de Biol., t. 17, p. 201-382).
- BOUIN (P.) et ANCEL (P.) 1903. — *Recherches sur les cellules interstitielles du testicule des Mammifères* (Arch. Zool. exp. et gén., 4^e série, t. 1, p. 437-523).
- 1904 (a). — *Sur la ligature des canaux déférents chez les animaux jeunes* (C. R. S. B., t. 56, p. 84).
- 1904 (b). — *Recherches sur la structure et la signification de la glande interstitielle dans le testicule normal et ectopique du Cheval* (Arch. Zool. exp. et gén., 4^e série, t. 2, p. 141-155).
- 1904 (c). — *Recherches sur la signification physiologique de la glande interstitielle du testicule des Mammifères* (J. de Physiol. et de Pathol. gén., t. 6, p. 1012-1022).
- 1905. — *La glande interstitielle du testicule chez le Cheval* (Arch. de Zool. exp. et gén., t. 3, p. 390-433).

- BOUIN (P.) et ANCEL (P.) 1924. — *Sur le déterminisme des caractères sexuels secondaires mâles chez les Vertébrés* (C. R. Ass. Anat., p. 13-46).
- 1926. — *L'apparition et le maintien des caractères sexuels secondaires et de l'activité génitale ne sont pas conditionnés par les cellules séminales* (Ibid., p. 12-20).
- 1927. — *Quels sont les éléments testiculaires qui élaborent l'hormone sexuelle mâle ?* (Verhandl. d. I en internat., Kongr. f. Sexualforsch., t. 1, p. 48-60).
- BOUIN (P.) et BENOIT (J.) 1930. — *Quels sont dans le testicule les éléments cellulaires qui élaborent l'hormone sexuelle ?* (Proceed. of the sec. internat. Congress f. Sex Research, p. 264-285).
- BOUIN (P.) et BUCHHEIM (V.) 1933. — *Action sur la glande sexuelle mâle et sur les caractères sexuels d'un régime carencé en vitamine A.* (C. R. Ac. Sc., t. 196, p. 1448).
- BOUNOURE (L.) 1925. — *L'origine des gonocytes et l'évolution de la première ébauche génitale chez les Batraciens* (Ann. Sc. Nat. Série Bot., et Zool., t. 8, p. 201-276).
- 1934. — *Recherches sur la lignée germinale chez la Grenouille rousse aux premiers stades du développement* (Ibid., t. 17, p. 69-248).
- BOURG (R.) 1930 (a). — *L'action des injections d'urine de Femme gravide chez le Rat mâle impubère, châtré ou irradié* (C. R. S. B., t. 104, p. 1046).
- 1930 (b). — *Action de l'extrait aqueux de placenta humain sur les tractus génitaux du Rat impubère mâle et femelle* (Ibid., t. 105, p. 466).
- 1931 (a). — *Recherches sur l'histophysiologie de l'ovaire et du testicule et des tractus génitaux du Rat et de la Souris. Folliculine et gravidine* (Arch. Biol., t. 41, p. 246-341).
- 1931 (b). — *Étude des variations cycliques des cellules interstitielles testiculaires du Rat par la méthode des injections combinées de gravidine et de bleu trypan* (C. R. S. B., t. 108, p. 420).
- BRAMBELL (F. W. R.) 1927. — *The development and Morphology of the gonads of the mouse. I. The Morphogenesis of the indifferent gonad and the ovary* (Proc. Roy. Soc., t. 101, series B, p. 391-408).
- BRANCA (A.) et BASSETA (A.) 1907. — *Sur le développement du testicule humain* (Arch. gén. de Chirurgie, t. 1, p. 116-124).
- BRATIANU (S.) 1930. — *Les cellules à fonction colloïdopexique du testicule du Cobaye* (C. R. S. B., t. 103, p. 710).
- BRAUN (M.) 1877. — *Das Urogenitalsystem der einheimischen Reptilien* (Arb. a. d. zool. zoot. Inst. in Würzburg, t. 4, p. 113-228).
- BROUHA (L.) et DESCLIN (L.) 1932. — *A propos de la cryptorchidie expérimentale chez le Cobaye* (C. R. S. B., t. 112, p. 214).
- 1933. — *Influence de la vasectomie sur le testicule du Rat et du Lapin* (Ibid., t. 113, p. 83).
- BROUHA (L.) et SIMONNET (H.) 1929. — *Action de l'urine de Femme gravide sur le tractus génital mâle* (Ibid., t. 101, p. 368).

- BUCHHEIM (V.) 1931. *Phénomènes cytologiques qui se produisent dans les nodules résiduels après résection partielle du testicule chez les Mammifères* (Ibid., t. 108, p. 1208).
- 1932 (a). — *Lésions provoquées dans le testicule des Mammifères par le mazout et les autres hydrocarbures* (Ibid., t. 109, p. 1290).
- 1932 (b). — *Action de l'iode sur le testicule et les caractères sexuels chez les Mammifères* (Ibid., t. 109, p. 1292).
- BÜTCHER (E. O.) 1932. — *The effect of injections of human pregnancy urine and an extract of that urine on the reproduction organs of the immature male Rat* (Anat. Rec., t. 54, abstr. p. 49).
- CANNON (W. B.) 1929. — *The physiology of sympathectomized animals* (Science, t. 69, p. 502).
- CHAMPY (Ch.) 1913. — *Recherches sur la spermatogenèse des Batraciens et les éléments accessoires du testicule* (Arch. Zool. exp. et gén., t. 52, p. 13-303).
- 1933. — *L'action de la chalone de la glande génitale mâle* (C. R. S. B., t. 113, p. 818-823).
- CHAMPY (Ch.) et DEMAY (M.) 1933. — *Étude du mécanisme de l'influence de la chalone ovarienne sur les plumes* (C. R. S. B., t. 112, p. 865).
- COERT (H. J.) 1898. — *Over de ontwikkeling en den bouw van de geslachtsklier bij de Zoogdieren meer in het bijzonder van den Eierstok* (Diss. Inaug. Leiden).
- COLOMBI 1931. — *L'azione del Prolan di Zondek sulle cellule interstiziali del testicolo* (Arch. ital. di Anat. e Istol. patol., t. 2, p. 1-16).
- COSTE (G.) 1934. — *Recherches expérimentales sur le sarcome de Jensen* (Thèse Alger).
- COURRIER (R.) 1921. — *Sur l'existence d'une glande interstitielle dans le testicule des Poissons* (C. R. S. B., t. 85, p. 939).
- 1922 (a). — *Étude préliminaire du déterminisme des caractères sexuels secondaires chez les Poissons* (Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol., t. 2, p. 115-144).
- 1922 (b). — *Sur l'indépendance de la glande séminale et des caractères sexuels secondaires chez les Poissons. Étude expérimentale* (C. R. Ac. Sc., t. 174, p. 70).
- 1926. — *Un cas d'eunuchoïdisme avec spermatogenèse normale chez une Pipistrelle* (C. R. Ass. Anat., t. 21, p. 176-182).
- 1927. — *Étude sur le déterminisme des caractères sexuels secondaires chez quelques Mammifères à activité testiculaire périodique* (Arch. Biol., t. 37, p. 175-336).
- COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.) 1932. — *Modifications génitales chez les animaux à croissance arrêtée par la déficience en lysine* (C. R. S. B., t. 109, p. 881).
- CREW (F. A. E.) 1922. — *A suggestion as to the cause of the aspermatic condition of the imperfectly descended testis* (J. Anat., t. 56, p. 98-106).
- 1926. — *The scrotum : a temperature-regulating mechanism.* (Ver-

- handl. d. I en internat. Kongr. f. Sexualforsch., Berlin, t. 1, p. 72).
- CUNNINGHAM (J. T.) 1927. — *Experiments on artificial cryptorchidism and ligature of the vas deferens in Mammals* (Brit. J. of exp. Biol., t. 4, p. 333-341).
- CUTORE (G.) 1928. — *Modificazioni citologiche nel testicolo in seguito ad iniezioni di sostanze coloranti intra vitam* (Boll. Soc. ital. Biol. sperim., t. 3, p. 588-591).
- CZYŻAK (J.) et PROCHOROW (W.) 1931. — *Der Einfluss der Hypophysenvorderlappenhormone auf den Genitalapparat der männlichen Maus.* (Zentralbl. f. Gyn., p. 1965-1971).
- DANTCHAKOFF (V.) 1933. — *Le devenir du sexe* (Hermann, Paris, 60 p.).
- DOMM (L. V.) 1931. — *Precocious development of sexual characters in the fowl by homeoplastic hypophyseal transplants. I. The male* (Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., t. 29, p. 308-309).
- DOMM (L. V.) et VAN DYKE (H. B.) 1932. — *Precocious developemnt of sexual characters in the fowl by daily injections of hebin. I. The male* (Ibid., t. 30, p. 349-350).
- 1933. — *The precocious development of sexual characters in the fowl by daily injections of hebin.* (Science, t. 77, p. 456-457).
- DUBREUIL (G.) et REGAUD (Cl.) 1907. — *Action des rayons X sur le testicule du Lapin. II. Modification de l'épithélium séminal. État de l'épididyme* (C. R. S. B., t. 63, p. 726).
- ENGLE (E. T.) 1929 (a). — *The effect of daily transplants of the anterior lobe from gonadectomized Rats on immature test animals* (Amer. J. Physiol., t. 88, p. 101-106).
- 1929 (b). — *The response of the male genital system to treatment with urine from pregnant women and from men.* (Anat. Rec., t. 43, p. 187-195).
- ESAKI (S.) 1928. — *Über Kulturen des Hodengewebes der Säugetiere und über die Natur des interstitiellen Hodengewebes und der Zwischenzellen* (Z. f. mikr. anat. Forsch., t. 15, p. 368-404).
- EVANS (H. M.) et BISHOP 1923. — *Existence of a hitherto unknown dietary factor essential for reproduction* (J. Amer. Med. Assoc., t. 81, p. 889-892).
- EVANS (H. M.) et LONG (J. A.) 1921. — *The effect of anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and the oestrus cycle of the Rat.* (Anat. Rec., t. 21, abstr. p. 62-63).
- FÉLIX (W.) et BÜHLER (A.) 1906. — *Die Entwicklung der Keimdrüsen und ihrer Ausführungsgänge* (Hertwig's Handb. vergl. Entwicklungsgesch., t. 3, chap. 2, p. 619-897).
- FELLNER (O. O.) 1932. — *Über die Beeinflussung der sekundären Geschlechtsmerkmale* (Klin. Woch., p. 447-449).
- FELS (E.) 1927. — *Die Sexualhormone im Blute* (Arch. f. Gynäk., t. 130, p. 606-625).
- 1928. — *Die Wirkungen des Schwangerenserums auf den männlichen Genitaltrakt* (Z. f. Geburtsh. u. Gynäk., t. 93, p. 50-65).

- FIRKET (J.) 1914. — *Recherches sur l'organogenèse des glandes sexuelles chez les Oiseaux*. I. (Arch. Biol., t. 29, p. 201-349).
 — 1920 (a). — *Idem*. II. (Ibid., t. 30, p. 395-516).
 — 1920 (b). — *On the origin of germ cells in higher Vertebrates* (Anat. Rec., t. 18, p. 309-316).
- FISCHEL (A.) 1930. — *Über die Entwicklung der Keimdrüsen des Menschen*. (Z. Anat., t. 92, p. 34-72).
- FONCIN (A. R.) 1930. — *Cryptorchidie expérimentale chez le Cobaye impubère. Ses résultats précoces* (C. R. S. B., t. 105, p. 982).
 — 1931 (a). — *Réaction des testicules de jeunes Cobayes impubères en cryptorchidie expérimentale aux injections répétées d'urine de Femme gestante* (Ibid., t. 107, p. 521).
 — 1931 (b). — *Action des injections prolongées d'urine de Femme gestante sur les testicules de Cobayes en cryptorchidie expérimentale* (Ibid., t. 107, p. 1023).
 — 1931 (c). — *Réactions tardives des caractères sexuels secondaires du Cobaye cryptorchide après injections prolongées d'urine de Femme gestante* (Ibid., t. 108, p. 1198).
 — 1933. — *A propos de la cryptorchidie expérimentale chez le Cobaye* (Ibid., t. 112, p. 827).
- GANFINI (C.) 1903. — *Le cellule interstiziali del testicolo negli animali ibernanti* (Boll. Accad. med. Genova, t. 17, p. 279-284).
 — 1915. — *Sullo sviluppo delle cellule interstiziali del testicolo* (Ibid., t. 30, p. 95-106).
- GEIGY (R.) 1928. — *Castration des Mouches par l'exposition de l'œuf aux rayons ultra-violets* (C. R. S. B., t. 98, p. 106).
 — 1931. — *Action de l'ultra-violet sur le pôle germinal dans l'œuf de Drosophila melanogaster (Castration et mutabilité)* (Rev. suisse de Zool., t. 38, p. 187-288).
- GIANELLI (L.) 1909. — *Ricerche sulla sviluppo delle cellule interstiziali dell'ovario e del testicolo di Lepus cuniculus* (Atti Acc. Scienze med. e nat. in Ferrara).
- GOLDMANN (E.) 1909. — *Die äussere und innere Sekretion des gesundes Organismus im Lichte der « Vitalen Färbung »* (Brun's Beitr. z. klin. Chir., t. 64, p. 192).
- GOLTZ (F.) 1874. — *Über den Einfluss der Nervensystems auf die Vorgänge während der Schangerschaft*. (Pfl. Arch., t. 9, p. 552-565).
- GOSTIMIROVIC (D.) 1932. — *Hypophyse und Keimdrüsen* (Sitzungsber. Ges. Morph. u. Physiol., t. 40, p. 83-92).
- GREENWOOD (A. W.) et CREW (F. A. E.) 1927. — *Studies on the relation of gonadic structure to plumage characterisation in the domestic fowl*. II. *The developmental Capon and Poularde* (Proc. Roy. Soc., B., t. 101, p. 450-462).
- GUERRIERO (C.) 1930. — *Sur la propriété phagocytaire des éléments du tissu interstitiel du testicule de Cobaye* (C. R. S. B., t. 103, p. 1147).
- GUYÉNOT (E.), MOSKOWSKA (A.) et PONSE (K.) 1932. — *Action directe de*

- l'hypophyse sur les excroissances nuptiales de Bombinator pachypus* (C. R. Ac. Sc., t. 194, p. 206).
- GUYÉNOT (E.), PONSE (K.) et TRIOLLET (I.) 1934. — *Action masculinisante de l'urine de Femme enceinte* (Ibid., t. 198, p. 1830).
- GUYÉNOT (E.), PONSE (K.) et WIETRZYKOWSKA (J.) 1932. — *Lutéinisation de l'ovaire et masculinisation chez le Cobaye* (Ibid., t. 194, p. 1051).
- HARZ (W.) 1883. — *Beiträge sur Histologie des Ovariums der Säugethiere* (Arch. f. mikr. Anat., t. 22, p. 374-407).
- HERLANT (M.) 1932. — *Recherches d'histophysiologie génitale chez le Hérisson hibernant* (Arch. d'Anat. micr., t. 28, p. 335-362).
- 1933. — *Recherches histologiques et expérimentales sur les variations cycliques du testicule et des caractères sexuels secondaires chez les Reptiles* (Arch. Biol., t. 44, p. 347-468).
- HETT (J.) 1927. — *Über das Keimepithel des Hodens* (Z. f. mikr. anat. Forsch., t. 8, p. 477-488).
- 1930. — *Vergleichende Untersuchungen über das persistierende Keimepithel des Hodens einiger Säuger* (Ibid., t. 20, p. 185-252).
- 1932. — *Idem. II Mitteilung* (Ibid., t. 28, p. 529-564).
- HIROSE (T.) 1920. — *Experimental histological studies on the origin of the corpus luteum* (Tokyo Igakkwai, t. 34, N° 2. Ref. Endocrinology, t. 4, p. 623).
- ICHI-I (M.) 1932. — *Über die innersekretorische Funktion der Zwischenzellen des Hodens. Eine cytologische Studie an den Hoden im normalen Zustande und beim Kryptorchismus* (Trans. jap. path. Soc., t. 22, p. 281-284).
- IKEDA (K.) 1933. — *Effect of castration on the secondary sexual characters of anadromous thruspined stickleback, Gasterosteus aculeatus (L.)* (Jap. J. of Zool., t. 5, p. 135-157).
- ISHIBASHI (M.) 1920. — *Über Zwischenzellen* (Tokyo Univ. Journ., t. 22).
- JANOSIK (J.) 1885. — *Histologisch-embryologische Untersuchungen über das Urogenitalsystem* (Sitzungsber. Kaiserl. Akad. Wiss. Wien, Math. Nat. Kl., t. 91, III^e Abt., p. 97-199).
- 1890. — *Bemerkungen über die Entwicklung des Genitalsystems* (Ibid., t. 99, p. 260-288).
- JEFFRIES (M. E.) 1931. — *Hormone production by experimental cryptorchid Rat testes as indicated by the seminal-vésicle and prostate-cytology tests* (Anat. Rec., t. 48, p. 131-137).
- DE JONGH (S. E.) 1931. — *L'antagonisme de la Menformone et de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse : expériences sur les animaux stériles* (Arch. néerl. Physiol., t. 16, p. 286-288).
- JUHASZ-SCHAFFER (A.) 1931. — *Arbeiten über das E-Vitamin. I. Veränderungen der Keimdrüsen während der E-Avitaminose* (Virch. Arch., t. 281, p. 3-34).
- KAPFF (H.) 1872. — *Untersuchungen über das Ovarium und dessen Beziehungen zum Peritoneum* (Arch. f. Anat. u. Physiol., p. 513-562).

- KASAI (K.) 1908. — *Über die Zwischenzellen des Hodens* (Virchows Arch., t. 194, p. 1-17).
- KITAHARA (Y.) 1923. — *Über die Entstehung der Zwischenzellen der Keimdrüsen des Menschen und der Säugetiere und deren Bedeutung* (Arch. f. Entwicklunqsmech., t. 52, p. 550-604).
- KLEIN (M.) 1929. — *Réactions de l'ovaire à des injections de placenta* (C. R. S. B., t. 102, p. 1068).
- KOHN (A.) 1914. — *Synkainogenese* (Arch. f. Entwicklunqsmech., t. 39, p. 112-130).
- 1920. — *Der Bauplan der Keimdrüsen* (Ibid., t. 47, p. 95-118).
- KÖLLIKER (A.) 1861. — *Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere* (Leipzig).
- KOUDRJACHEFF (B. A.) 1931. — *Vitamin E and the male secondary characters* (Transact. of the dynamics of development, t. 6, p. 29-64).
- KRAUS (E. J.) 1930. — *Die Wirkung des Prolan (Aschheim-Zondek) auf die männlichen Geschlechtsorgane* (Klin. Woch., p. 1493).
- 1931. — *Beziehungen zwischen dem Hypophysenvorderlappen und den Zwischenzellen des Hodens auf Grund von Prolanversuchen an Maus und Ratte* (Proc. of the second internat. Congress f. sex Research., p. 451-455).
- KUNTZ (A.) 1920. — *Induced testicular degeneration and accompanying hypertrophy of the interstitial tissue* (Anat. Rec., t. 18, abstr. p. 237).
- KUSCHAKEWITSCH (S.) 1910. — *Die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen von Rana esculenta* (Festschr. f. R. Hertwig, p. 61-224).
- KYRLE (J.) 1910. — *Beitrag zur Kenntnis der Zwischenzellen des menschlichen Hoden.* (Zentralbl. f. allg. Pathol., t. 21, p. 54-60).
- 1911. — *Über die Regenerationsvorgänge im tierischen und menschlichen Hoden* (Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss., Wien, t. 120, III^e Abt., p. 3-124).
- LAULANIÉ (J.) 1886. — *Sur le mode d'évolution et la valeur de l'épithélium germinatif dans le testicule embryonnaire du Poulet* (C. R. S. B., 8^e série, t. 3, p. 87).
- 1887. — *Sur l'évolution et la valeur de l'épithélium germinatif dans le testicule foetal des Mammifères* (Ibid., t. 4, p. 183).
- LAURENT (G.) 1930. — *Réactions des vésicules séminales et du testicule (Souris blanche) après injections d'urine de Femme gravide et d'urine d'Homme* (Ibid., t. 104, p. 115).
- LEONARD (S. L.) 1933. — *Difference between Human anterior pituitary extract and Prolan* (Proc. Soc. f. exp. Biol. a. Med., t. 30, p. 1251-1252).
- LEYDIG (Fr.) 1850. — *Zur Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane und Analdrüsen der Säugetiere* (Z. f. wiss. Zool., t. 2, p. 1-57).
- LIPSCHÜTZ (A.) 1919. — *Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen.* (Verlag Bircher Bern. 456 p.).
- 1924. — *The internal secretions of the sex glands. The problem of the puberty gland* (Heffer a. Sons, Cambridge, England).

- LIPSCHÜTZ (A.) 1925. — *Nouveaux faits relatifs à la fonction encodrine des fragments testiculaires* (Bull. d'Histol. appl., t. 2, p. 1-13).
- 1928. — *Las secreciones internas de las glandulas sexuales* (J. Morata, editor, Madrid, 492 pp.).
- 1932. — *Der Ursprungsort des Hodenhormons* (Mediz. Welt, n° 35, 10 pp.).
- LIPSCHÜTZ (A.), BORMANN (F.) et WAGNER (C.) 1922. — *Über Eunuchoidismus beim Kaninchen in Gegenwart von Spermatozoen in den Hodenkanälchen und unterentwickelten Zwischenzellen* (Deutsche med. Woch., N° 10).
- LIPSCHÜTZ (A.) et WAGNER (C.) 1922. — *Nouvelles observations sur la fonction endocrine des cellules interstitielles du testicule chez les Mammifères* (C. R. S. B., t. 86, p. 306).
- LOISEL (G.) 1900. — *Étude sur la spermatogenèse chez le Moineau domestique* (J. d'Anat. et de Physiol., t. 36, p. 160-185).
- 1902. — *Sur le lieu d'origine, la nature et le rôle de la sécrétion interne du testicule* (C. R. S. B., t. 54, p. 1034).
- MARTINS (T.) et ROCHA (A.) 1930 (a). — *Influence de la castration, des greffes et des implantations de gonades sur le lobe antérieur de l'hypophyse* (Ibid., t. 105, p. 793).
- 1930 (b). — *La régulation de l'hypophyse par le testicule. Expériences de parabiose* (Ibid., t. 105, p. 795).
- 1931. — *The regulation of the hypophysis by the testicle and some problems of sexual dynamics* (Endocrinology, t. 15, p. 421-434).
- VON MIHALKOVICZ (V.) 1885. — *Untersuchungen über die Entwicklung des Harn und Geschlechtsapparates der Amnioten* (Internat. Monatschr. d. Anat. u. Histol., t. 2, p. 41-106 et 284-485).
- MINOT (C. S.) 1894. — *Gegen das Gonotom* (Anat. Anz., t. 9, p. 210-213).
- MIRSKAIA (L.) et CREW (F. A. E.) 1931. — *The effect of destruction of the spermatogenic tissue by X rays upon certain secondary gonadic characters of the cock*. (Quart. J. of exp. Physiol., t. 21, p. 135-138).
- MOORE (C. R.) 1924. — *Properties of the gonads as controllers of somatic and psychological characteristics. VIII. Heat application and testicular degeneration; the function of the scrotum* (Amer. J. Anat., t. 34, p. 337-358).
- 1926. — *The biology of the Mammalian testis and scrotum* (Quart. Review Biol., t. 1, p. 4-50).
- 1928. — *Properties... X. Spermatozoon activity and the testis horizon.* (J. exp. Zool., t. 50, p. 455-494).
- 1931 (a). — *Supplementary observations on mammalian testis activity I. Vasa efferentia ligation. — II. Atypical scrota* (Anat. Rec., t. 48, p. 105-117).
- 1931 (b). — *The regulation of production and the function of the male sex hormone* (J. Amer. Med. Ass., t. 97, p. 518-523).
- MOORE (C. R.) et PRICE (D.) 1931 — *Some effects of fresh pituitary homimplants and of the gonad-stimulating substance from human preg-*

- nancy urine on the reproductive tract of the male Rat. (Amer. J. Physiol., t. 99, p. 197-208).
- MOORE (C. R.) et SAMUELS (L.) 1931. — *The action of testis hormone in correcting changes induced in the rat prostate and seminal vesicles by vitamine B deficiency or partial inanition* (Amer. J. Physiol., t. 99, p. 278-288).
- MURATA et ADACHI 1927. — *Über die künstliche Erzeugung des Corpus luteum durch Injektion der Plazentarsubstanz aus frühen Schwangerschaftsmonaten* (Z. f. Geburtsh. u. Gynäkol., t. 92, p. 45).
- MYERS (B. D.) 1915-16. — *Histological changes in testes following vasectomy* (Anat. Rec., t. 10, abstr. p. 228).
- NAGEL (W.) 1889. — *Über das Vorkommen von Primordialeiern ausserhalb der Keimdrüsenanlage beim Menschen.* (Anat. Anz., t. 4, p. 496-498).
- NEUMANN (H. O.) 1931. — *Schwangerschaftsreaktionen im Neugeborenen-Organismus* (Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Bef. d. ges. Naturw. zu Marburg, t. 65, p. 61).
- NONIDEX (J. F.) 1920. — *Hematopoïetic processes in the gonads of embryos and mature birds* (Amer. J. Anat., t. 28, p. 81-107).
- 1922. — *The origin of the so-called luteal cells in the testis of hen-feathered cocks* (Ibid., t. 31, p. 109-124).
- 1924. — *The intertubular tissues of the testis in normal and hen-feathered cocks* (Ibid., t. 34, p. 359-392).
- NUSSBAUM (M.) 1880. — *Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreich.* (Arch. f. mikr. Anat., t. 18, p. 1-121).
- 1901. — *Zur Entwicklung des Geschlechts beim Huhn* (Verhandl. Anat. Gesellsch., 15 Versammlung).
- PELLEGRINI (G.) 1925. — *Sur les cellules interstitielles du testicule* (C. R. Ass. Anat., p. 314).
- 1926 (a). — *Sull'origine degli elementi interstiziali neoformati nelle lesioni sperimentali del testicolo* (Boll. della Soc. Med. Chir. di Pavia, t. 1).
- 1926 (b). — *Sulle modificazioni degli elementi interstiziali del testicolo negli animali ad attivita sessuale periodica* (Arch. ital. di Anat. e di Embriol., t. 22, p. 550-585).
- 1926 (c). — *Sur l'augmentation des éléments interstitiels dans les lésions expérimentales du testicule* (C. R. Ass. Anat., t. 21, p. 464).
- 1927. — *Le rigenerazione del testicolo* (Arch. per le Sc. Med., t. 49).
- PFLÜGER (E.) 1907. — *Ob die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale vom Nervensystem abhängt?* (Pflügers Arch., t. 116, p. 375-383).
- PLATO (J.) 1896. — *Die interstitiellen Zellen des Hodens und ihre physiologische Bedeutung* (Arch. f. mikr. Anat., t. 48, p. 280-304).
- POPOFF (N.) 1909. — *L'ovule mâle et le tissu interstitiel du testicule chez les animaux et chez l'Homme* (Arch. Biol., t. 24, p. 433-500).

- PRENANT (A.) 1889. — *Contribution à l'histogenèse du tube séminifère* (Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol., t. 4).
- REGAUD (Cl.) 1900 (a). — *Note sur le tissu conjonctif du testicule chez le Rat* (C. R. S. B., t. 52, p. 26).
- 1900 (b). — *Les phénomènes sécrétoires du testicule et la nutrition de l'épithélium séminal* (Ibid., t. 52, p. 1102).
- 1907. — *Action des rayons de Rœntgen sur l'épithélium séminal. Application des résultats à certains problèmes concernant la structure et les fonctions de cet épithélium* (C. R. Ass. Anat., p. 30).
- 1908. — *Lésions déterminées par les rayons de Roentgen et de Becquerel-Curie dans les glandes germinales et dans les cellules sexuelles, chez les animaux et chez l'Homme* (Rapport Ass. fr. p. l'avancement d. Sc., Clermont, p. 59-88).
- REGAUD (Cl.) et BLANC (J.) 1906). — *Action des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique. Extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons* (C. R. S. B., t. 61, p. 163).
- REGAUD (Cl.) et DUBREUIL (G.) 1907. — *Action des rayons X sur le testicule du Lapin. I. Conservation de la puissance virile et stérilisation* (Ibid., t. 63, p. 647).
- REISS (M.), PICK (R.) et WINTER (K. A.) 1933. — *Unterschiede in der Wirkung des Hypophysenvorderlappensexualhormons aus Drüse und Harn* (Endokrin., t. 12, p. 18-22).
- RIDDLE (O.) 1930. — *Studies on pituitary functions* (Endocrinology, t. 15, p. 307-314).
- RIDDLE (O.) et DYKSHORN (S. W.) 1932. — *Secretion of crop-milk in the castrate male pigeon* (Proc. Soc. f. exp. Biol. a. Med., t. 29, p. 1213-1215).
- RIDDLE (O.) et FLEMION (F.) 1928. — *The rôle of the anterior pituitary in hastening sexual maturity in ring doves* (Amer. J. Physiol., t. 87, p. 110-123).
- RIDDLE (O.) et POLHEMUS (I.) 1931. — *Effects of anterior pituitary hormones on gonads and other organ weights in the pigeon* (Ibid., t. 98, p. 121-130).
- ROMEIS (B.) 1933. — *Über ein beinahe acht Jahre altes Hodentransplantat mit erhaltener inkretorischer Funktion* (Klin. Woch., p. 1640-1642).
- ROMITI 1873. — *Über den Bau und die Entwicklung des Eierstockes und des Wolff'schen Ganges* (Arch. f. mikr. Anat., t. 10, p. 200-207).
- RUBASCHKIN (W.) 1912. — *Zur Lehre von der Keimbahn bei Säugetieren. Über die Entwicklung der Keimdrüsen* (Anat. Hefte, t. 46, p. 345-411).
- SAINMONT (G.) 1905. — *Recherches relatives à l'organogenèse du testicule et de l'ovaire chez le Chat* (Arch. Biol., t. 22, p. 71-162).
- SAND (K.) 1918. — *Experimenteller Hermaphroditismus* (Pflügers Arch., t. 173, p. 1-7).
- 1921 (a). — *Études expérimentales sur les glandes sexuelles chez les Mammifères* (J. de Physiol. et de Pathol. gén., t. 19, p. 305-322).

- SAND (K.) 1921 (b). — *Études... — Expériences sur la résection du vas deferens. Cryptorchidie expérimentale* (Ibid., t. 19, p. 494-503 et 515-527).
- 1933. — *Die Physiologie des Hodens* (Handb. d. inneren Sekretion., t. 2, p. 2017-2272).
- SCHINZ (H. R.) et SŁOTOPOLSKY (B.) 1924. — *Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den in der Entwicklung begriffenen Hoden* (Arch. mikr. Anat. u. Entwickl., t. 102, p. 363-378).
- SCHMIEGELOW (E.) 1882. — *Studien über die Entwicklung des Hodens und Nebenhodens* (Arch. f. Anat., Anat. Abt., p. 157-168).
- SCHOCKAERT (J.) 1931 (a). — *Action de substances préhypophysaires de Mammifères sur le testicule du Canard impubère* (Acta brevia neerl. d. Physiol., Pharmacol., Microbiol., e. a., t. 1).
- 1931 (b). — *Effets des émulsions et des extraits de préhypophyse de Bœuf sur le poids du thymus, des testicules et des thyroïdes chez le Canard impubère* (Arch. internat. Pharm. et Thérapie, t. 41, p. 23-51).
- 1932. — *Le Coq impubère comme test de l'hormone gonadotrope préhypophysaire* (C. R. S. B., t. 111, p. 1095).
- SEMON (R.) 1885 et 1887. — *Die indifferente Anlage der Keimdrüsen beim Hühnchen und ihre Differenzierung zum Hoden* (Iena. Zeitsch. f. Naturw., t. 19 et 21).
- SKROBANSKY (K.) 1903. — *Beiträge zur Kenntnis der Oogenese bei Säugetieren* (Arch. f. mikr. Anat., t. 62, p. 607-668).
- SMITH (P. E.) et ENGLE (P.) 1927. — *Experimental evidence regarding the rôle of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system* (Amer. J. Anat., t. 40, p. 159-218).
- SMITH (P. E.) et LEONARD (S. L.) 1933. — *Effect of injecting pregnancy-urine extracts in hypophysectomized Rats. I. The male* (Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., t. 30, p. 1246-1247).
- 1934. — *Responses of the reproductive system of hypophysectomized and normal Rats to injections of pregnancy-urine extracts. I. The male* (Anat. Rec., t. 58, p. 145-170).
- SPANGARO (S.) 1902. — *Über die histologischen Veränderungen des Hodens, Nebenhodens und Samenleiters von Geburt an bis zum Greisenalter* (Anat. Hefte, t. 18, p. 593-771).
- STEIN (A.) 1931. — *Experimentelle Untersuchungen über die Zellformen des interstitiellen Hodengewebes* (Z. f. Zellf., t. 12, p. 483-517).
- STEINACH (E.) 1910. — *Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen* (Zentralbl. f. Physiol., t. 24, p. 551-566).
- 1912. — *Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Eine Untersuchung über die Funktion und Bedeutung der Pubertätsdrüse* (Pflügers Arch., t. 144, p. 71-108).
- 1916. — *Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung* (Arch. f. Entwickl., t. 42, p. 307-332).

- STEINACH (E.) et KUN (H.) 1928 (a). — *Die Inkretion der männlichen Keimdrüsen und ihre Abhängigkeit vom Vorderlappenhormon. Versuche an infantilen Eunuchoiden und Senilen* (Sitz. d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien, cf. : Akad. Anz.).
- 1928 (b). — *Die entwicklungsmechanische Bedeutung der Hypophyse als Aktivator der Keimdrüsen* (Med. Klin., t. 24, p. 524-529).
- STIEVE (H.) 1921. — *Entwicklung, Bau und Bedeutung der Keimdrüsenzweischenzellen* (München u. Wiesbaden, Verlag Bergmann, 249 pp.).
- 1927. — *Die Entwicklung der Keimzellen und der Zwischenzellen in der Hodenanlage des Menschen. Ein Beitrag zur Keimbahnfrage* (Z. f. mikr. anat. Forsch., t. 10, p. 225-285).
- 1930. — *Männliche Geschlechtsorgane* (Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen von W. v. Möllendorf, t. 7, 2^e P., p. 1-399).
- SWEET (L. K.) et THORP (E. G.) 1929. — *The effect of lower abdominal sympathectomy on the œstrus cycle* (Amer. J. Physiol., t. 89, p. 50-53).
- SWIFT (C. H.) 1916. — *Origin of the sex-cords and definitive spermatogonia in the male chick.* (Amer. J. of Anat., t. 20, p. 375-409).
- TANDLER (J.) et GROSZ (S.) 1913. — *Die biologischen Grundlage der sekundären Geschlechtscharakteren* (Springer, Berlin).
- TESTA (M.) 1929. — *Sulla genesi e funzione delle cellule interstiziali e luteiniche dell'ovaio e di quelle interstiziali del testicolo* (Haematologica, t. 10, p. 1-13).
- TOURNADE (A.) 1903-04. — *Étude sur les modifications du testicule consécutives à l'interruption du canal déférent* (Thèse Lyon).
- TRAMONTANO-GERRITORE (G.) 1930. — *La colorazione vitale dell'interstiziali nel testicolo sottoposto alla azione dei raggi Roentgen. Nota prelim.* (Atti Accad. Fisiocritici Siena, t. 4, p. 832-844).
- VILLEMEN (F.) 1906. — *Rayons X et activité génitale* (C. R. Ac. Sc., t. 142, p. 723).
- VOSS (H. E.) et LOEWE (S.) 1928. — *Geschlechtsprägende Wirkungen des Hypophysenvorderlappens am Männchen* (Pflügers Arch., t. 218, p. 604-609).
- WAGNER (K.) 1922. — *Über die Zwischenzellen und das spermatogene Gewebe in einem Fall von Eunuchoidismus beim Kaninchen* (Arch. f. Entwickl., t. 51, p. 416-435).
- 1923. — *Zur Zytologie der Zwischenzellen des Hodens* (Anat. Anz., t. 56, p. 559-563).
- 1925. — *Sind die Zwischenzellen des Säugetierhodens Drüsenzellen?* (Biologia generalis, t. 1, p. 22-48).
- WAGNER (K.) et LOEPER (A.) 1923. — *Über einen weiteren Fall von Eunuchoidismus beim Kaninchen bei normaler Spermatogenese* (Pflügers Arch., t. 198, p. 252-260).
- WALDEYER (W.) 1870. — *Eierstock und Ei* (Engelmann, Leipzig, 174 pp.).
- 1906. — *Die Geschlechtszellen* (Handb. d. vergl. u. exper. Entwicklungslehre von O. Hertwig, t. 1, 1^e Hälfte, p. 86-476).

- WHITEHEAD (R. H.) 1904. — *The embryonic development of the interstitial cells of Leydig* (Amer. J. Anat., t. 3, p. 167-182).
- WICHMANN (S. E.) 1912. — *Über die Entstehung der Urogenitalverbindung und die Bedeutung der Müllerschen Genitalgänge bei den Säugetieren* (Anat. Hefte, t. 45, p. 631-702).
- DE WINIWARTER (H.) 1901. — *Recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des Mammifères (Lapin et Homme)* (Arch. Biol., t. 17, p. 33-200).
- 1912. — *Observations cytologiques sur les cellules interstitielles du testicule humain* (Anat. Anz., t. 41, p. 309-320).
- WITSCHI (E.) 1929 (a). — *Studies on sex differentiation and sex determination in Amphibians. I. Development and sexual differentiation of the gonads of Rana sylvatica* (J. exp. Zool., t. 52, p. 235-265).
- 1929 (b). — *Bestimmung und Vererbung des Geschlechts bei Tieren* (Handb. d. Vererbungswiss., Gebr. Bornträger, Berlin, t. 2, 116 pp.).
- YAMAKAWA (H.) 1925. — *Action des rayons X sur les testicules du Rat albinos. Coloration vitale des cellules interstitielles* (Japan Med. World., t. 5, p. 297).
- YOCOM (H. B.) et FLYNN (J. B.) 1927. — *A case of physiological castration in the fowl*. (Endocrinology, t. 11, p. 593-596).