

GREFFE OVARIENNE
ET ACTION ENDOCRINE DE L'OVAIRE

DU MÊME AUTEUR

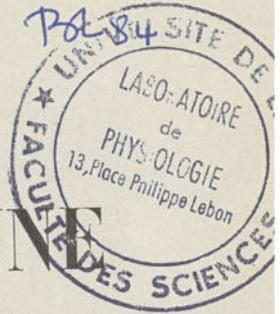
1. SULLE NON VELENOSSITÀ DEGLI ESTRATTI DI AMANITA CITRINA PERS. INTRODOTTI PER VIA PARA-ENTERALE. *Soc. Med. Chir., Pavia* 1922, 35, 2.
2. SULLE AMANITE CITRINA PERS. E MAPPA BATSCH. E SULLA LORO POSIZIONE TOSSICOLOGICA. *Ibid.* 1923, 36, 1.
3. SULL'INNESTO DELLE OVAIE. *Atti Congr. della Soc. it. per il Progr. delle Scienze* 1923 e *Giorn., di Biol. e Med. Sper.* 1923, 6.
4. L'INNESTO DELLE OVAIE. *Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia*, 1923, 35, 6.
5. INNESTI ETEROSESSUALI DI OVAIA. *Arch. per le Sc. med.*, 1923, 46.
6. INNESTI DI OVAIA IN ANIMALI VECCHI. Nota 1. *Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia*, 1924, 36, 3 e *Arch. ital. de Biologie*, 1924, 1, 57.
7. L'ACTION TOXIQUE DE L'AMANITE PHALLOÏDES FR. (expériences sur les invertébrés et sur les vertébrés hétérothermes). *C. R. Acad. des Sc. Déc.* 1924.
8. L'ACTION TOXIQUE DE L'AMANITE PHALLOÏDES FR. (expériences sur les vertébrés omothermes). *Ibid.* Janvier 1925.
9. SUR LA GREFFE DE L'OVAIRE. *Arch. it. de Biologie*, 1924, 1, 74.
10. SULLE EMOLISINE DEI FUNGHI. *Arch. di Farm. Sper. e Sc. aff.* 1925.
11. L'AMANITA AMPLA PERS. E LA VOLVARIA GLOIOCEPHALA FR. (SYN. DEC.) DAL PUNTO DI VISTA TOSSICOLOGICO. *Atti Soc. it. di Sc. Nat.* 1925, 64.
12. LA GREFFE OVARIENNE SUR LES MAMMIFÈRES. *C. R. Soc. de Biol.* 1925, 92, 568.
13. FÉMINISATION ET HYPERFÉMINISATION PAR GREFFE OVARIENNE. *Ibid.* 1925, 92, 1228.
14. PHÉNOMÈNES RÉGÉNÉRATIFS DANS LES OVAIRES D'UNE VIEILLE CHIENNE APRÈS GREFFE OVARIENNE. *Ibid.* 1925, 92, 1294.
15. IMMUNIZZAZIONE CONTRO IL VELENO FALLOIDINICO PER AZIONE DI ESTRATTI DI DIVERSE SPECIE FUNGINE. *Rev. Sud-Améric. de endocr. immunol. y quimioter.*, 1925, 8, 4.
16. CAMILLO GOLGI : SON ŒUVRE ET SA VIE (conférence). *Bull. des anc. élèv. de l'Ecole Norm. Sup. de Saint-Cloud.* 1925.
17. SUR L'ANTAGONISME DES GLANDES SEXUELLES MASCULINE ET FÉMININE. *Rev. franç. d'endocr.* 1925, 3, 3.
18. SUR LA PRÉTENDUE TOXICITÉ DE L'AMANITA CITRINA PERS. ET DE L'AMANITA MAPPA BATSCH. (PRICE). *Bull. Soc. Myc. de France*, 1925, 41, 2.
19. UN CAS D'EMPOISONNEMENT COLLECTIF PAR A. PHALLOÏDES ; CONFUSION POSSIBLE AVEC EMPOISONNEMENT PAR A. CITRINA. *Ibid.* 1925, 41, 401.
20. L'INNESTO DI OVAIA IN ANIMALI VECCHI. Nota 2. *Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia*, 1925, 37, 6.
21. LA GREFFE OVARIENNE ET SES APPLICATIONS A LA THÉRAPIE HUMAINE. *Gynéc. et Obst.* 1926, 13, 1.
22. IPERPLASIA O NEOPLASIA DELLE GHIANDOLE SEBACEE. *Atti Soc. Lomb. di Sc. med. e Biol.* 1926, 15.
23. RICERCHE SPERIMENTALI SULL'INNESTO DI OVAIA NEI MAMMIFERI. *Riv. di Biol.*, 1926, 8, 2.
24. INNESTI OMOPLASTICI DI SURRENALE CON SUCCESSIVO TRATTAMENTO DELL'OSPITE CON ESTRATTO DI ORGANI. *Atti Soc. Lomb. di Sc. Med. e Biol.*, 1926, 15.
25. SULLA COMPARSA DI CAPEZZOLI ACCESSORI, IN CAVIE CASTRATE, DOPO INNESTO OVARICO. *Ibid.*, 1926, 15.
26. ULTERIORI OSSERVAZIONI SULL'AZIONE ENDOCRINA DELL'OVAIA INNESTATA. *Ibid.*, 1926, 15.
27. SUR LA RÉACTION SPÉCIFIQUE A LA GREFFE OVARIENNE DU SOMA MASCULIN ET FÉMININ NEUTRALISÉ, CHEZ LE COBAYE. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, 95, 4.
28. INTORNO ALL'ESISTENZA DI UN VERO ADENOMA SEBACEO. *Arch. it. di Chir.*, 1926, 16, 6.
29. REAZIONI SPECIFICHE DEL SOMA NEUTRALIZZATO ALL'INNESTO OVARICO. *Rev. Sud-Américana de endocr. immunol. y quimioter.* 1926, 9, 11.
30. SOBRE LA REACCION DEL ROJO NEUTRO EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER. *Clinica y Laboratorio*, 1926, 12, 8.
31. RICERCHE SPERIMENTALI SULL'ASPERGILLOSI (ASPERGILLUS FUMIGATUS). *Boll. dell'Istit. Sieroter. Milan.* 1927, fasc. 1-2.
32. ALCUNI ASPETTI ISTOLOGICI DELL'IMMUNITÀ NATURALE VERSO IL BACILLO DI KOCH. *Atti Soc. Lomb. di Sc. Med. e Biol.* 1927, 16, 2.
33. RICOSTRUZIONE SPERIMENTALE DEL COLEDOCO. *Atti 33 Congr. Soc. ital. di Chir.*, 1926, page 540.
34. MESENTERITE RETRATTILE E VOLVULO INTESTINALE CON REPERTO DI PÉNTASTOMA. *La Clinica Chirurgica*, 1927, 30.
35. CRITERI BIOLOGICI PER L'ATTUAZIONE E LA RIUSCITA DEGLI INNESTI DI GHIANDOLE A SECREZIONE INTERNA. (Memoria premiata dall'Accademia Medico-fisica fiorentina e dalla Società Fisiologica. Premio Zanelli 1926). *Arch. ital. di Chir.* 1927.

143

~~B114-44~~

~~171.097~~

VITTORIO PETTINARI



GREFFE OVARIENNE ET ACTION ENDOCRINE DE L'OVAIRE

ÉTUDE HISTOLOGIQUE, BIOLOGIQUE, CLINIQUE
ET CHIRURGICALE



Avec 181 figures dans le texte

PARIS
LIBRAIRIE OCTAVE DOIN
GASTON DOIN & C^{ie}, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8



1928

Tous droits réservés

Copyright by Gaston DOIN et C^{ie}, 1927

PRÉFACE

La greffe ovarienne est celle qui a reçu, parmi les greffes de glandes endocrines, l'application la plus large à la thérapeutique humaine. Les cas opératoires sont très nombreux et les recherches expérimentales ont été exécutées sur une large échelle. Cependant il n'existe aucun travail d'ensemble sur le sujet, ni au point de vue expérimental, ni au point de vue clinique et chirurgical.

Je crois pourtant utile de réunir les résultats des recherches que j'ai faites pendant trois ans d'internat à l'Institut Golgi de l'Université de Pavie et que j'ai poursuivies pendant l'année que j'ai passée comme assistant à la station de Chirurgie Expérimentale du Collège de France.

Mes recherches ont porté sur les différentes faces du problème et ont été étendues à l'histologie et à la physiologie de l'ovaire normal.

Au cours de mes expériences je me suis trouvé bien souvent en opposition avec les données classiques et j'ai été obligé de donner, soit à des structures, soit à des phénomènes physiologiques, une interprétation différente de celle admise généralement.

L'ampleur du sujet et mon désir de me limiter étroitement donnent à mon œuvre une signification bien nette et précise. Ce n'est pas mon intention de rapporter en détail les résultats obtenus par les autres chercheurs et je me bornerai à rappeler les faits les plus importants. Mon ouvrage veut être surtout une contribution personnelle à la résolution du problème de la greffe ovarienne sur les mammifères et des questions les

plus importantes qui sont en relation avec lui, ainsi qu'un guide pour les chercheurs futurs. J'indiquerai toujours les points obscurs et controversés, et les moyens que je retiens comme les plus indiqués pour les résoudre.

Dans la partie clinique, j'ai cherché à donner une idée claire des indications de la greffe ovarienne en mettant le lecteur à même de se faire une opinion personnelle et de juger cas par cas l'utilité de cette intervention. Dans la partie chirurgicale, j'ai indiqué les différentes techniques opératoires soit pour la greffe humaine homoplastique, soit pour la greffe du singe à l'homme.

En présentant mon travail, j'adresse ma pensée reconnaissante à mes trois grands Maîtres.

A M. le Professeur C. GOLGI, qui m'a donné les premiers enseignements scientifiques, et m'a appris par sa parole et par son exemple magnifique l'amour de la recherche.

A M. le Professeur A. PERRONCITO, qui m'a proposé ce thème de travail et m'a conseillé et aidé directement dans mes expériences. De lui, je n'ai pas eu seulement la direction générale, mais j'ai reçu l'aide continue de tous les jours et de toutes les heures. La plupart de mes recherches ont été exécutées dans son Laboratoire et ses enseignements m'ont toujours suivi et guidé.

Je lui exprime ici, tout simplement, mon affection respectueuse et ma reconnaissance profonde.

A M. le Docteur S. VORONOFF qui, en m'accueillant comme assistant dans son Laboratoire, m'a mis dans les conditions les meilleures pour poursuivre mes recherches, et m'a permis d'apprendre et d'apprécier sa technique de greffe.

Je remercie encore M. le Professeur ALFIERI, directeur de la clinique obstétricale et gynécologique de l'Université de Pavie, qui a bien voulu lire la partie clinique de mon travail, et m'a permis de citer des cas intéressants.

Docteur VITTORIO PETTINARI.

(114) Milano - Viale Regina Margherita, 77, (Italie)

Paris, *Juillet 1925.*

Année III

GREFFE OVARIENNE

ET ACTION ENDOCRINE DE L'OVAIRE

CHAPITRE PREMIER

LA GREFFE OVARIENNE ET LA SÉCRÉTION INTERNE DE L'OVAIRE

a) Introduction

L'étude de l'action endocrine de l'ovaire peut être faite par des méthodes différentes dont les principales sont : la castration, la greffe, l'inoculation et l'ingestion par voie buccale d'extraits ovariens, de substances spéciales obtenues de l'ovaire, ou du tissu ovarien même.

Il y a encore une quantité de notions très intéressantes qui ressortent de l'observation clinique de malformations ovariennes congénitales ou de troubles ovariens consécutifs à une maladie générale ou locale, mais je ne veux pas m'en occuper ici.

Avec la castration on étudie, pour ainsi dire, les manifestations de la carence ovarienne, c'est-à-dire les modifications qui surviennent à la suite du manque de sécrétion endocrine de la glande génitale féminine.

Avec la greffe, au contraire, on suit directement les changements que cette sécrétion produit soit sur l'animal châtré, soit sur l'animal normal, de façon à avoir la contre-épreuve des phénomènes de la castration.

L'ingestion de substance ovarienne poursuit le même but et amène des résultats identiques, nous permettant, quelquefois, d'étudier séparément l'action des divers éléments constitutifs de l'ovaire ou, au moins, les diverses influences exercées par des

ovaires en différent état physiologique. Malheureusement cette méthode est incertaine et on ne peut pas toujours se fier à ses résultats.

Je n'ai pas l'intention de faire ici la critique de ces divers moyens de recherche et de les étudier tous en détail, je me bornerai seulement à dire qu'on ne peut pas aborder une question complexe comme celle de l'action endocrine de l'ovaire sans l'envisager sous toutes ses faces. En effet, pour bien comprendre l'action exercée par l'organe greffé, il est nécessaire d'étudier d'abord les modifications produites par la castration, afin de voir comment elles vont changer après la réimplantation de la glande femelle.

D'un autre côté, l'étude de la seule castration n'est pas suffisante et peut conduire à de graves erreurs.

Il faut encore se rappeler qu'il n'est pas possible d'isoler complètement une glande endocrine, mais qu'il est nécessaire de l'étudier en rapport avec les autres glandes à sécrétion interne, et de la considérer dans toutes ses corrélations et connexions humorales.

Si maintenant nous voulons préciser la place qu'occupe la greffe dans l'étude de la physiologie ovarienne, nous voyons que, sous les réserves que nous venons de faire, elle est très importante.

Tous les résultats obtenus avec la castration n'acquièrent leur pleine valeur qu'après la confirmation par l'épreuve de la greffe. Ils ne représentent en un mot que l'aspect négatif du problème tandis que la greffe en est le côté positif.

Tout ce qui a disparu ou changé après l'ablation des glandes génitales doit réapparaître ou se modifier en sens inverse, lorsqu'elles sont de nouveau remplacées.

Ce sont les résultats de la greffe qui nous permettent de reconnaître sans aucun doute possible l'action endocrine de l'ovaire ; c'est encore avec la greffe qu'on peut distinguer un phénomène dépendant directement de cette sécrétion de ce qui n'en est qu'un aspect accessoire.

Le rôle endocrine des divers éléments ovariens, leur importance dans les diverses étapes fonctionnelles, l'action enfin exercée par l'ovaire, non seulement sur les caractères sexuels, mais aussi sur toute la vie de l'organisme et sur les manifestations psychiques, tout cela est éclairé par l'étude soignée de la greffe.

b) Historique de la greffe sur les Mammifères

L'étude scientifique de la greffe ovarienne a commencé il y a une trentaine d'années environ et a été tout de suite entreprise par un grand nombre de chercheurs qui l'ont envisagée à différents points de vue, en cherchant à résoudre les importantes questions théoriques et pratiques qui y sont liées.

Le premier essai, qui ne donna d'ailleurs aucun résultat, a été fait en 1863 par PAUL BERT, sur des rats. Les greffons placés dans le péritoine se résorbèrent complètement.

En 1895, après 30 ans d'abandon, CHROBACK reprit le problème en invitant KNAUER à expérimenter.

Par une longue série d'expériences sur les lapins, dont les premières ont été publiées en 1896, cet auteur démontra que l'ovaire, autoplastiquement greffé dans une poche du mésomètre ou entre les muscles, peut vivre longtemps en continuant son ovulation. Au contraire les greffes homoplastiques échouent le plus souvent.

Ces données ont été tout de suite confirmées par GRIGORIEFF. Il réussit même à obtenir la fécondation chez les lapins, avec accouchement normal, les ovules ayant été fournis par l'organe greffé.

ARENDT, au contraire, échoua dans tous ses essais.

RIBBERT s'occupa particulièrement des transformations des ovaires greffés et donna une bonne description du processus histologique de la prise du greffon.

MARCHESE n'arriva pas à des résultats bien clairs ; et ALESSANDRI ne réussit pas dans la greffe homoplastique.

FISH n'obtint pas de résultats constants et RUBINSTEIN se contenta du simple contrôle macroscopique, ce qui diminue fortement la valeur de ses expériences.

PREOBRASENKJI essaya la greffe sur 12 lapins mâles et observa toujours la résorption sans aucune modification fonctionnelle des receveurs.

M. C. CONE eut des résultats particulièrement heureux. Non seulement il eut une prise parfaite et l'accouchement avec les greffes homoplastiques, mais, ayant greffé sur des lapins des ovaires de chien, il trouva après trois mois des follicules et des éléments du stroma bien conservés et n'observa aucun phénomène de castration.

JAYLE, comme KNAUER nous le rapporte, obtint de bons résultats dans la greffe autoplastique et dans la greffe homoplastique.

HALBAN observa que les auto-greffes ovariennes se développent chez les cobayes nouveau-nés parallèlement à l'animal et en rapport avec son âge, et qu'après la greffe les singes supérieurs, préalablement castrés, redeviennent réglés.

Les expériences d'homo-greffe par HERLITZKA sur 40 cobayes ont été, au contraire, complètement négatives.

FOA confirma ces résultats négatifs pour les ovaires adultes, et démontra que les ovaires embryonnaires vivent dans l'organisme adulte et croissent rapidement jusqu'à prendre l'aspect d'ovaires normaux de l'âge du receveur ; ils produisent des ovules qui peuvent être fécondés.

A la suite de recherches analogues sur les mâles, il arriva à la conclusion que l'organisme mâle permet à l'ovaire de se développer jusqu'à un certain point, puis détermine en lui un lent processus d'atrophie.

AMICO-ROXAS expérimenta sur des brebis. Ayant trouvé le tissu ovarique bien conservé après trois mois, il affirma qu'il est possible d'obtenir des grossesses même avec des greffes homoplastiques.

SCHULTZ constata que l'ovaire dans l'organisme mâle présente, même après quatre mois, soit l'épithélium germinatif, soit des follicules primordiaux qui sont le point de départ de la régénération de l'organe. Il échoua toujours dans les greffes hétéroplastiques, tandis qu'il lui fut possible de réaliser la greffe entre animaux de même espèce mais de variété différente.

MORRIS, malgré le succès transitoire qu'il obtint avec les homo-greffes, exprima la conviction que même des ovaires qui ont produit des grossesses pendant les premiers mois se détruisent après un an environ. La résorption peut être accélérée par injection de sérum du donneur.

LUKASCHEWITZ implanta un ovaire de chat sur un chien et trouva après neuf mois des follicules primordiaux et des follicules en développement avec des ovules partiellement normaux.

BASSO échoua, soit dans les greffes hétéroplastiques, soit dans les greffes homoplastiques sur les femelles, mais il réussit dans les auto-greffes et dans les homo-greffes sur les mâles (cobayes et lapins). Il en conclut que les testicules n'exercent pas d'action antagoniste sur la croissance de l'ovaire.

Les résultats de KATSCH ne peuvent être pris en considération parce que le contrôle microscopique n'a pas été fait.

LIMON étudia la façon de se comporter de la glande interstitielle

qu'il trouva bien conservée sur les quatre lapins qui servirent à ses expériences.

OPOCHERS apporta une contribution à la connaissance des facteurs déterminant la résorption des greffons.

BURCKARD essaya, le premier, la greffe intratesticulaire. Il se produisit des phénomènes dégénératifs dans le greffon et dans le porte-greffon et aucune modification fonctionnelle n'apparut dans le receveur.

CARMICHAEL s'occupa avec succès de la greffe autoplastique.

MARSHALL trouva ses greffons fortement altérés sur des rats mâles, et préconisa la greffe intra-rénale. Il étudia en même temps l'action de l'ovaire greffé sur l'utérus des rats.

GUTHRIE essaya de déterminer l'influence respective de l'ovaire greffé et de la mère adoptive sur le développement des petits, mais ses recherches, de même que celles de MAGNUS, de CASTLE et de PHILIPPE, n'aboutirent pas à une conclusion définitive.

ILLROY a vu ses greffons placés dans la partie corticale du rein, se résorber.

UFFREDUZZI étudia, histologiquement, les auto et les homo-greffes et après deux années rencontra encore une petite portion de tissu normal au milieu d'une forte invasion de tissu conjonctif (chiens).

HIGUCHI s'occupa des différents types de greffe. Après un an, il trouva les auto-greffes bien conservées, les homo-greffes en grande partie altérées et fonctionnellement insuffisantes ; il n'y avait plus au contraire aucune trace des ovaires implantés sur les mâles.

KAWASOYE a mis en évidence les rapports intimes entre la nutrition du greffon et son activité fonctionnelle. Même dans les greffons qui ont pris le mieux, il observa des phénomènes de régression qu'il croit en rapport avec l'insuffisance de la circulation.

Selon NATTRASS, les phénomènes dégénératifs sont plus importants dans la greffe sous-cutanée que dans la greffe faite dans la rate.

NEUMANN observa la survivance de ses greffons sur les mâles pendant 3 mois avec une résorption totale après.

SAUVÉ fixa son attention sur les rapports qui existent entre la conservation histologique des ovaires greffés et leur activité fonctionnelle. Il conclut que cette dernière ne se manifeste pas toujours, même si ces greffons sont en bon état de conservation anatomique.

FOGES choisit la rate pour porte-greffe, mais après neuf mois il ne rencontra qu'une cicatrice à l'endroit où il avait placé l'ovaire.

BUCURA réussit non seulement dans l'homo-greffe, mais aussi dans l'hétéro-greffe entre cobaye et lapin. A l'examen histologique, il trouva des follicules mûrs qui, selon lui, ont été formés à la suite des processus évolutifs des follicules primordiaux et en développement.

En même temps, les animaux ne présentaient pas le moindre caractère de castration.

LISSJANSKII obtint avec la greffe intra-utérine sur le chien les manifestations du rut mais jamais la fécondation. La résorption suivait toujours au bout de quelques années.

LIBROJA, à la suite de ses recherches sur les chiens, conclut qu'une néoformation ovulaire est impossible, et que les greffes ovariennes aboutissent à la transformation fibreuse, qui est complète après un an environ.

DICK et CURTIS eurent un petit pourcentage de résultats positifs avec les auto et particulièrement avec les homo-greffes.

ENGEL fit la greffe croisée des ovaires, des trompes et de l'utérus entre deux chiennes et observa, après un bref délai, une grossesse. Cependant le diagnostic fut seulement manuel et radiographique.

SCHÖNE, d'après l'examen de la littérature sur le sujet, conclut que, soit sur le cobaye, soit sur le lapin, les greffes homoplastiques ne peuvent prendre qu'exceptionnellement.

STILLING, en étudiant la greffe d'époophoron, greffa des fragments ovariens qui lui étaient adhérents, et il vit que l'épithélium germinatif est détruit, tandis que les corps jaunes et les cellules interstitielles sont conservés.

VALTORTA obtint de mauvais résultats qui doivent probablement être attribués à une technique défectueuse.

TSCHEMISCHOFF nota dans le greffon une vive activité prolifératrice des cellules interstitielles. Il échoua dans les greffes sur les mâles qui se résorbèrent toujours après 4 ou 5 mois, et il chercha inutilement à rendre plus facile la prise du greffon en traitant préalablement par des méthodes différentes soit le donneur soit le receveur.

CARREL et GUTHRIE essayèrent sur des chattes la transplantation proprement dite, c'est-à-dire avec suture vasculaire, mais leur méthode ne peut avoir dans le cas de l'ovaire aucune application pratique à cause des grandes difficultés opératoires.

KNAUER rapporte d'autres expériences intéressantes d'un cher-

cheur inconnu qui exécuta un grand nombre de greffes ovariennes avec le but d'étudier l'étiologie de l'ostéomalacie.

Une place d'honneur dans l'histoire de la greffe ovarienne doit être attribuée à STEINACH à cause de ses recherches géniales sur la féminisation, sur le rajeunissement, sur l'hermaphroditisme. Il ne se limita pas à étudier l'aptitude de l'ovaire à la prise et l'évolution du greffon, mais il en observa aussi l'action fonctionnelle sur l'organisme du receveur.

Par une brillante série d'expériences, il démontra qu'il est possible de modifier quelques caractéristiques somatiques et psychiques du mâle châtré. A la suite de la prise du greffon, il observa le développement des glandes mammaires et des mamelons et l'apparition de la sécrétion lactée (cobayes). En outre, l'animal perd la tendance à l'embonpoint, la longueur du corps et de la tête se modifie, les os, observés aux rayons X, présentent un arrêt de croissance, arrêt qui se fait surtout aux dépens des os tubulaires, des os du bassin et de la colonne vertébrale.

Le poil devient morbide (rat) et on trouve un dépôt de graisse dans la région lombaire, comme chez les femelles. En même temps on aurait aussi une modification de l'instinct sexuel. L'animal n'aurait plus aucun désir pour la femelle, mais, au contraire, il se comporterait devant un mâle normal de la même façon qu'une femelle qui ne serait pas en rut. C'est-à-dire qu'on aurait un instinct sexuel de type féminin.

La greffe simultanée de l'ovaire et du testicule sur un individu castré lui permit d'obtenir un hermaphroditisme expérimental.

Les résultats de la greffe sur de vieilles rates le portèrent à conclure en faveur d'un rajeunissement possible par action hormonale des glandes sexuelles implantées.

Au point de vue histologique, STEINACH remarqua qu'après une première période dans laquelle les follicules se développent et arrivent en partie à maturité, la glande interstitielle croît d'une façon remarquable. Sur cette donnée expérimentale, il fonda sa théorie bien connue de la glande de la puberté.

ATHIAS confirma les résultats de STEINACH sur la sécrétion lactée ; il étudia histologiquement les greffons prélevés à ce moment. L'ovaire serait formé pour la plus grande partie par des follicules de VON GRAAF à toutes les phases de développement, quelques-uns en maturation, d'autres en atrophie à thèque hypertrophiée, et par une glande interstitielle fortement étendue (corps jaunes étriés et îlots cellulaires) placés dans un stroma conjonctif.

Au cours d'autres recherches très importantes, il suivit les modifications des greffons, surtout pendant les premiers jours, et observa les signes d'une néoformation ovulaire.

VORONOFF obtint, en collaboration avec RETTERER, des résultats particulièrement heureux. Avec l'auto et l'homo-greffe dans la cavité utérine de chèvres et de brebis, il produisit une hypertrophie et une hyperplasie de la muqueuse de l'utérus à type de placenta maternelle par suite de la prolifération de l'épithélium superficiel et glandulaire.

Une brebis greffée mit bas un an et demi après l'opération.

MANLEY et MARINE ont insisté sur l'activité fonctionnelle durable des auto-greffes comparée à la résorption rapide des greffons homoplastiques.

SAND confirma par une longue série de greffes sur les mâles les résultats de STEINACH et s'occupa particulièrement de l'hermaphrodisme qu'il réussit à produire avec la greffe intra-testiculaire. Il vit que les auto-greffes réussissent mieux que les iso-greffes omologues et celles-ci mieux que les hétérologues.

Il admet que les divers éléments de l'ovaire peuvent se substituer dans la production de l'hormone sexuelle féminine.

Un cas intéressant de féminisation d'un daim a été publié par BRANDES, comme il nous est relaté par KAMMERER. L'animal eut un arrêt dans le développement du larynx et ne présenta pas la croissance des cornes du type masculin.

MOORE observa la survivance de l'ovaire greffé sur les mâles castrés. Il confirma l'observation de STEINACH, que les animaux ont une façon maternelle de se comporter envers les petits. Au contraire, il ne constata aucun instinct sexuel de type féminin, ni aucune modification somatique importante, sauf aux glandes mammaires.

Il réussit à conserver chez un rat blanc pendant 8 mois un ovaire près d'un testicule, ce qui le porta à affirmer qu'il n'y a pas antagonisme entre ovaire et testicule.

LONG et EVANS virent que les ovaires jeunes des rats se développent très rapidement sur les sujets adultes, et commencent à fonctionner après 6 à 8 jours.

MAUCLAIRE (1898) essaya sans résultat la greffe d'ovaire dans les testicules, soit sur des lapins, soit sur des chiens. La greffe sur l'ovaire et sur la face postérieure de l'utérus du lapin au point de bifurcation des cornes utérines, lui donna également des résultats négatifs.

FERÉ, BIRCH, HIRSCHFELD et GARTEN étudièrent, selon MAU-

CLAIRE, la greffe d'ovaires embryonnaires dans les testicules de chiens nouveau-nés.

MITCHELL essaya de rendre plus facile la prise du greffon en injectant avant l'opération de la peptone de Witte, mais le résultat a été complètement négatif.

BONDI et NEURATH greffèrent homoplastiquement des ovaires de rats et sur 27 essais obtinrent trois grossesses.

KUSTNER, après la greffe d'ovaires de femelles en gestation sur des femelles normales, observa un diabète qu'il attribua à la présence du corps jaune.

JARDRY échoua dans des greffes homoplastiques sur les lapins.

TADDEI étudia les modifications histologiques de l'ovaire, porté en ectopie au dehors de la cavité abdominale. La structure reste normale, mais les corps jaunes ne se produisent pas.

SCHOCHET greffa des ovaires dans les yeux de lapines en gestation et observa un arrêt de l'ovulation.

HABERLANDT, avec des greffes sous-cutanées sur des cobayes et sur des lapins, obtint une stérilité pendant quelques mois. Il attribua cette action à la glande interstitielle qu'il trouva bien développée.

CABIGLIO obtint également la stérilité, mais ne confirma pas les données histologiques de cet auteur, car ses greffons ont toujours dégénéré et ont été résorbés.

DODERER, SCHOCHET, HARMS exécutèrent des greffes ovariennes avec différentes modalités de technique.

CÔNE chercha si, à la suite de la greffe ovarienne sur des mâles, on obtenait une production d'anticorps, mais ses résultats ont été négatifs.

COURRIER décrivit la transformation osseuse d'une greffe ovarienne intratesticulaire (1923).

LIPSCHÜTZ exécuta un grand nombre (200) de greffes ovariennes sur les cobayes, soit seul, soit en collaboration avec Voss, KRAUSE et d'autres nombreux collaborateurs. Il s'occupa particulièrement de la question de l'hermaphrodisme et confirma pour les mammifères l'existence du temps de latence et la loi du tout ou rien énoncée par Pézard pour les oiseaux.

Avec la méthode de la greffe intrarénale, il arriva à obtenir un haut pourcentage de réussites.

Ses recherches sur la régénération ovarienne, sur les variations du temps de latence, sur l'antagonisme des glandes sexuelles, et ses plus récentes expériences de « déverrouillement » dont nous devons nous occuper ensuite, ont apporté une importante con-

tribution à l'étude de la greffe ovarienne et des nombreux problèmes de physiologie sexuelle qui sont en rapport avec elle.

Voss s'occupa avec LIPSCHÜTZ de différentes questions liées à la greffe ; étudia les phénomènes de calcification et d'ossification qui peuvent se produire dans les greffons et donna une description très soignée de l'histologie de l'ovariotestis expérimental.

CASTIGLIONI, tout à fait récemment, essaya de faciliter la prise du greffon par des injections au receveur d'extrait ovarien en très petites quantités. La question est encore à l'étude (1).

(1) Pendant l'impression de cet ouvrage de nombreux travaux sur la greffe ovarienne ont paru (PERAZZI, VOSS, LIPSCHÜTZ et collaborateurs, CALVANICO, SERDUKOFF, etc.). Dans l'impossibilité de les résumer ici je renvoie à la bibliographie.

CHAPITRE II

EXAMEN CRITIQUE DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

BUT ET SCHÉMA DES RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons rapidement résumé les données principales de l'expérimentation et nous aurons l'occasion d'y revenir plus en détail au cours de notre exposé.

Si nous les observons maintenant dans leur ensemble, nous voyons que pour la plus grande partie elles sont contradictoires. Les auteurs qui ont étudié le sujet sont arrivés à des conclusions très différentes et ont donné aux mêmes phénomènes des interprétations opposées.

Les faits sûrement acquis sont en nombre très petit et pour les détails de beaucoup d'entre eux la discussion est encore ouverte ; les divers problèmes ont été présentés et abordés par les chercheurs d'une façon très diverse et plusieurs questions ont été seulement esquissées ou effleurées.

Si nous examinons la littérature, nous voyons que la plupart des travaux ne peuvent pas résister à la critique, car ils n'ont pas été conduits avec la rigueur scientifique nécessaire.

D'abord, tous les travaux où l'on n'a pas exécuté un examen histologique des greffons et où l'on s'est borné à leur description macroscopique, ou au signalement des effets fonctionnels, doivent être considérés avec la plus grande réserve.

La même réserve s'impose pour les travaux dans lesquels l'expérimentation a été limitée à un nombre trop petit d'animaux et où les conditions de recherches n'ont pas été exactement indiquées. Bien souvent on est étonné de constater combien les conclusions sont en désaccord avec les résultats expérimentaux

ou de voir qu'une vague opinion théorique se substitue à l'observation objective des faits.

A cause de ces réserves, parmi le nombre énorme de publications sur le sujet, bien peu méritent d'arrêter notre attention.

La critique est rendue encore plus difficile par l'insuffisance habituelle de la documentation. Il est vraiment regrettable que la plus grande partie des chercheurs ne donnent pas de figures des coupes des greffons. Nous manquons d'habitude de tout critérium puisque, comme nous le verrons mieux par la suite, la terminologie anatomique employée pour l'ovaire n'est pas unique. Bien souvent les contradictions dans ce domaine ne sont qu'apparentes et tiennent seulement à ce que chaque auteur part d'un point de vue qui lui est propre et emploie une terminologie tout à fait personnelle. La même confusion se rencontre à cause de généralisations trop hâtives, d'observations trop limitées, et d'expositions incomplètes des conditions expérimentales.

Toutes ces diverses causes d'erreur, de même que l'étendue du problème, sa nouveauté, et l'impossibilité de le résoudre sans le considérer dans son milieu, c'est-à-dire dans ses rapports avec toute la question sexuelle et la question des sécrétions internes en général, rendent très difficile la tâche d'arriver à des conclusions formelles. En général, on peut affirmer que de toutes les expériences de greffe ovarienne il ressort l'existence d'une action hormonale de l'ovaire. Celui-ci exerce sur la formation, sur la conservation et sur le développement des caractères sexuels secondaires (1) une influence très importante, soit excitatrice, soit conservatrice, soit régulatrice. Son action inhibitrice sur les caractères du sexe opposé est moins sûre et son influence générale sur l'organisme est moins connue.

L'étude des conditions de prise de la greffe est dominée par une quantité d'hypothèses, de déductions, de conclusions opposées et pas toujours suffisamment basées sur des recherches expérimentales. Selon la plupart des auteurs, les greffes autoplastiques peuvent vivre pendant une longue période en conservant leur double action générative et endocrine. La durée de leur vie, les modalités de leurs actions, le pourcentage des réussites, sont encore à déterminer.

(1) La classification des caractères sexuels n'a pas encore été établie d'une façon définitive (V. Chap. X). Provisoirement, sous cette dénomination, nous indiquons tous les caractères différentiels entre les deux sexes qui ne sont pas les glandes génitales mêmes, et qui dépendent d'elles.

Pour les homo-greffes au contraire, malgré les brillants résultats obtenus dans quelques cas, l'opinion générale est qu'une prise durable ne peut pas avoir lieu. Seule une survie temporaire, suivie de sclérose et de résorption serait possible, résultats qui sont la règle pour les greffes hétéro-plastiques.

Les modalités de prise des greffons, les conditions de leur survie, les causes de leur destruction, sont encore moins connues. Par conséquent, les règles à suivre dans le choix du terrain et les modalités techniques de l'opération sont différemment considérées, la question du porte-greffon est encore débattue ; différents organes et tissus ont été proposés et divers modes de greffes ont été réalisés. Mais ces résultats ne sont pas aussi satisfaisants qu'il serait désirable et le pourcentage de prise est très faible et très inconstant pour certains animaux supérieurs. Il y a là un facteur qui nous échappe.

Néanmoins, quelques règles générales sur les dimensions du greffon et sur les conditions favorables à sa nutrition peuvent être énoncées.

Mais d'autres questions toutes récentes viennent de passionner le monde scientifique : la féminisation, l'hermaphrodisme, le rajeunissement.

Les expériences de STEINACH, qui ont été d'abord accueillies avec la plus grande incrédulité, ont été confirmées ensuite dans leurs résultats principaux par une série de chercheurs dont le nombre ne fait que croître.

Voilà trois faits nouveaux que nous pouvons désormais considérer comme sûrs dans leur réalité essentielle, quoiqu'ils soient complètement obscurs à beaucoup de points de vue. Il s'agit de problèmes qui n'ont pas seulement une grande valeur théorique, mais aussi une haute importance pratique, à cause de possibles applications aux animaux et à l'homme.

Une des controverses, fondamentale, parce qu'elle comprend tout le problème de la sécrétion interne de la glande sexuelle féminine, est celle de l'origine de l'hormone (1), ou des hormones ovariennes. Les opinions des divers chercheurs sont en effet opposées.

La théorie de la glande interstitielle a trouvé dans la greffe un

(1) Par commodité, j'emploierai souvent cette formule impropre, sans tenir compte de la signification étymologique du mot hormone ; il est évident qu'il n'est pas possible d'admettre la présence d'une seule hormone dans l'ovaire. (V. Chap. IX.)

des terrains les plus favorables à sa présentation, à son développement et à sa discussion.

A côté de ces grandes questions, bien d'autres encore sont en relation avec la greffe ovarienne.

La possibilité d'observer la féminisation d'un organisme masculin remet en question tous les problèmes complexes qui sont en rapport avec l'étude de la spécificité hormonique des sécrétions des glandes sexuelles. Des questions très importantes, comme la question de la sécrétion lactée et des corrélations utérus-ovariques doivent être considérées sous d'autres aspects ; et toute la physiologie de l'ovaire est éclairée d'un jour nouveau.

De nouvelles possibilités naissent pour interpréter le problème de l'antagonisme de la glande féminine et de la glande masculine, de l'hermaphrodisme somatique et psychique, de l'homosexualité. Pour cette dernière on peut même envisager une thérapeutique nouvelle.

Une des causes les plus importantes de la confusion et de l'incertitude qui règnent encore dans cette question, est le manque d'une étude soigneuse et complète de la question de la greffe ovarienne. Chaque auteur s'est borné à exposer les résultats de ses expériences ou de ses applications cliniques, mais personne n'a jusqu'ici considéré le problème dans son ensemble, d'une façon synthétique, comme on l'a fait pour le testicule en envisageant d'une façon critique tous les résultats de l'expérimentation. De même, à mon avis, on n'a jusqu'ici pas suffisamment fixé l'attention sur les grandes différences qui existent entre tel et tel groupe d'animaux, ainsi que VORONOFF l'a justement fait remarquer pour la glande sexuelle masculine. Comme nous le verrons par la suite, il est absolument impossible d'étendre les résultats obtenus sur une classe, ou une espèce déterminée, à d'autres espèces, car il y a même des différences remarquables entre des espèces tout à fait voisines. Il est évident que les grandes lois biologiques qui règlent la prise de la greffe sont identiques dans leurs lignes générales, et qu'elles se vérifient également pour les différentes espèces de vertébrés. Les modifications histologiques du greffon, le processus de sa survie et son évolution sont les mêmes, quoiqu'ils varient dans les détails. Mais si nous passons à l'examen des réactions que subit l'organisme à la suite de la greffe, des relations réciproques entre l'organe implanté et les tissus du receveur, nous voyons qu'elles varient d'une espèce à l'autre : les phénomènes mammaires que nous observons dans les cobayes, ne peuvent pas être décelés chez les lapins ou chez

les rats ; l'hermaphroditisme expérimental n'a pas encore pu être réalisé sur le chien, les modifications du plumage des oiseaux ne trouvent pas de correspondance dans les transformations du poil des mammifères, etc., etc.

Les différences sont encore plus accentuées pour le pourcentage de prise et la durée des résultats. Dans la même classe de mammifères nous trouvons des espèces qui donnent un haut pourcentage de réussites et d'autres dans lesquelles la prise est plus difficile (parmi les rongeurs par exemple ; les cobayes et lapins nous en fournissent un exemple).

La même diversité se rencontre pour le siège de la greffe : pour certains animaux le siège semble être indifférent (oiseaux, cobayes, etc.) ; pour d'autres, au contraire, le choix joue un rôle considérable (chien). Tous les autres facteurs qui règlent la prise, et dont nous parlerons en détail dans le chapitre IV, jouent un rôle très différent. C'est ainsi que les différences d'individualité, de famille et de variété, n'exercent aucune action favorable ou défavorable dans le cas des cobayes, tandis que la greffe prend d'autant plus difficilement sur les animaux supérieurs que ces différences sont plus accentuées.

Je crois que ces brefs exemples, qui se multiplieront dans notre exposé ultérieur, seront suffisants pour démontrer l'impossibilité et le danger de toute généralisation.

Cette grande variabilité n'a du reste rien d'étonnant si l'on songe que les glandes sexuelles sont le siège des différences de races qui se perpétuent à travers le germe qu'elles produisent. Nous connaissons leur énorme importance dans le développement de l'organisme et dans la formation de certains organes, qui ne sont pas seulement distinctifs du sexe, mais aussi de l'espèce, pour certaines classes de vertébrés. Il est donc bien naturel que le rapport somato-sexuel ne soit pas constant pour tous les êtres, mais qu'au contraire il possède une valeur et une signification différentes pour chacun d'eux, d'autant plus que le cycle sexuel est aussi fortement variable dans la vie de chaque groupement animal par ses manifestations, sa durée, et son importance.

De tout ce que j'ai dit, ressort que le but de mon travail est un essai de considérer dans son ensemble la question de la greffe ovarienne et de ses importants problèmes collatéraux, tels que les recherches les plus récentes, et surtout mes expériences personnelles, nous permettent de les poser.

J'ai cherché à contrôler avant tout les observations souvent contradictoires des auteurs précédents et à distinguer ce qui était

certain de ce qui était seulement une hypothèse non encore confirmée.

Après ce travail préliminaire, j'ai abordé le problème de la greffe ovarienne sous tous ses aspects dans un double but scientifique et pratique en l'envisageant à trois points de vue, divers, mais intimement liés : histologique, biologique et chirurgical.

L'étude histologique a porté soit sur l'histologie normale de l'ovaire, qui présente encore des points très obscurs et surtout une grande confusion de terminologie et d'interprétation, soit sur les modifications histologiques de l'ovaire greffé, en le suivant dans tout le processus de la prise et en cherchant à découvrir les rapports qui existent entre ses fines modifications cellulaires et son action physiologique, pour voir lesquels de ses éléments constitutifs peuvent être considérés comme le siège des hormones ovariennes.

J'entre de cette façon dans le problème biologique qui peut être synthétiquement limité à l'étude des rapports réciproques somato-sexuels : action de la glande sexuelle sur l'organisme châtré ou normal du même sexe et du sexe opposé, et action du soma, dans les conditions les plus diverses, sur le greffon.

Entre le problème biologique et l'étude chirurgicale est placé un troisième groupe de questions dont la résolution théorique a une grande importance au point de vue de la réalisation pratique de la greffe, à savoir l'étude de toutes les causes qui influent sur la prise du greffon. De là, nous arrivons tout de suite au problème chirurgical par excellence : le problème de la technique opératoire.

SCHÉMA DES EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Mes expériences ont porté sur une longue série d'animaux d'espèce différente qui ont été opérés en des conditions diverses avec diverses techniques, en appliquant les différents types de greffe.

J'ai employé des chiens, des rats blancs, des lapins et surtout des cobayes, qui sont très adaptés à ce genre de recherches à cause de la facilité de la prise et de certaines conditions anatomiques qui permettent d'en suivre très bien les effets.

Les expériences peuvent être résumées schématiquement dans le tableau suivant :

GREFFES HOMO- SEXUELLES	GREFFES AUTOPLASTIQUES	}	Sur animaux châtrés.
			Sur animaux ovariectomisés unilatéralement.
			Sur animaux normaux.
	GREFFES HOMOPLASTIQUES	}	Sur animaux châtrés.
			Sur animaux ovariectomisés unilatéralement.
			Sur animaux normaux.
GREFFES HÉTÉROPLASTIQUES	}	Para-hétéroplastiques (1), sur animaux châtrés.	
		Télo-hétéroplastiques	Sur animaux châtrés.
			Sur animaux ovariectomisés unilatéralement.
GREFFES HÉTÉRO- SEXUELLES	GREFFES HOMOPLASTIQUES	}	Sur animaux châtrés.
			Sur animaux avec un seul testicule.
			Sur animaux normaux.
	GREFFES TÉLO-ÉTÉRO- PLASTIQUES	}	Sur animaux vieux (2).
			Sur animaux châtrés.
			Sur animaux avec un seul testicule.
			Sur animaux normaux.

Au total, j'ai opéré 332 animaux (3) divisés de la façon suivante :

197	GREFFES HOMOSEXUELLES.....	}	29 autoplastiques.
			105 homoplastiques.
			63 hétéroplastiques.
135	GREFFES HÉTÉROSEXUELLES..	}	97 homoplastiques.
			38 hétéroplastiques.

(1) Voronoff a proposé de considérer en soi les greffes entre espèces différentes, mais très rapprochées au point de vue zoologique : greffes qu'il appelle homéoplastiques. En réalité, ses expériences de greffe testiculaire justifient cette conception qui correspond en même temps à une exigence pratique.

Pour l'ovaire, toute expérience fait défaut, mais une division de ce genre peut être utilement acceptée. Je propose donc de conserver le groupe des greffes hétéroplastiques opposé à celui des homo et des autoplastiques et de les diviser dans les deux sous-groupes de greffes télo-hétéroplastiques et para-hétéroplastiques, selon que la greffe est exécutée entre espèces différentes et éloignées, ou entre espèces diverses mais voisines (du chien au loup, du lièvre au lapin, du singe à l'homme, etc.).

(2) Les greffes sur les animaux vieux, quoiqu'elles soient en réalité des greffes homoplastiques homo ou hétérosexuelles, méritent tout de même d'être considérées à part, à cause de leurs caractéristiques spéciales.

(3) Au moment de l'impression le nombre de mes greffes ovariennes dépasse 350.

Cette représentation schématique expose seulement l'ensemble de mes recherches qui, comme je l'ai dit, ont été exécutées pour chaque groupement sur différentes catégories d'animaux et dans des conditions variables.

Pour être plus complet, sans me répandre exagérément sur les conditions expérimentales, j'en indiquerai rapidement les modalités les plus intéressantes :

I. — ETUDE HISTOLOGIQUE. — Tous les animaux opérés ont été étudiés à ce point de vue. De plus, j'ai étudié des ovaires dans différentes conditions expérimentales, c'est-à-dire après ligature des trompes (cobayes), après extirpation d'un ovaire et de différentes portions de l'autre (cobayes), après traitement avec les rayons X (femme).

Fixation au Bouin, Zenker, Flemming, liqueur de Kleinenberg, formaline ; inclusion à la paraffine ; coloration à l'hémalum ou hémotixyline au fer, éosine-orange et vert lumière, ou par la méthode de Cajal.

D'autres coupes au microtome congélateur ont été traitées par le Sudan II ; le Nilbau, etc. D'autres par la méthode de Ciaccio, etc.

II. — FÉMINISATION, HERMAPHRODISME EXPÉRIMENTAL. — Les organes et les tissus les plus différents ont été essayés comme siège de greffe.

Pour les recherches sur l'hermaphrodisme plusieurs séries d'animaux ont été opérés (cobayes, lapins, chiens), c'est-à-dire :

1. — *Greffe dans les différents organes et tissus en laissant les deux testicules en place.*

2. — *Greffe dans les différents organes et tissus après enlèvement d'un testicule.*

3. — *Greffe dans un testicule en laissant l'autre en place.*

4. — *Greffe dans les deux testicules.*

5. — *Greffe dans un testicule après enlèvement de l'autre.*

6. — *Greffe simultanée dans un seul, avec ou sans enlèvement de l'autre, ou dans les deux testicules, et dans les différents tissus.*

Les expériences ont été exécutées soit sur des animaux jeunes, soit sur des animaux adultes ayant atteint leur parfaite maturité sexuelle, et en deux séries homo et hétéro-sexuelles.

III. — CONDITIONS DE PRISE. — Plusieurs séries d'animaux ont été opérés dans les conditions les plus différentes :

I — *Age.* — Animaux nouveau-nés, jeunes et adultes.

2. — *Conditions fonctionnelles.* — Animaux à ovaires en repos ; animaux à ovaires fonctionnels : au moment du rut, en gestation, en lactation.

Animaux châtrés, complètement ou partiellement.

3. *Consanguinité.* — Animaux de la même portée ou sans aucun rapport de parenté (chiens, chats, lapins, cobayes).

4. — *Espèce et variété.* — Animaux d'espèce et de variété différente (cobayes angoras et cobayes communs).

5. — *Temps de castration.* — Des greffes ont été exécutées après ovariectomie à différents intervalles variant de quelques jours à 8 ou 9 mois.

6. — *Grefe après hystérectomie.*

7. — *Greffes dans le pavillon de l'oreille des lapins après enlèvement du ganglion cervical supérieur.*

8. — *Greffes répétées du même type ou de type différent sur le même animal après enlèvement du greffon précédent.*

Les greffes ont été faites dans des sièges différents, c'est-à-dire :

1. — Tissu sous-cutané.

2. — Tissu musculaire.

3. — Rate.

4. — Foie.

5. — Reins.

6. — Ganglions lymphatiques.

7. — Testicules.

8. — Péritoine.

9. — Utérus (dans la paroi).
(dans la cavité).

10. — Sur et dans les ovaires.

Les conditions fonctionnelles, d'âge, etc..., ont été variées dans les différentes recherches pour le receveur et pour le donneur.

Pour l'étude de la technique, j'ai essayé la greffe des ovaires entiers, par moitiés, et par petits fragments.

CHAPITRE III

STRUCTURE DE L'OVAIRE

Avant de commencer l'étude de la greffe, il est nécessaire d'exposer très brièvement la structure microscopique de l'ovaire, pour bien évaluer les résultats expérimentaux et éviter toute confusion.

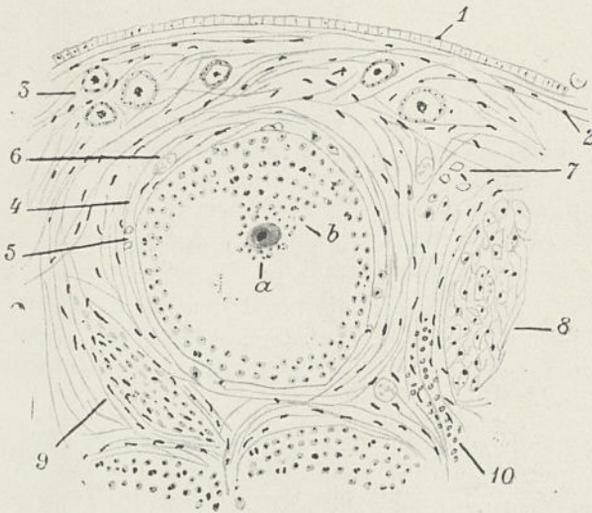


Fig. 1. — Structure de l'ovaire (schématique).

1. Epithélium germinatif ; 2. albuginée ; 3. follicules primordiaux ; 4. follicule en développement avec a) corona radiata ; b) discus proligerus ; 5. thèque interne ; 6. thèque externe ; 7. cellules interstitielles ; 8. corps jaune vrai ; 9. corps jaune faux ; 10. cellules d'un corps jaune faux passées dans le stroma.

Je me bornerai à en donner une description générale en indiquant la terminologie que j'emploierai dans le cours de mon travail ; après avoir décrit analytiquement ses divers éléments constitutifs, je chercherai à déterminer leurs rapports réciproques.

Mais d'abord je désire faire remarquer combien quelques auteurs ont exagéré l'importance du critérium morphologique pour la classification des éléments endocrines. Il est hors de doute qu'il y a une correspondance entre la structure anatomique de chaque organe et de chaque élément cellulaire et son action fonctionnelle, mais nos connaissances sont encore trop imparfaites pour qu'il nous soit possible de tirer des conclusions physiologiques d'une simple observation histologique.

Je n'accepte donc pas, par exemple, l'opinion de quelques chercheurs, que tout ce qui se colore par le Soudan III doit être considéré comme élément endocrine (HABERLAND, etc.) et dans l'estimation de la valeur fonctionnelle d'un élément je me servirai de la donnée morphologique en la mettant toujours en rapport avec une donnée expérimentale.

a) Histologie de l'Ovaire

Dans ce chapitre j'essaierai d'examiner les différentes structures de l'ovaire en me plaçant à un point de vue très général et, si j'ose dire, statique. J'en étudierai ensuite les modifications aux divers stades de l'évolution.

Si nous observons un ovaire de mammifère, nous pouvons distinguer tout de suite les différentes parties (fig. 1), c'est-à-dire grosso modo : l'épithélium germinatif, les follicules, le stroma, les corps jaunes. À un examen plus approfondi, ces divers éléments apparaissent à leur tour comme constitués de parties différenciées.

Épithélium germinatif. — L'épithélium germinatif est formé par une rangée de cellules qui se trouvent à la surface de l'ovaire et lui forment un revêtement épithélial se continuant au niveau du hile ovarien avec le revêtement péritonéal.

Il présente un aspect, différent selon l'espèce animale et selon les diverses périodes de la vie sexuelle.

Il est composé de cellules cubiques ou aplaties, généralement plus développées et plus hautes dans les premiers temps de la vie.

Chez les singes (cynocéphales, magots, chimpanzés), il se présente sous forme d'une rangée cellulaire aplatie (fig. 2), cubique ou cylindrique (fig. 3), avec une membrane limitante très nette vers l'extérieur. Ses noyaux sont ovoïdes, intensément chromatiques, disposés avec leur grand axe parallèle (cellules aplaties)

ou perpendiculaires (cellules cylindriques) à la surface de l'ovaire. Chez les cobayes, même adultes, l'épithélium germinatif est assez souvent pluristratifié en quelque endroit de la surface.

L'épithélium germinatif des chiennes ressemble beaucoup à celui des cobayes : les noyaux sont ronds, les cellules, cylindriques chez les nouveau-nés, s'aplatissent ensuite.

Chez la femme, les cellules sont cubiques et disposées sur une seule rangée.

L'épithélium germinatif joue un rôle particulièrement important dans la vie embryonnaire et dans les premiers temps qui suivent la naissance. Il présente alors des invaginations qui pénètrent dans l'intérieur de l'ovaire et constituent les cordons de Pflüger, aux dépens desquels, comme nous le verrons tout à l'heure, se forment les follicules et les ovules. Selon quelques auteurs (PALADINO, etc.), ce processus peut avoir lieu, quoique très rarement, chez des animaux adultes. Une néoformation ovulaire aux dépens de l'épithélium germinatif a été observée dans quelques espèces (cobayes, chiennes...), même sur des individus ayant atteint leur complet développement. Dans les ovaires de cobaye (adulte) j'ai plusieurs fois rencontré, en rapport avec l'épithélium germinatif, des amas cellulaires, qui donnent l'impression d'un passage des éléments de ce dernier dans la substance corticale (fig. 4 et 5).

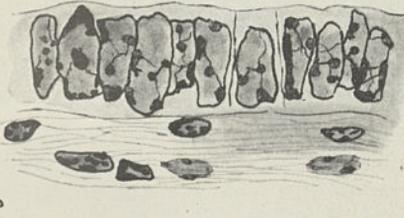


Fig. 3. — Epithélium germinatif de papion. Oc. 8, comp. Ob. $\frac{1}{16}$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Chez les animaux vieux, il s'atrophie comme les autres éléments ovariens et on trouve alors de grandes parties de surface qui en sont complètement dépourvues.



Fig. 2. — Epithélium germinatif de magot. Oc. 8, comp. ob. $\frac{1}{16}$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

L'épithélium germinatif présente des variations assez notables non seulement selon l'espèce mais aussi selon l'âge. Son aspect se modifie parallèlement à la croissance de l'animal et il peut se présenter même chez des individus du même âge avec un aspect différent : pluristratifié, ou cubique simple, ou aplati.

Il est probable que, particulièrement dans les espèces à rut périodique, on peut avoir des modifications de saison et de période sexuelle.

Les figures karyokinétiques fréquentes chez les nouveau-nés (chiens, cobayes) ou chez les embryons, disparaissent ensuite.

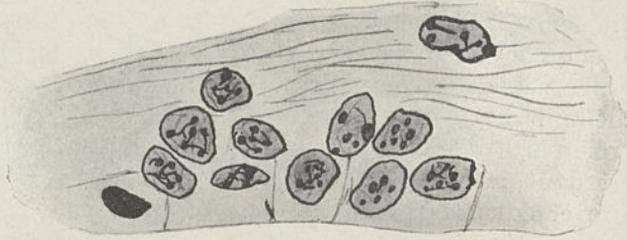


Fig. 4. — Epithélium germinatif de cobaye adulte. Les éléments épithéliales paraissent passer dans la substance corticale. Oc. 8 comp ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Au-dessous de l'épithélium germinatif il existe une couche fibreuse d'épaisseur variable suivant les divers points et suivant les individus : peu développée chez les animaux jeunes, plus épaisse chez les adultes, on l'appelle albuginée (fig. 2, 3, 4, 5).

Follicules. — Les follicules de VAN GRAAF sont la formation la plus caractéristique de l'ovaire.

Ils se présentent avec un aspect différent selon leur degré de

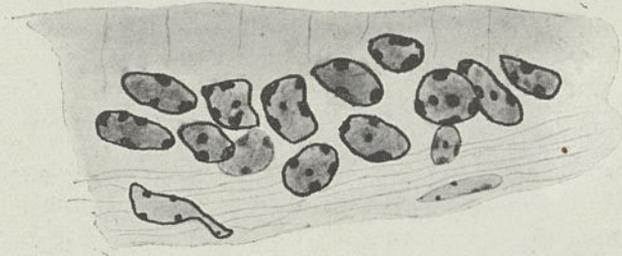


Fig. 5. — Epithélium germinatif de cobaye adulte id. id.

développement. Nous étudierons donc successivement un follicule primordial, un follicule en développement, et un follicule mûr. Nous traiterons ensuite de l'atrésie folliculaire, soit dans ce chapitre, soit dans le chapitre V.

Les follicules primordiaux se trouvent à la périphérie de

l'ovaire dans l'épaisseur de l'albuginée et parmi le stroma, dans la partie qu'on appelle corticale. Ils sont constitués par une cellule centrale, ou ovocyte, entourée de 7 ou 8 cellules aplaties, disposées dans une seule couche.

L'ovocyte présente un noyau irrégulier, intensément coloré, d'aspect variable. Une membrane très mince contient le protoplasme qui est clair, granuleux, acidophile. Les cellules folliculaires ont un aspect caractéristique : elles sont aplaties, à contours nets, avec un noyau clair, allongé en forme de bâtonnet, qui contient d'habitude deux granules de chromatine éloignés

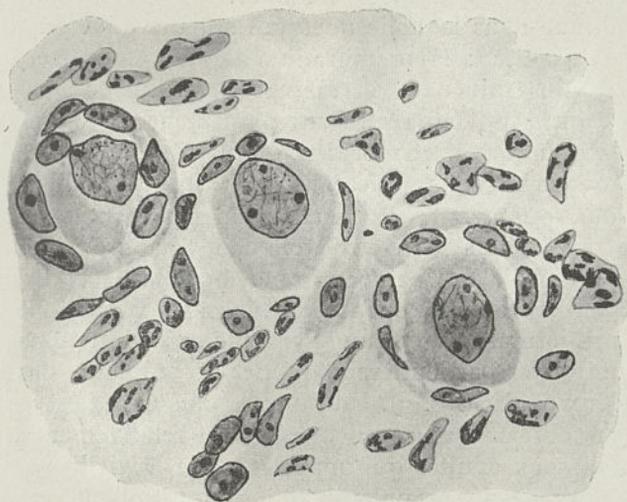


Fig. 6. — Ovaire de cobaye adulte : follicules primordiaux. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

entre eux, placés souvent aux deux extrémités (fig. 6). Le protoplasme est en petite quantité, et se colore plus faiblement.

L'aspect des follicules primordiaux est à peu près le même chez les diverses espèces animales et chez la femme et il est difficile d'y trouver des différences notables.

Leur nombre diminue continuellement à partir de la croissance. Selon les calculs les plus certains, chez la femme, il y en aurait entre 300.000 et 400.000.

Leur destinée est différente : un petit nombre se développe et arrive à maturation ; d'autres commencent à se développer mais, avant que le processus ne s'achève, se détruisent ; d'autres enfin disparaissent avant de commencer leur développement. L'évolu-

tion du follicule détermine une profonde modification dans sa structure qui devient assez complexe. A la multiplication des cellules épithéliales, qui constituent les cellules de la granuleuse, s'ajoutent deux nouvelles formations qui prennent le nom de thèque interne et de thèque externe.

L'ovule, de son côté, augmente de grosseur et modifie son aspect. Il se présente maintenant sous forme d'une cellule ronde, avec un protoplasme abondant (vitellus) dans lequel on trouve souvent des enclaves et des lipoides, soit sous forme de grosses gouttes, soit sous forme de granulations diffuses. Près du noyau on trouve le corps vitellin de Balbiani. L'ovule est entouré par une membrane dans laquelle quelques auteurs distinguent nettement deux parties : la membrane vitelline proprement dite à l'intérieur, plus mince, et la membrane pellucide plus grande et épaisse, qui serait en réalité un produit de sécrétion des cellules de la granuleuse, et représente la partie anovulaire des filaments et des formations cuticulaires de la corona radiata.

Le noyau, ou macula germinativa, ne croît pas proportionnellement au vitellus : il est relativement plus petit que dans le follicule primordiale. Une membrane le délimite et il présente une substance chromatique d'aspect très varié. D'habitude chaque follicule primordial contient un seul ovule, mais il n'est pas exceptionnel de trouver particulièrement chez les animaux, des follicules avec deux ovules (fig. 7). Un nombre plus grand est assez rare (fig. 8). J'ai observé que ce phénomène est relativement fréquent chez les animaux adultes qui approchent de la vieillesse.

Les cellules de la granuleuse qui se multiplient activement par karyo-kinèse sont disposées en plusieurs couches, tandis qu'entre elles et l'ovule se forme la cavité folliculaire où se rassemble un liquide qui se caille après fixation en une masse finement granuleuse ou réticulaire (liquol folliculi).

Les cellules de la granuleuse sont polyédriques ; elles possèdent un gros noyau rond, avec une forte quantité de chromatine.

Les théques constituent l'enveloppe extérieure du follicule et on les divise d'habitude en thèque interne et thèque externe. Au point de vue morphologique, il serait néanmoins plus logique de distinguer seulement une thèque composée d'une partie cellulaire et d'une partie fibreuse.

La thèque externe est formée par des fibres conjonctives qui enveloppent le follicule en le séparant du stroma. Dans la thèque interne, on trouve parmi les fibres conjonctives de grandes cel-

lules à type épithélial disposées en différentes couches et en nombre variable. Elles présentent un gros noyau, clair, peu basophile, toujours moins coloré que le noyau des cellules de la granuleuse, dans l'intérieur duquel on peut distinguer de rares granules à disposition périphérique. A cette période, les cellules thécales sont disposées avec le grand axe de leur noyau perpendiculaire par rapport à celui des cellules de la granuleuse, et parallèle à la direction des fibres conjonctives.

Dans la thèque les vaisseaux sont très abondants. Cette dernière est séparée nettement de la granuleuse par ce qu'on a appelé la membrane de Slanjanski. Cette membrane apparaît en coupe sous la forme d'un filament conjonctif parfaitement analogue à ceux qui entourent le follicule et divisent les rangées de cellules thécales (fig. 9, 10).

Très rarement dans les thèques se trouvent des globules blancs ; les karyokinèses sont moins fréquentes que dans les cellules de la granuleuse.

Le follicule mûr a un aspect caractéristique de vésicule. L'ovule

est entouré par un groupe de cellules de la granuleuse qui prennent le nom de corona radiata (fig. 1, 8) ; cet amas périovulaire rattache l'ovule à l'amas pariétal et au point de passage de l'ovule à la paroi prend le nom de disque prolifère (fig. 1).

Dans le follicule mûr, le liquide folliculaire est très abondant, les karyokinèses sont moins fréquents.

La liquor folliculi se répand parmi les cellules de la granuleuse et se caille sous forme d'un réticulum à mailles larges.

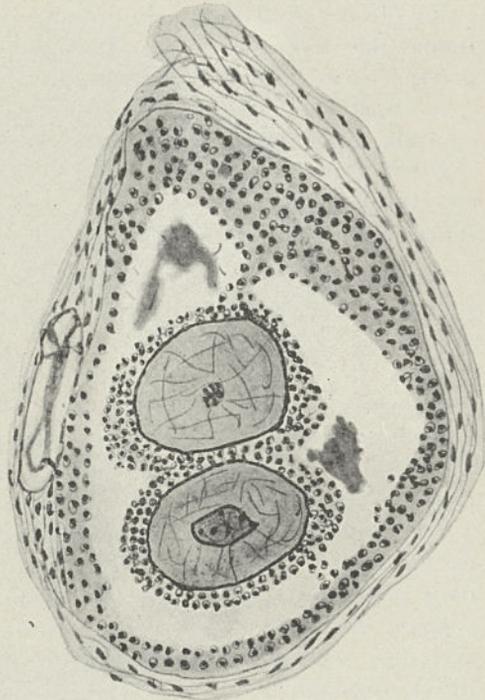


Fig. 7. — Ovaire de chienne adulte : follicule avec deux ovules. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

Plusieurs auteurs ont signalé des modifications des divers éléments folliculaires dans le follicule mûr, soit dans les éléments de la thèque interne (CORNER) (1), soit dans les cellules de la granuleuse (ROBINSON), soit dans l'ovule (VAN DER STRICHT) (2). Mais je n'insiste pas davantage, parce que ces détails, qui ne sont d'ailleurs pas encore bien établis, ne présentent pas grand intérêt pour nous.

A côté des follicules primordiaux, des follicules en développement, des follicules mûrs, nous avons à considérer un autre groupe important de follicules : les follicules en atrophie.

Il s'agit de follicules qui n'arrivent pas au développement complet, mais qui se détruisent avant d'atteindre leur maturation.

Etant donné l'importance de ce processus qui n'a pas encore été étudié d'une façon complète et qui est décrit de façon différente, j'en ferai l'objet d'une étude spéciale.

Stroma (3). — Entre les follicules et les corps jaunes, on trouve le stroma qui constitue un soutien et les sépare les uns des autres.

Dans le stroma, nous pouvons distinguer divers éléments d'importance tout à fait différente. La partie d'habitude la plus volumineuse est constituée par le tissu conjonctif dont les fibres se répandent parmi les divers éléments ovariens en se rattachant périphériquement à la membrane albuginée.

Son importance varie selon l'espèce et l'âge : dans les ovaires de femme, de chienne, de singe, il est particulièrement abondant dans la partie centrale ou médullaire ; dans les ovaires de cobaye, de lapin, de rat, cette distinction est moins nette. Chez certaines espèces on trouve même des fibres élastiques et des fibres musculaires lisses. Le tissu conjonctif du stroma forme un système fibrillaire qui a été bien mis en évidence par quelques auteurs (CESA-BIANCHI). Parmi les fibres conjonctives, on rencontre plusieurs éléments cellulaires différents : de grosses cellules pigmentifères, des cellules fusiformes, de petites cellules

(1) Cyclic changes in the ovaries and uterus of the sow and their relation to the mechanism of implantation, *Carnegie Institution Washington* 1921. Pub. W 276.

(2) VAN DER STRICHT. Etude comparée des œufs des mammifères aux stades de l'accroissement, de la maturation, de la fécondation et du début de la segmentation. (*C. R. Soc. des Anat. Gand*, 1922.)

(3) Je donnerai au stroma une signification très générale, en y comprenant tout le tissu intrafolliculaire.

rondes, de grosses cellules épithéloïdes. La présence de cellules pigmentifères n'est pas constante, il s'agit de gros macrophages chargés d'un pigment jaune, d'origine probablement hématique.

Le nombre de petites cellules rondes est assez variable. Il s'agit de cellules à type lymphocitaire, avec un noyau rond intensément chromatophile. Les cellules fusiformes sont des cellules conjonc-

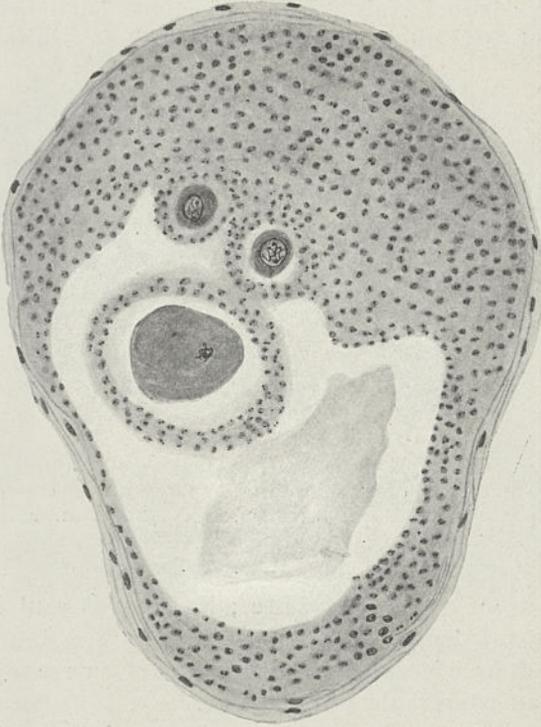


Fig. 8. — Ovaire de chienne adulte ; follicule avec trois ovules ; chaque ovule possède une corona radiata. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

tives sans importance spéciale. Les cellules épithéloïdes sont au contraire de gros éléments quelquefois chargés de granulations graisseuses. Elles ressemblent beaucoup aux cellules thécales dont nous avons parlé.

Leur nombre est très variable, non seulement chez les espèces diverses, mais aussi aux diverses phases de la vie sexuelle.

C'est à ces éléments qu'on donne d'habitude le nom de cellules

interstitielles. Nous en parlerons plus en détail dans un paragraphe spécial.

Quelquefois on observe dans le stroma des formes karyokinétiques. Il est difficile de décider s'il s'agit de mitoses de cellules conjonctives ou de cellules interstitielles, mais il est certain qu'il s'agit d'un vrai processus de multiplication cellulaire (fig. 11).

Corps jaunes. — Il faut distinguer deux variétés de corps jaunes : les corps jaunes vrais et les corps jaunes faux. Les premiers sont ceux qui dérivent de la maturation et de la déhiscence folli-



Fig. 9. — Greffe homoplastique hétérosexuelle dans la rate de cobaye, après 5 mois et 19 jours. Membrane de Slawjanski entre la thèque interne et la granulose. Oc. 8, comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

culaire, suivie ou non de grossesse ; les seconds sont le résultat d'un processus d'atrésie.

Nous parlerons ici seulement des premiers en renvoyant pour les seconds au paragraphe sur l'atrésie.

Les corpora lutea vrais se présentent sous l'aspect d'une véritable glande. Ils sont en état de complet développement, des formations grossièrement rondes avec une hémorragie, un caillot, ou un amas conjonctif au milieu, selon leur degré d'évolution, et tout autour des rangées cellulaires disposées en cordons, divisées entre elles par des fibres conjonctives abondamment pourvues de capillaires. Dans l'ensemble on a l'impression d'un lobe glandulaire, limité extérieurement par une couche conjonctive.

Les cellules lutéiniques sont de gros éléments irrégulièrement polyédriques avec une membrane limitante nette, protoplasme

alvéolaire, et noyau rond. Elles ont été comparées aux cellules médullaires des surrénales.

Leur aspect et surtout leur contenu varie selon le stade de l'évolution.

Nous pouvons distinguer deux genres d'inclusions cellulaires : la lutéine et des substances grasses.

La lutéine, est un pigment caractéristique des corps jaunes.

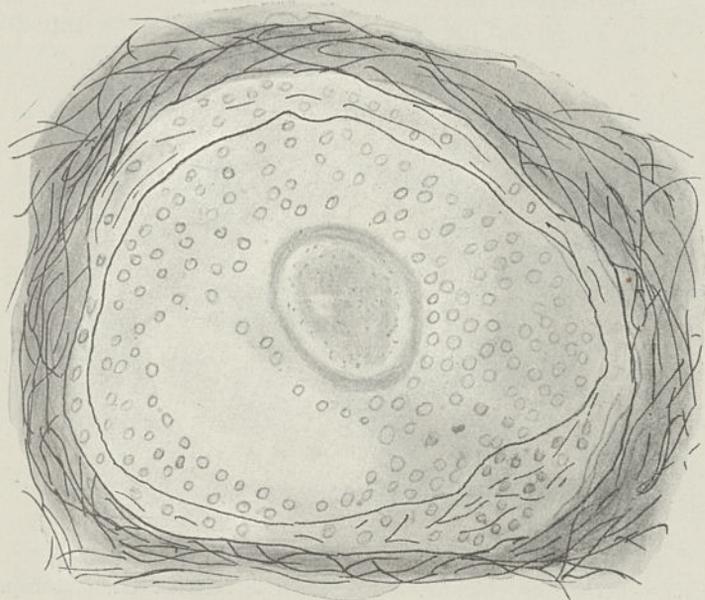


Fig. 10. — Ovaire de lapin. Méthode de De Rio Hortega. Membrane de Slawjanski et tissu conjonctif des thèques. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

Plus tard, elle est remplacée par des enclaves grasses de différentes natures.

On observe en effet de la graisse qui résiste au xylol et de la graisse soluble. La première est spécialement localisée dans les cellules périphériques. Elle se présente sous un aspect variable. Dans certaines cellules, elle est déposée en petite quantité sous forme de petites granulations à l'aspect de sécrétion cellulaire. Dans d'autres, au contraire, elle s'accumule en gros amas et en grosses gouttes intensément osmophiles ; d'autres cellules enfin sont complètement transformées en un amas gras ; elles ont perdu leurs limites cellulaires, le noyau a disparu, la graisse

déborde en dehors. Les figures karyokinétiques sont plus fréquentes qu'on ne le croit généralement. Souvent, mais pas toujours, les mitoses semblent être le résultat d'un processus dégénératif (fig. 12-13).

Parmi les cellules lutéiniques on trouve de petites cellules conjonctives et des capillaires sanguins. Des fibres conjonctives pénètrent à l'intérieur du corps jaune et lui donnent un aspect lobulaire en divisant les cordons cellulaires.

Le corps jaune évolue vers la cicatrisation et se transforme

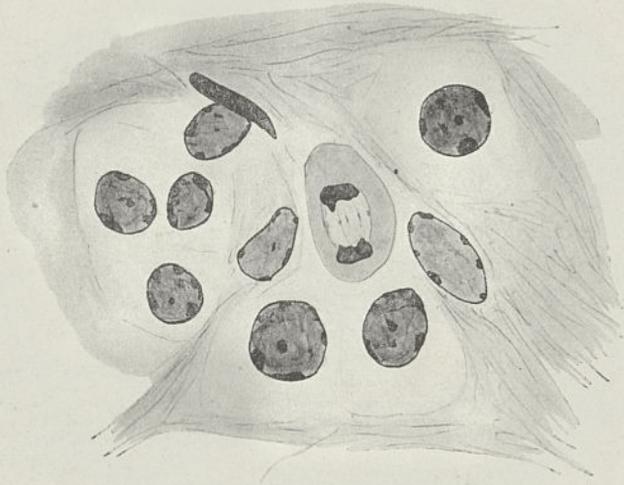


Fig. 11. — Ovaire de chienne. Mitose dans le stroma. Oc. 8, comp. Ob. $\frac{1}{16}$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

alors en corps albicans. Tous les stades transitoires peuvent être observés et je n'insiste pas davantage sur leur description.

Au point de vue physiologique, on peut distinguer un corpus luteum de la menstruation (ou du coït infécond, ou du rut chez les animaux sans menstruation) et un corpus luteum de la grossesse. En réalité les deux formations se ressemblent parfaitement dans leur structure générale, et on ne saurait les distinguer l'une de l'autre avec nos techniques, quoiqu'il existe en réalité non seulement des différences de durée, mais aussi des différences dans le contenu cellulaire (composition de la graisse). Le nombre de corps jaunes qui peut se trouver dans un ovaire varie d'espèce à espèce et est en relation avec le nombre de petits dont la femelle peut accoucher. A certains moments et pour certains

animaux (chiens, vaches, etc.), ils peuvent occuper presque la totalité de l'ovaire.

b) Embryogénèse de l'ovaire (1)

L'étude de l'embryogénèse de l'ovaire et des glandes génitales en général a reçu une grande impulsion pendant ces dernières années et beaucoup d'anciennes théories ont été modifiées, au moins en partie, et certainement d'une façon provisoire. Je ne m'étendrai pas sur cette question et je me bornerai à indiquer le processus dans ses grandes lignes, indiquant surtout ce qui est nécessaire à une exacte compréhension des paragraphes suivants. En effet, l'étude de l'embryologie de l'ovaire et de sa différenciation éclaire les rapports réciproques de ses divers éléments constitutifs. Sans exagérer son importance, il faut reconnaître que toute l'étude histologique serait incomplète sans un aperçu de ce domaine, surtout pour l'ovaire qui est un organe polymorphe en transformation continuelle.

La connaissance exacte de l'origine embryologique de chaque élément ovarien peut en même temps aider à son interprétation physiologique.

Dans ces derniers temps les idées sur la valeur fonctionnelle des tissus en rapport avec leur origine ont été sensiblement modifiées et il y a une tendance générale à abolir les distinctions qu'on faisait autrefois à ce propos entre tissus conjonctifs et tissus épithéliaux. Mais pour le moment, rien ne nous autorise

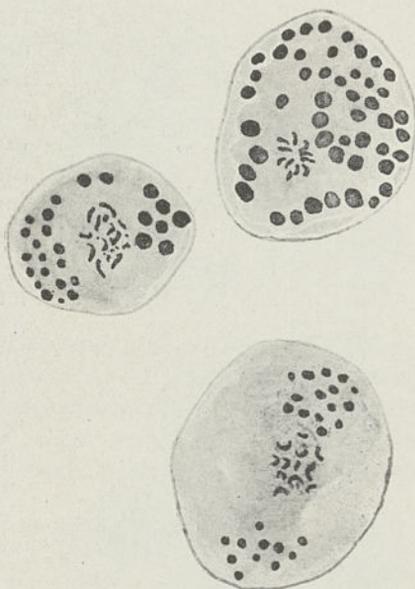


Fig. 12. — Ovaire de cobaye. Formes dégénératives (fausses mitoses) dans le corps jaune vrai. Oc. 4 comp. Ob. $\frac{1}{16}$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

(1) Dans cette exposition, j'ai suivi surtout A. BRACHET. Traité d'embryologie des vertébrés, Masson 1921.

à accepter cette nouvelle façon de considérer la question et les tissus épithéliaux ne peuvent pas être détrônés de la place noble dans laquelle nous sommes habitués à les considérer.

Nos connaissances sont encore trop incertaines pour nous permettre de changer d'avis à cause de quelques exemples encore douteux.

La découverte moderne la plus intéressante dans l'embryologie des glandes génitales a été celle de l'existence de gonocytes primaires qui n'ont à leur origine aucune relation génétique avec

les ébauches génitales au contact desquelles ils arrivent secondairement. Parvenus là, ils semblent destinés à se détruire ; mais c'est sous leur stimulation que les cellules de la crête germinative prolifèrent, et se transforment en partie (gonocytes secondaires) en cellules sexuelles.

La crête génitale, ou bandelette germinative, est formée d'un stroma conjonctif revêtu d'un épithélium germinatif. Chez les mammifères, elle est assez allongée, longitudinalement, et est placée le long du mésonéphros dont elle dépasse l'extrémité postérieure sans rejoindre l'antérieure. Elle présente alors trois parties dont seulement la moyenne, ou partie génitale, présente un intérêt

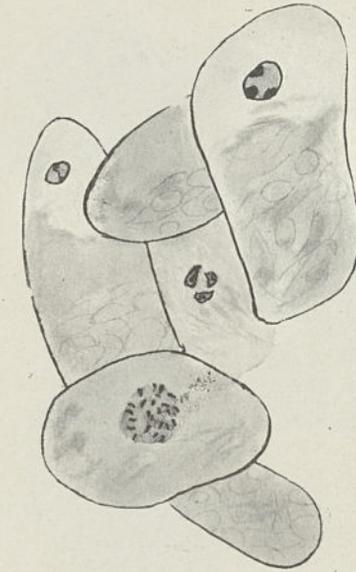


Fig. 13. — Ovaire de cobaye. Id.

pour nous, tandis qu'aux bouts elle n'est qu'un simple plissement de la paroi coelomique (parties près et post-génitales). Les gonocytes primaires ont chez les mammifères une origine non encore exactement déterminée, mais il est probable qu'ils se forment dans la région du sac vitellin. Leur évolution a lieu en trois stades distincts : étape des ébauches paires primaires, étape de l'ébauche médiane impaire, étape des ébauches paires définitives. Une fois arrivés en contact avec l'épithélium génital, les gonocytes perdent leurs grains deutoplasmiques et prennent un aspect semblable à ceux des cellules qui les entourent. C'est alors que les gonocytes secondaires entrent en prolifération

active et forment des bourgeons qui s'enfoncent dans le mésenchyme (cordons médullaires). Tout de même une certaine quantité de gonocytes restent parmi les cellules de l'épithélium et constituent une réserve qui sera employée plus tard.

Les cordons médullaires augmentent de volume, s'anastomo-

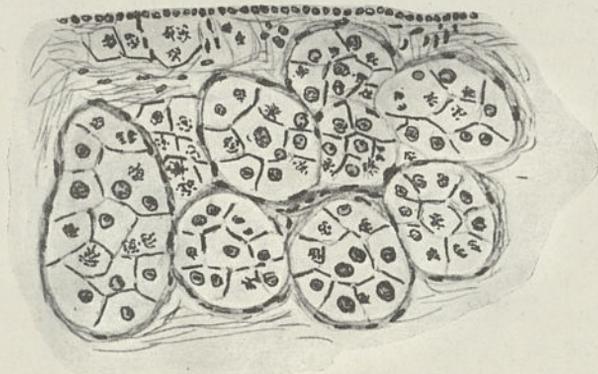


Fig. 14. — Chienne nouveau-née. Cordons de Pflüger. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

sent entre eux, tandis que les gonocytes arrivent du stade d'ogonie jusqu'au stade d'ovocyte. Ceux-ci s'entourent d'une couche épithéliale et de cette façon se constituent les premiers follicules de Graaf. Mais cette génération n'est pas définitive ; dans les cellules apparaissent des gouttelettes grassieuses, et, après, les cordons médullaires dégèrent et disparaissent. L'épithélium subit alors une autre poussée, et les gonocytes de réserve viennent former une nouvelle génération définitive (cordons de Pflüger fig. 14, 15).

Tout ce processus a lieu lentement et à la naissance n'est pas encore achevé. Les modifications ultérieures des ovocytes sont très intéressantes à connaître. La chromatine qui est d'abord à l'état réticulaire se transforme ensuite en un filament unique (leptotène), qui se condense à un pore (synoptène), puis s'épaissit en totalité

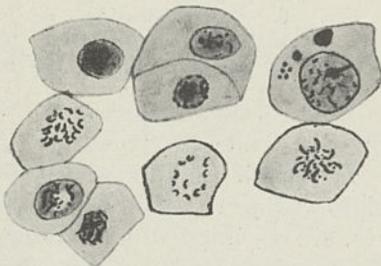


Fig. 15. — Cellules de la même préparation à grossissement plus fort. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

(pachyptène), se fissure (diplotène), reprend son aspect réticulé pour se condenser de nouveau dans son aspect définitif clair, avec une petite masse chromatique fortement basophile (fig. 16).

Une troisième poussée a lieu enfin tardivement, mais elle n'a pas grande importance. Chez les animaux qui nous intéressent (chienne, chatte, lapine) et chez la femme se forment de simples culs-de-sac épithéliaux dépourvus de tout pouvoir de différenciation, tandis que chez les chiroptères et les lémuriens des ovogonies peuvent se former de nouveau.

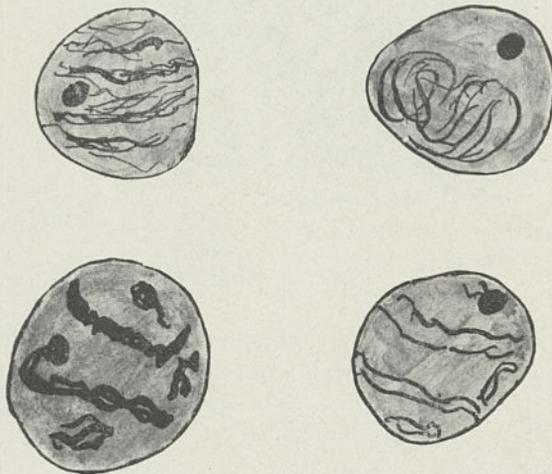


Fig. 16. — Modifications de l'ovocyte pendant le développement (schématique). Leptotène, synoptène, pachyptène, diplotène.

Voilà, schématiquement, l'embryogénèse de l'ovaire telle qu'elle résulte des recherches plus récentes.

Les points obscurs sont nombreux, et tant que l'origine et la signification des gonocytes primaires ne seront pas mieux éclaircis, il sera impossible d'évaluer à sa juste valeur la position des différents éléments ovariens. Beaucoup d'auteurs croient, en effet, que la première génération épithéliale ne disparaît pas complètement et qu'une partie de ses cellules reste dans le stroma en donnant naissance aux cellules interstitielles. D'autres auteurs considèrent les gonocytes primaires comme la source de toute cellule sexuelle (RUBASCHKIN). Un troisième groupe nie au contraire la valeur génitale des gonocytes primaires (DE WINIVARTER).

En résumé, l'ovaire est donc composé originairement d'un stroma mésenchymateux qui est rempli d'un épithélium qui prolifère et pénètre en lui. Les ovules et probablement tous les éléments folliculaires dérivent des gonocytes secondaires : l'origine et la signification des gonocytes primaires n'est pas encore sûrement établie, de même que l'origine des cellules interstitielles primitives du stroma est encore incertaine : selon certains auteurs, elles seraient d'origine mésenchymateuse (DE WINIVARTER) ; d'autres pensent qu'elles dériveraient des gonocytes primaires (RUBASCHKIN), ou d'une partie non dégénérée des cordons médullaires secondaires (BRACHET).

Leur dérivation de l'épithélium germinatif soit avant, soit après la naissance, a été dernièrement soutenue par LANE CLAYTON, MARSHALL, OCTOTERENA et RAMIREZ, GOORMASTIGH, TRUFFI, etc.

De même les thèques sont, selon certains auteurs, d'origine épithéliale (cordons de Pflüger), selon d'autres d'origine conjonctive (mésenchyme). La question de l'unité ou de la duplicité d'origine des éléments folliculaires est très importante, mais elle ne peut pas encore être résolue d'une façon satisfaisante.

Nous avons vu que le follicule est une individualité anatomique bien nette : constitue-t-il aussi une unité embryologique ? La réponse à cette question aurait le plus haut intérêt à propos des transformations cellulaires et des phénomènes évolutifs des follicules dont nous parlerons dans les paragraphes suivants, et sur les modalités desquels les avis sont partagés.

c) Rapports réciproques des divers éléments de l'ovaire

Nous avons d'abord considéré l'ovaire d'un point de vue que j'ai appelé statique, c'est-à-dire dans ses divers éléments constitutifs en les étudiant séparément dans leur morphologie ; après, nous avons jeté un regard rapide sur leur origine embryologique ; nous devons maintenant voir quels sont les rapports qui existent entre eux, et étudier l'ovaire non plus dans l'aspect fixé qu'il présente au moment où nous l'observons, mais dans son évolution morphologique.

En effet, à la différence des autres organes qui possèdent une structure fixe et qui ne subissent que de légères modifications fonctionnelles, même pas toujours appréciables avec nos moyens de recherche, l'ovaire est un organe en continuelle transforma-

tion, qui se modifie profondément pendant toute la vie sexuelle, et présente des variations cycliques très remarquables. Son équilibre cellulaire est toujours instable et sujet à de grands changements, qui modifient profondément les rapports réciproques de ses divers éléments.

Non seulement le renouveau de ses cellules est incessant, mais encore il ne semble pas exister une spécificité cellulaire nette : on pourrait dire que l'ovaire est un organe en continuelle évolution.

L'étude morphologique de l'ovaire doit donc être dominée par cette constatation, et nous devons suivre chaque élément dans ses transformations successives.

Nous avons vu que, dans le stade de l'embryogénèse, l'épithélium germinatif est l'élément originaire de la partie noble de l'ovaire. Lorsqu'il a cessé son rôle de néoformation, cette activité proliférative se transporte dans les follicules, qui sont, dans l'ovaire normalement constitué, l'élément primordial contenant en latence tout l'ovaire.

La morphologie et la physiologie de l'ovaire sont dominées par cette évolution continue, les phénomènes les plus frappants sont cette destruction et cette régénération, lesquelles ont leur siège, pour l'ovaire parfaitement constitué, dans le follicule. C'est de lui que sont originaires les corps jaunes vrais et faux ; c'est de lui que le stroma reçoit toujours une réserve nouvelle d'éléments cellulaires, c'est en lui que se forme et se récolte la liquor folliculi qui semble avoir un rôle bien net dans l'action endocrine de l'ovaire. Le mésenchyme reste toujours passif, le pouvoir néoformatif est passé en héritage de l'épithélium germinatif à son descendant en ligne directe : le follicule. C'est donc du follicule que nous devons commencer notre étude, de même que c'est par l'épithélium germinatif que doit commencer l'étude d'un ovaire embryonnaire.

Nous avons déjà observé qu'il y a un gaspillage énorme des éléments sexuels et que parmi le nombre énorme de follicules qu'on trouve à la naissance, un petit nombre seulement arrivent à la maturation.

C'est une loi générale de biologie : les éléments germinatifs sont toujours produits en nombre supérieur aux besoins, comme pour garantir la reproduction de l'espèce.

Nous avons suivi ces follicules jusqu'à la maturation ; nous avons encore à les suivre dans leur transformation en corps jaune : et nous devons chercher à voir ce qu'il advient de tous

ceux qui ne parviennent pas à maturation. Nous nous trouverons alors forcés d'aborder une troisième question très obscure et très importante : la question des cellules interstitielles.

1. — *Origine du corps lutéum.* — Si nous laissons l'ancienne théorie de PÉTERSON (1) qui faisait dériver le corps luteum du caillot sanguin, nous trouvons trois hypothèses différentes.

Pour certains auteurs, il est d'origine conjonctive comme l'a affirmé pour la première fois VON BAER (2). A cette opinion se rallient : HIS, KÖLLIKER, SLAWIANSKY, GEGENBAUER, BENCKISER, SCHOTBLANDER, MINOT, VOGEL, CLARK, BÜKLER, WENDELER, STÖCKEL, PALABINO, etc...). D'autres suivent au contraire la théorie de l'origine épithéliale de BISCHOFF (3) (PFLÜGER, WALDEYER, CALL et EXNER, BEIJEL et SCHÜLIN, STRATE, MARSHALL et surtout SOBOTTA, FALCO, etc.). Un troisième groupe enfin admet, d'après VON DER STRICHT, une origine mixte. Chez les modernes, STEINACH s'est rangé parmi les défenseurs de cette idée.

A son avis, le follicule éclaté présente des phénomènes d'hypertrophie, soit des cellules thécales, soit des cellules de la granuleuse, qui se transforment en cellules lutéiniques.

Le corps jaune prend part à la formation de la glande de la puberté.

La question n'est pas encore résolue d'une façon absolument décisive quoique la plus grande partie des auteurs tendent aujourd'hui à admettre une origine épithéliale. Ce seraient seulement les cellules de la granuleuse qui se transformeraient après la déhiscence folliculaire en cellules lutéiniques.

Mes recherches personnelles, soit sur les ovaires normaux, soit sur les ovaires greffés, me portent à soutenir nettement cette théorie. Plusieurs préparations dans lesquelles la transformation a eu lieu montrent d'une façon très claire le processus évolutif des cellules de la granuleuse : elles s'hypertrophient, leur protoplasma se charge de lutéine et de substances grasses osmiophiles qui se rassemblent en gouttes de différentes dimensions ; leur noyau devient, au contraire, moins chromatique et n'augmente pas proportionnellement ; de nombreux capillaires sanguins pénètrent parmi les cellules ; et le caillot central s'organise sous forme de nodule cicatriciel.

(1) HONORÉ. Recherches sur l'ovaire du lapin. *Arch. de Biol.* XVI. PÉTERSON. Observations du corpus luteum. *Ed. Med. and Surg.* (1840).

(2) VON BAER. De ovi Mammalium et Hominis genesi epistula Lipsiae, 1827.

(3) BISCHOFF. Entwicklungsgeschichte der Kanincheneies. Braunschweig, 1842.

Cette transformation en cellules lutéiniques peut se produire d'une façon incomplète et partielle : on a alors la formation de ce que SAINMONT et WINIWARTER ont appelé xanthosome. Il s'agit d'un groupe de cellules de la granuleuse qui d'habitude, dans un follicule en atrophie, subissent au lieu de la dégénérescence une évolution lutéinique ; elles s'hypertrophient, se vascularisent, et constituent un petit fragment de corps jaune isolé parmi des cellules normales ou en voie de dégénérescence. La cause de cette transformation n'est pas bien connue, mais elle semble dépendre de phénomènes de vascularisation. La persistance de capillaires ou une néoformation locale abondante stimulent les cellules de la granuleuse et déterminent leur hypertrophie.

2. — *Atrophie folliculaire et corps jaunes faux.* — Sous le nom d'atrophie folliculaire, on désigne le processus destructif des follicules qui n'arrivent pas à maturation.

Dans l'étude de ce phénomène, je comprendrai les différents processus dégénératifs folliculaires qui peuvent se rencontrer dans l'ovaire, sans me limiter, comme la plus grande partie des auteurs le font, au seul type qui est pris comme modèle classique du phénomène.

Le terme d'atrophie folliculaire est forcément un terme abstrait qui ne peut pas avoir une signification précise et limitée ; il doit servir seulement pour indiquer le phénomène général, mais il ne désigne pas les modalités suivant lesquelles il a lieu, modalités qui sont très différentes. J'insiste sur ce point qui est pour moi capital et auquel on n'a pas donné jusqu'ici la valeur qu'il mérite.

Il n'y a pas qu'un processus d'atrophie unique, il y en a plusieurs qui, non seulement se présentent avec des différences histologiques, mais possèdent encore une valeur physiologique différente.

D'habitude, lorsqu'on parle d'atrophie, on se figure un processus qui aboutit à la formation du corps jaune faux et vice-versa lorsqu'on parle du corps jaune faux, on dit que c'est une formation qui dérive de l'atrophie folliculaire.

Ce langage n'est pas rigoureusement exact ; et il n'est pas vrai que tous les processus d'atrophie aboutissent à la formation du corps jaune faux. Si cette évolution est assez fréquente, un certain nombre de follicules qui se détruisent subissent néanmoins des transformations différentes. On pourrait réserver le terme d'atrophie au processus qui fait naître le corps jaune faux,

et employer le terme de dégénérescence folliculaire pour désigner tous les autres processus altératifs des cellules. Mais cette double dénomination, au lieu d'être claire, porterait à des confusions inévitables, parce que à certains stades il est impossible de distinguer une forme de dégénérescence simple d'une forme d'atrésie. On observe entre les deux toutes les formes de passage et, s'il y a des modalités complètement différentes qui ne peuvent être confondues, il y en a d'autres entre lesquelles les divergences sont insensibles. Du reste, une conception nette et précise du processus d'atrésie n'a jamais été formulée, même par les auteurs qui en font la description classique : en effet, ils affirment tous que le processus d'atrésie peut prendre les follicules à tous les stades d'évolution ; or, il est certain qu'un follicule primordial atrésique ne donne pas naissance à un corps jaune faux

Pour éviter toute erreur, il vaut mieux donner au terme atrésie cette signification étendue, quitte à examiner ensuite les possibilités différentes qui peuvent se présenter.

Cette conception enlève une grande partie de sa valeur à l'ensemble de certaines caractéristiques qu'on a voulu considérer comme typiques de l'atrésie et qui serviraient à la faire reconnaître. Selon HEAPE, la distinction d'un follicule en atrésie doit être basée sur les particularités suivantes :

1. Pas de signe de rupture à l'extérieur.
2. L'ovule reste dans le follicule, perd son contour régulièrement circulaire et commence à disparaître
3. L'épithélium folliculaire, au lieu de s'hypertrophier, dégénère.
4. La paroi conjonctive ne prolifère pas et est dégénérée.

Les phénomènes de dégénérescence apparaîtraient toujours dans cet ordre : épithélium, thèque interne, ovule.

En réalité, ces données sont insuffisantes et les premiers phénomènes peuvent se présenter dans un ordre et suivant des modalités diverses. La désignation exacte du moment où un follicule en développement commence à devenir atrésique n'est pas toujours facile à faire.

J'ai toujours rencontré les premières modifications dans l'ovule et dans les cellules de la granuleuse. Elles sont, au commencement, presque insensibles, et il faut les observer attentivement pour les reconnaître.

Je signale parmi les plus importantes, l'épaississement de la

membrane pellucide, la diffusion et ensuite la disparition de la chromatine de la macule germinative, la modification des contours de l'ovule qui deviennent irréguliers. Les phénomènes de rétrécissement, la résorption, l'invasion leucocytaire où des cellules de la granuleuse sont tardifs, et ne laissent plus aucun doute.

Pour les cellules de la granuleuse, les premiers indices d'atrésie sont représentés par l'apparition de cellules avec des altérations nucléaires, surtout sous forme de fragmentation de la chromatine qui se mélange avec le protoplasme sous forme de petites granulations. Les mitoses sont très nombreuses, mais plusieurs d'entre elles sont irrégulières et ne semblent pas aboutir à une division cellulaire. La liquor se répand entre les cellules en amas amorphes ; les contours cellulaires deviennent moins nets.

Les phénomènes de pycnose, l'apparition de granulations graisseuses, la dégénérescence vacuolaire et vésiculaire arrivent seulement à un stade plus avancé alors que l'atrésie est déjà facile à reconnaître. Les modifications de la thèque sont très différentes, soit par l'époque d'apparition, soit par les modalités avec lesquelles elles se présentent. Elles caractérisent plusieurs formes d'atrésie : particulièrement importantes dans cette forme classique où elles sont très précoces ; elles ne jouent au contraire qu'un rôle tout à fait secondaire dans la dégénérescence kystique et dans d'autres formes. En tous cas la présence d'une forte hypertrophie thécale est un signe sûr d'atrésie ; mais son absence ne donne pas une indication de sens contraire.

La présence d'une hémorragie centrale ne signifie pas toujours une évolution vers le corps jaune vrai. Dans quelques cas, quoique peu fréquents, l'hémorragie se présente même dans l'atrésie. Dans ces cas la distinction entre un follicule atrésique et un follicule en évolution lutéinique doit être faite par l'examen de la thèque et de la granuleuse. La pénétration de capillaires parmi les cellules de la granuleuse, leur hypertrophie et la présence de formes évolutives du type lutéinique sont des signes du second cas ; une hypertrophie thécale avec dégénérescence granuleuse est au contraire un indice du premier cas.

La persistance de l'ovule n'a pas non plus une valeur décisive. Je l'ai observé quelquefois dans des follicules en évolution lutéinique (greffons).

Les modifications d'un seul de ces trois éléments : ovule, cellules de la granuleuse, cellules thécales sont donc suffisantes pour diagnostiquer un processus d'atrésie, pourvu qu'elles soient

nettement décelables. Les altérations des deux premières sont d'habitude plus précoces et plus constantes, les transformations de la thèque sont très importantes dans certaines formes, mais au contraire très tardives et très limitées dans d'autres. Elles peuvent être de type complètement opposé, consistant parfois en phénomènes d'hypertrophie (forme thécale), d'autres fois caractérisées par une atrophie (forme sclérotique) et sclérose progressive de la thèque.

Parmi ces phénomènes, les plus précoces semblent être toujours ceux qui se produisent dans l'ovule ; mais souvent ils échappent à notre observation, si elle n'est pas très soigneuse, étant donnée leur petitesse. Nous pouvons considérer que c'est lui le point de départ du processus d'atrésie. C'est ce qui nous porte à définir anatomiquement le phénomène d'atrésie comme un phénomène de dégénérescence ovulaire, opposé au phénomène de maturation. Les autres modifications qui suivent sont secondaires ; et, tandis que dans la maturation elles semblent être déterminées et constantes, dans l'atrésie elles sont de types et probablement de signification différentes.

L'atrésie peut, comme nous l'avons rappelé, avoir lieu dans les follicules à tous leurs stades de développement.

Elle présente des modalités plus simples, quoique pas encore complètement étudiées, dans les follicules primordiaux. Un grand nombre parmi ceux-ci se détruisent avant de commencer à se développer. La dégénérescence peut se produire de façon différente, et être globale ou partielle. La première a dégénérer, c'est la cellule-œuf qui devient pycnotique et se rétrécit ou, au contraire, perd son pouvoir colorant et se résorbe ; d'autres fois elle se sclérose, processus qui a lieu particulièrement dans des follicules qui s'atrésient avant d'avoir commencé leur évolution. Elle persiste alors longtemps sous la forme d'un filament conjonctif acidophile. Le sort des cellules épithéliales est difficile à établir : dans quelques cas elles semblent suivre la destinée de l'ovule et disparaissent avec lui, mais plus fréquemment elles survivent, et semblent passer dans le stroma (voir chapitre V, paragraphe 3).

Dans les follicules en évolution, elle se produit avec des modalités différentes que nous pouvons schématiquement distinguer de la façon suivante :

1° *Atrésie sclérotique*. — Elle se présente sous deux formes diverses selon qu'une hémorragie centrale a lieu ou non.

Au centre du follicule, autour de la cellule-œuf qui se détruit, se forme un coagulum organisé, ou un module conjonctif qui se porte vers la périphérie ; en même temps les cellules de la granuleuse dégèrent et des fibres conjonctives pénètrent dans la thèque (fig. 50, 51, 52).

2° *Atrésie kystique.* — La dégénérescence des cellules de la granuleuse n'est pas accompagnée d'une hypertrophie et hyperplasie thécale correspondantes. La dégénérescence commence vers la partie centrale ; et dans les formes typiques une couche épithéliale cubique et quelquefois cylindrique reste le long de la paroi.

Ce processus aboutit à la formation d'une cavité kystique (fig. 54, 56).

3° *Forme oblitérante.* — C'est la forme classique d'atrésie dans laquelle à la dégénérescence granuleuse suit une prolifération de la thèque.

Elle aboutit à la formation du corps jaune faux.

4° *Forme granuleuse-thécale.* — C'est une des formes les plus importantes et les plus fréquentes ; la dégénérescence des cellules granuleuses n'est pas complète et le développement de la thèque est modéré. C'est une forme mixte qui se présente avec un nombre énorme de variétés.

A la fin du processus, tous les éléments du follicule passent dans le stroma.

Je me bornerai à indiquer les faits les plus intéressants pour chaque forme.

Dans la forme sclérotique, les premières modifications apparaissent dans la cellule-œuf qui se détruit d'une façon plus ou moins complète. Dans quelques cas on a une rupture du follicule, sans expulsion de l'ovule mais avec un petit épanchement sanguin. Les cellules de la granuleuse se résorbent d'habitude très rapidement ; les mitoses ne sont pas abondantes ; la liquor folliculi est produite en très petite quantité. Dans les cellules de la thèque on ne trouve pas de mitoses ; les capillaires sont vides et peu nombreux, les éléments cellulaires en petite quantité. L'atrophie de la partie cellulaire de la thèque est accompagnée de la sclérose et de la pénétration des fibres conjonctives dans l'intérieur du follicule.

La forme kystique se présente avec une fréquence diverse selon l'espèce animale. Chez les cobayes, elle est relativement fréquente, mais c'est surtout dans les ovaires greffés qu'elle atteint son maximum. La dégénérescence de l'ovule et des cellules de

la granuleuse n'est pas accompagnée d'une sclérose centrale. Ces dernières avant de disparaître ont bien souvent une période de fort développement, avec un grand nombre de karyokinèses parmi lesquelles plusieurs à type dégénératif. La présence de granulations osmiophiles est fréquente ; bien souvent des groupes de cellules graisseuses, avant de disparaître, subissent des phénomènes d'hypertrophie et se remplissent de granulations, de façon à ressembler à des cellules luténiques. Ce processus commence d'habitude à la périphérie contrairement aux phénomènes de pycnose : la dissolution du noyau dans le cytoplasme sous forme de fines granulations ou de grosses gouttelettes nettement fuchsinophiles, la transformation vésiculaire et les autres modifications dégénératives commencent, pour les gros follicules, dans le cumulus oophorus. La cavité folliculaire est toujours tendue et pleine de liquor ; souvent elle reste longtemps tapissée d'une rangée de cellules bien conservées ; les thèques se sclérosent et forment une paroi conjonctive fibreuse.

La forme oblitérante et la forme granuleuse thécale méritent d'arrêter notre attention parce que, à mon avis, elles n'ont pas été jusqu'ici analysées et décrites d'une façon parfaitement exacte.

A la suite des travaux d'Ansel et Bouin, et après le mémoire classique de Limon, tous les auteurs qui se sont occupés du sujet ont retenu la prolifération thécale comme le processus le plus important de l'atrésie, et ont considéré cette dernière comme un phénomène unique dans son évolution.

La description classique est bien connue.

Lorsqu'un follicule s'atrétise les premiers phénomènes qu'on découvre sont des altérations ovulaires et une dégénérescence des cellules de la granuleuse, qui disparaissent graduellement. En même temps, les cellules de la thèque interne perdent leur structure indifférente, augmentent de volume, se remplissent de granulations graisseuses et envahissent les follicules. On arrive ainsi à la formation du corps jaune faux, qui serait, selon Bouin, l'équivalent de la glande interstitielle chez les animaux qui sont dépourvus de cellules interstitielles du stroma. Ensuite, les corps jaunes faux perdent leur forme, et s'aplatissent entre les follicules tout en conservant leur rôle endocrine.

Synthétiquement, on pourrait résumer cette conception en définissant l'atrésie : la substitution dans les follicules des cellules thécales aux cellules de la granuleuse.

Nous avons déjà vu que l'atrésie est un phénomène qui se

présente suivant plusieurs modalités ; nous verrons maintenant, en étudiant spécialement la forme oblitérante, que même dans son évolution le processus n'est pas unique, mais peut être divisé en phases différentes.

La définition que nous avons donnée tout à l'heure de l'atrésie, et qui ressort de la description classique, ne peut être acceptée que pour quelques formes du processus et en lui donnant une valeur purement morphologique. La signification physiologique est tout à fait différente, et, selon mes recherches, elle nous amène à une définition complètement opposée (voir chapitre IX).

Les premières altérations ovulaires de l'atrésie à type oblitérant n'ont pas besoin d'être décrites en détail et ne diffèrent pas de celles dont nous avons parlé à propos des autres formes. La membrane pellucide s'épaissit, le protoplasme devient moins colorable, le noyau disparaît. Cet état peut se maintenir pour une longue période après laquelle l'œuf se détruit suivant des processus différents (résorption simple, invasion leucocytaire ou des cellules de la granuleuse, division atypique, sclérose, etc...)

En même temps commencent des phénomènes regressifs dans les cellules de la granuleuse. Mais à côté de celà, on observe un

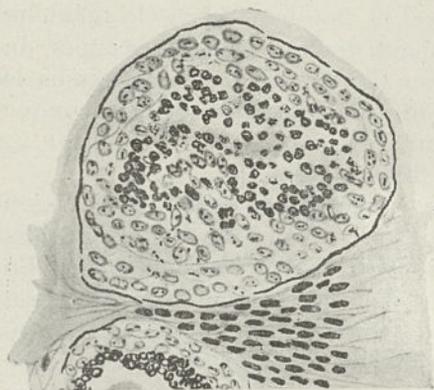


Fig. 17. — Ovaire de cobaye. Follicule en atrésie ; les cellules thécales envahissent la cavité folliculaire. Oc. 4 comp. Ob. 3. Chambre Abbe-Zeiss.

grand nombre de cellules en mitose ; l'abondance de karyokynèses est souvent un signe d'atrésie et nullement un indice de développement. Tous les stades de la division cellulaire peuvent être rencontrés, et il est indéniable qu'une grande partie de ces mitoses aboutissent à une néoformation cellulaire. Les opinions des auteurs sont partagées.

SCHOTLAENDER considère les mitoses du follicule atrésique comme accidentelles, et dues à la coïncidence de l'atrésie avec la période de maturation.

MULON pense qu'elles sont une manifestation constructive opposée à la destruction chromatique.

SALAZAR, qui a étudié récemment la question d'une façon

ample, considère ces deux phénomènes comme convergents ; il compare le follicule atrésique à un corps d'Hassal et il admet que les chromosomes se transforment en granulations sécrétoires.

Les recherches de ce dernier auteur sur les karyokinèses atypiques sont tout à fait intéressantes, mais ses conclusions trop absolues.

Il est certain que plusieurs mitoses des cellules de la granuleuse (1) ont la signification d'un phénomène dégénératif et n'arrivent pas à terme. Les chromosomes se répandent ainsi que le protoplasme cellulaire dans la cavité folliculaire et se détruisent dans la liquor folliculi.

Il existe un moment d'équilibre, transitoire, dans la forme oblitérante, et plus durable dans la forme granuleuse-thécale, dans laquelle les pertes sont récompensées par la néoformation cellulaire, comme il est surtout évident pour les ovaires greffés (voir chapitre V).

A ce moment, la thèque interne présente un développement assez variable. Souvent, elle ne présente pas encore les signes d'une hypertrophie nette, les mitoses sont rares, les capillaires ne sont pas dilatés : ses cellules n'ont pas un grand développement et sont encore nettement séparées des cellules de la granuleuse. Parfois, au contraire, la thèque présente déjà à cette période des phénomènes évolutifs, très souvent limités à une seule partie de son contour. Les cellules, qui sont d'habitude disposées en direction transversale par rapport aux cellules de la granuleuse deviennent parallèles à celles-ci et pénètrent dans la cavité folliculaire (fig. 17) ; en même temps leur noyau devient plus chromatique.

Dans la forme oblitérante pure, l'hypertrophie thécale est d'habitude uniforme et peu accentuée au premier stade : à cette période les cellules sont toujours nettement séparées des cellules de la granuleuse ; l'augmentation de la thèque est concentrique et progresse concurremment à la dégénérescence de ces dernières. Lorsque l'oblitération folliculaire a lieu, les cellules de la granuleuse ont presque complètement disparu.

Je désire appeler l'attention sur deux phénomènes que nous

(1) Il sortirait du plan de mon travail de faire une description en détail de ces phénomènes tout de même très intéressants, et d'insister particulièrement sur eux et sur les modalités avec lesquelles ils se présentent. Je ne parlerai donc pas des phénomènes d'atrophie nucléaire simple décrite par PALADINO et SCHOTTLAENDER, ni des formes étudiées par SALAZAR et d'autres, renvoyant à leurs travaux originaux.

aurons l'occasion de revoir ensuite (chapitre IX) : la formation de la liquor folliculi et les modifications chromatiques.

Dans les deux dernières formes de l'atrésie, de même que dans la forme kystique, la liquor folliculi est toujours en forte quantité. Les cellules de la granuleuse qui dégèrent se mélangent à elle d'abord sous forme de masses ou de vésicules, puis sous forme de petites granulations légèrement acidophiles.

Les phénomènes de réduction chromatique doivent arrêter notre attention, quoique leur interprétation soit difficile. Ils se présentent constamment dans tous les processus de transformation de cellules ovariennes : une réduction chromatique a lieu au moment de la maturation de l'ovule ; les cellules de la granuleuse modifient leur constitution nucléaire dans l'évolution lutéinique ; d'importants phénomènes ont lieu au cours de leur dégénérescence atrésique ; et les cellules thécales présentent aussi des variations successives dans leur richesse en chromatine.

Avec l'oblitération thécale du follicule, nous arrivons à la formation du corps jaune faux. Tandis que la première partie du processus évolue d'habitude lentement, le processus procède plus rapidement après la disparition des cellules de la granuleuse.

Le corps jaune faux se présente comme une formation compacte, triangulaire ou aplatie, formée par un amas de cellules intensément chromatiques à noyaux ovoïdaux parsemés de petites granules intensément fuchsinophiles et au protoplasme peu abondant. On trouve de nombreuses granulations graisseuses.

Parfois subsistent au milieu les restes de l'ovule ; la thèque externe est conservée sous forme d'une couche conjonctive qui envoie des travées parmi les cellules. Peu à peu tout le corps jaune faux subit des phénomènes de dégénérescence qui aboutissent à sa dissolution graduelle dans le stroma.

La forme granuleuse-thécale n'aboutit pas toujours à la constitution d'un corps jaune faux proprement dit.

Les cellules de la granuleuse qui restent et les cellules thécales transformées viennent à faire partie du stroma. Ces formations peuvent être facilement reconnues.

L'ovule ne se détruit pas complètement : les cellules ont encore une disposition folliculaire et la liquor demeure partiellement parmi elles.

Si nous considérons maintenant synthétiquement ce que nous avons exposé, nous voyons que dans les différentes formes d'atrésie (et on pourrait en multiplier les variétés et les formes de

passage) deux phases peuvent être distinguées : une phase de la granuleuse ou épithéliale, et une phase thécale.

Leur importance réciproque n'est pas toujours la même, mais tandis que la phase épithéliale se présente toujours avec à peu près les mêmes caractéristiques, la phase thécale peut se manifester de façons tout à fait différentes.

A notre point de vue, l'importance de l'atrésie consiste dans l'ensemble des modifications de l'ovule et des cellules de $\bar{I}a$ granuleuse, des follicules qui n'arrivent pas à maturation, et non dans les phénomènes de prolifération thécale, qui ne sont pas constants.

Je ne puis pas, pour le moment, m'étendre davantage sur cette question qui sera traitée ensuite d'une façon plus ample, et je renvoie aux chapitres V et IX.

Corps jaunes faux. — Par corps jaunes faux, nous devons entendre la formation qui dérive de certaines formes de l'atrésie folliculaire. Il est difficile d'en donner une description précise et de déterminer exactement le moment où le processus d'atrésie aboutit à la constitution de ce nouvel élément.

En réalité, il s'agit d'une phase de certaines formes d'atrésie et sa division est tout à fait artificielle. A mon avis, il serait mieux d'abolir ce terme, et de considérer seulement le processus d'atrésie dans son ensemble et dans ses formes différentes.

En tous cas, le corps jaune faux est une dérivation du follicule dont il conserve encore les limites et les éléments constitutifs.

Dans l'usage courant, on a fait beaucoup de confusions à son propos, et plusieurs auteurs ont donné ce nom à toute la dernière période d'atrésie. Mais si l'on veut être exact, il faut réserver cette dénomination à ces structures irrégulières, d'habitude triangulaires ou aplaties, qui sont formées par des fibres conjonctives au milieu desquelles on trouve des cellules claires analogues aux cellules thécales et des cellules fusiformes d'apparence conjonctive très abondantes.

Au point de vue morphologique, le corps jaune faux proprement dit et normalement constitué n'a pas l'apparence d'un organe fonctionnel, mais semble être au contraire le type d'un processus de dégénérescence qui aboutit à la sclérose et à la cicatrisation. C'est surtout sous forme d'éléments conjonctifs que ses cellules peuvent passer dans le stroma.

Les corps jaunes faux ne peuvent être considérés que comme une phase transitoire peu importante de l'évolution folliculaire.

Après leur formation, c'est le tissu conjonctif qui prédomine ; les karyokinèses ont disparu ; l'augmentation des fibres aux dépens des cellules est très marquée.

En d'autres termes, si nous considérons l'atrésie (dans la forme classique) comme un processus évolutif, et en l'étudiant dans sa succession chronologique, nous nous basons pour son interprétation sur les caractères cellulaires, nous arrivons à distinguer une phase que nous pouvons appeler positive et une phase négative, ou mieux une phase ascendante et une phase descendante. La première est caractérisée par des phénomènes progressifs qui ont lieu ou dans les cellules de la granuleuse ou dans les cellules thécales, ou dans les deux ; la seconde, au contraire, marque le déclin du processus, qui aboutit très rapidement à la dégénérescence. C'est alors qu'aux phénomènes évolutifs se substituent les signes d'une régression très rapide. Le corps jaune faux appartient à cette période et en représente le stade pré-sclérotique.

Nous verrons bientôt quelle est l'interprétation physiologique que nous pouvons donner à cette structure morphologique. (V. chap. IX).

d) Cellules interstitielles

a) *Historique.*

La question des cellules interstitielles est aujourd'hui un des problèmes les plus complexes et les plus difficiles ; et les recherches qui ont été faites sur elle, loin d'amener de la clarté, ont augmenté la confusion et les doutes.

Ce terme qui avait été émis avec une signification bien précise a pris ensuite les significations les plus différentes ; à cause de cela, il en est venu à perdre toute sa valeur, et lorsqu'on le trouve on est toujours très embarrassé pour comprendre laquelle, parmi les nombreuses formations qui portent ce nom, a voulu être désignée par l'auteur.

Il est donc nécessaire que nous fassions une classification préliminaire, et que nous voyions rapidement l'origine et l'exacte valeur de ce mot.

Le premier qui a remarqué les cellules interstitielles a été PFLÜGER, qui a décrit chez les jeunes animaux (chattes et chiennes de 3 à 7 semaines) des cellules spéciales du stroma se remplissant de granulations grasses. Il les considérait ou comme des éléments dégénérés ou comme des réserves nutritives pour l'ovule.

Après lui, SCHWANN observe, dans les ovaires de chatte des amas cellulaires dérivant de la destruction des corps jaunes. His les décrit avec le nom de « Kohnzellen », WALDEYER en parle comme de cellules migratrices, BORN, MAC LEAD, VON BENEDEN, SCHÜLIN confirment leur présence. TOURNEAUX entrevoit leur analogie avec les cellules interstitielles du testicule et les cellules lutéiniques. HARZ et PALADINO les considèrent comme dérivées de la paroi du glomérule du rein primitif. PLATO leur attribue un rôle nutritif pour la cellule œuf. HONOSEK se borne à mentionner leur présence. COËHN admet qu'elles aient une origine conjonctive, les identifie avec les cellules thécales, et affirme nettement leur analogie avec l'interstitielle du testicule. REGAUD et POLICARD insistent sur leur fonction sécrétoire assez active. Une longue série d'auteurs modernes (CESA-BIANCHI, GANFINI, etc.) les étudient sans arriver à résoudre le problème. C'est à LIMON que revient le mérite d'avoir fait le premier une importante étude histologique de ce qu'il a appelé la glande interstitielle de l'ovaire. BOUIN et ANCEL ont étendu et contrôlé ses recherches.

Les cellules interstitielles du rat et du cobaye sont des éléments de 12 à 15 μ avec un cytoplasme alvéolaire qui contient de petites granulations graisseuses. Elles se trouvent surtout dans la couche médullaire et sont réunies en petits groupes ou cordons parmi lesquels pénètrent, particulièrement chez le cobaye, des travées conjonctives avec des vaisseaux moins abondants que dans le corps jaune. Les cellules interstitielles peuvent être toujours nettement distinguées des cellules du corps jaune par leurs dimensions, par leurs inclusions graisseuses plus abondantes et solubles dans le xylol, leur absence de lutéine.

Leur origine est controversée. Selon PFLÜGER, SCHROEN, HIS, TOURNEAUX, MAC LEAD, VAN BENEDEN, PLATO, SIMON, COËHN, GANFINI, etc... elles seraient des éléments conjonctifs différenciés. HOG, CHRAM, PALADINO, JANOSECK, en parlent comme de restes de l'épithélium des canaux médullaires de l'organe segmentaire. SCHÜLIN les considère comme des proliférations de l'épithélium germinatif, c'est-à-dire des cordons de PFLÜGER sans ovules. GIANELLI (1) affirme que les cellules lutéiniques peuvent se transformer en cellules interstitielles.

Comme les autres éléments ovariens, les cellules interstitielles ne se trouvent pas en nombre constant non seulement chez les

(1) L. GIANELLI. Sopra una particolarità di struttura del corpo luteo. *Dec. med. di Ferrara*. Mai 1921.

différentes espèces, mais même chez chaque individu ; elles sont soumises à d'importantes variations quantitatives, en rapport avec les différentes phases du cycle sexuel, ce qui est particulièrement évident au cours des changements saisonniers des animaux à rut temporaire.

Elles existent dès la vie embryonnaire, et, selon la plupart des auteurs, chez toutes les espèces, quoique FRAENKEL et SCHAEFFER n'aient pas réussi à les mettre en évidence dans tous les ovaires examinés, objection faible vis-à-vis des résultats positifs d'autres auteurs, étant donné les grandes variations numériques, dont nous venons de parler, qui rendraient nécessaires une étude très soigneuse et très complète englobant pour chaque espèce les diverses phases de la vie sexuelle. Selon ASCHNER, elles augmentent jusqu'à la puberté pour diminuer ensuite dès que le premier corps jaune s'est formé (hérisson, chauve-souris, rongeurs). Une diminution analogue après la puberté a été observée chez les chats et les chiens. Chez les espèces à ovulation spontanée (chèvre, singe, homme, vache, etc...), le tissu interstitiel n'existerait pas sous la forme propre aux mammifères inférieurs, mais seulement comme des nids cellulaires dans les follicules atrésiques et dans la thèque interne. Selon ANCEL et BOUIN, le corps jaune périodique serait chez ces animaux l'équivalent physiologique de la glande interstitielle ; il existerait un rapport direct entre le développement de la glande interstitielle et le nombre des petits (ASCHNER). Mais, chez les chéiroptères, ATHIAS a trouvé un tissu interstitiel fortement développé avec des gestations rarement multiples.

Dans l'espèce humaine, l'étude de la glande interstitielle, quoique poursuivie par un grand nombre de chercheurs, a donné des résultats controversés : selon SEITZ et WALLART, elle existe chez l'embryon, augmenterait jusqu'à la puberté, et pendant la gestation atteindrait son développement maximum. Au contraire, FRAENKEL et SCHAEFFER nient son existence dans l'organe adulte.

ASCHNER a décrit des cellules épithélioïdes qui, rares chez le nouveau-né, augmentent pendant la première enfance pour diminuer vers la puberté. Durant les périodes menstruelles, elles ne présenteraient aucune modification, tandis qu'elles atteindraient leur développement maximum pendant la gestation, surtout dans la seconde moitié, lorsque le corps jaune est en régression.

Selon CESA-BIANCHI, chez les chauves-souris, il y a un rapport entre le développement de la glande interstitielle et celui du corps jaune vrai.

WALLART a trouvé la glande interstitielle bien développée chez le cheval à partir de la seconde moitié de la vie.

b) *Qu'est-ce que les cellules interstitielles ?*

De tout ceci, il résulte d'une façon très claire que le nom de cellules interstitielles a été donné au commencement à des éléments bien définis et nettement délimités, c'est-à-dire à des cellules spéciales du stroma. Peu à peu cette dénomination a commencé à perdre sa valeur précise.

La dénomination de cellules interstitielles a été étendue aux cellules de la thèque interne et aux corps jaunes faux, et la confusion a encore augmenté lorsque STEINACH a introduit le nom de glande de la puberté dans laquelle LIPSCHÜTZ a compris même le corps jaune vrai.

De son côté, SEITZ, en vue d'une prétendue ressemblance entre les cellules lutéiniques et les cellules thécales, a proposé de donner à l'ensemble de ces dernières le nom de tissu thécalutéinique, dénomination qui rencontra une certaine faveur et fut assez largement adoptée. Cette généralisation semblait justifiée par les recherches de LIMON et d'ANCEL et BOUIN qui tendaient à démontrer l'origine thécale et conjonctive des cellules interstitielles. A mon avis, cette terminologie moderne est fautive et cause seulement des confusions regrettables. J'ai accepté d'abord l'extension du nom de cellules interstitielles aux cellules thécales ; mais au cours de mes dernières recherches, que je viens de résumer, sur l'histologie de l'ovaire, j'ai eu l'impression que rien ne nous autorisait à proclamer d'une façon certaine cette identité. Dans le doute, il est préférable de s'abstenir de toute généralisation et de considérer comme distinctes les deux formations en attendant que leurs rapports réciproques soient mieux établis.

D'ailleurs, il n'est pas dit qu'elles aient la même signification physiologique et que la source d'origine des cellules interstitielles soit unique. N'oublions pas qu'elles existent déjà chez l'embryon et que selon certains auteurs leur formation est antérieure aux processus d'atrésie.

Il se peut très bien qu'il existe plusieurs types de cellules interstitielles, et que les éléments qui se forment continuellement pendant la vie sexuelle ne soient pas identiques à ceux qui sont préformés.

L'extension du nom d'interstitielle aux corps jaunes faux est encore plus regrettable. Comme nous venons de voir ce terme est vague et imprécis, et en tous cas désigne des éléments morphologiques différents.

Le terme de tissu théca-lutéinique est aussi mauvais. Il provoque des confusions dangereuses avec le tissu lutéinique proprement dit. S'il y a un caractère distinctif bien net entre les deux, c'est précisément le manque constant de lutéine dans les cellules interstitielles.

Nous réservons donc cette dénomination d'interstitielle aux cellules polyédriques du stroma, sans préjuger de leur valeur fonctionnelle et de leur origine pré et post-natale.

Comme tous les auteurs l'ont observé, elles sont plus nombreuses chez les rongeurs et chez les mammifères inférieurs, se présentant à certains moments avec l'aspect d'une véritable glande.

Chez les cobayes, les lapins, les rats, etc., les cellules interstitielles sont des gros éléments à caractère épithélial, avec un gros noyau vésiculaire abondamment chromatique. Un peu plus petites que les cellules lutéiniques (12-15 μ à 4-5 μ), elles ressemblent beaucoup aux cellules cortico-surrénales. Elles contiennent des granulations osmiophiles plus ou moins abondantes, réunies en gouttelettes de dimensions différentes, très solubles dans le xylol.

Le protoplasme a une structure alvéolaire ou finement granuleuse, et se colore uniformément par les acides.

Leur disposition est assez variable : parfois elles sont réunies en petits groupes, ou nids ; d'autre fois, elles forment des travées ou cordons plus ou moins réguliers. A certaines périodes physiologiques (grossesse), elles peuvent occuper presque tout l'organe.

c) Origine des cellules interstitielles.

Nous devons faire d'abord une distinction très nette. Nous ne voulons pas parler de l'origine des cellules interstitielles qui se forment pendant l'embryogénèse de l'ovaire et dont nous avons déjà parlé, mais seulement du processus néoformatif au cours des différentes phases de la vie sexuelle.

Quel est l'aboutissement des formes d'atrésie oblitérante et granulo-thécale ?

La question n'est pas encore définitivement tranchée, et mes recherches ne m'autorisent pas encore à apporter de grandes précisions.

Ce qui est certain, c'est que souvent les éléments de follicules atrésiques non complètement sclérosés passent dans le stroma.

Les follicules en atrésie constituent un vrai réservoir du

stroma, et les variations de ce dernier doivent être mises en relation avec les modifications des follicules mêmes, qui semblent être la source unique du renouvellement cellulaire du stroma.

Il y a une étroite interdépendance stroma-folliculaire que nous devons pour le moment nous borner à mentionner sans en connaître les lois.

Comme il est bien établi, les karyokinèses des cellules interstitielles proprement dites sont très rares. La plupart des auteurs nient même la possibilité de cette forme de multiplication.

Suivant la loi habituelle, il n'y a pas de processus néoformatifs de l'épithélium germinatif chez l'animal adulte.

Le plus fréquemment, ce sont les grands follicules atrésiques que nous voyons en train de déverser leur contenu dans le stroma. Toutes les diverses phases du passage peuvent être suivies et étudiées suivant les modalités qu'ils présentent. D'habitude, nous observons d'abord l'aplatissement du follicule qui prend une forme allongée : puis la thèque externe s'amincit, disparaît partiellement et peu à peu le follicule perd son individualité. On peut le reconnaître tout de même pendant assez longtemps à cause de sa forme et des caractères de ses cellules.

Comme ce processus peut intervenir, non seulement durant les dernières phases de l'atrésie, mais quelquefois auparavant, il n'est pas rare de trouver dans le stroma des restes de follicules au milieu desquels on rencontre encore des débris de la cellule-œuf ou de la liqueur caillée se répandant parmi les cellules.

Une étude soigneuse du stroma nous permet de lui reconnaître en plusieurs endroits cette origine, et de reconstituer les phases de l'atrésie aboutissant à cette transformation.

Plus difficile à saisir est le passage dans le stroma des cellules épithéliales qui forment la première ou les premières couches des follicules primordiaux en état de repos et dans les premières étapes de leur évolution.

C'est surtout par l'étude des greffons, dans lesquels la dégénérescence des follicules au premier stade d'évolution est plus fréquente, que j'ai été frappé par la présence dans la partie corticale de groupements de cellules ayant le caractère de l'épithélium folliculaire et passées dans le stroma après la destruction de l'œuf. Même en les suivant attentivement, il ne m'a pas été possible de surprendre d'une façon certaine leur transformation en cellules interstitielles du stroma.

Cette donnée nous porte au point délicat du problème. Quel

est le sort des éléments folliculaires passés dans le stroma, et quelle est en conséquence l'origine des cellules interstitielles ?

La question pourrait être longuement discutée et examinée dans ses détails, mais je crois qu'il serait inutile de m'y répandre pour le moment parce que le problème ne peut pas encore être résolu. Il est probable que les cellules interstitielles peuvent dériver des cellules de l'épithélium folliculaire (1), mais je ne me crois pas autorisé à nier pour cela qu'elles ne puissent pas tirer leur origine également des cellules thécales.

Dans beaucoup de formes d'atrésie, il est très difficile de faire une distinction nette entre les deux groupes de cellules et de les identifier ; elles se mélangent étroitement et se modifient dans leur structure de façon à prendre un aspect semblable, qui rend très difficile, pour ne pas dire impossible, l'établissement de l'origine de chacune d'elles. La difficulté augmente encore après leur passage dans le stroma, et je n'ai pas pu suivre d'une façon certaine leur évolution ultérieure.

En résumé, nous pouvons seulement dire que dans l'ovaire adulte toutes les modifications cellulaires quantitatives du stroma sont en rapport avec les phénomènes d'atrésie folliculaire suivant la large signification que nous avons donnée à ce mot.

(1) Récemment, TRUFFI (*Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia*, 1926, 6) a apporté de nouveaux faits à l'appui de l'opinion de NUSBAUM, SCHULIN, RASMUSSEN, GANFINIE, etc., d'une origine épithéliale des cellules interstitielles (épithélium germinatif).

CHAPITRE IV

CONDITIONS DE LA PRISE ET TECHNIQUE DE LA GREFFE EXPÉRIMENTALE

J'exposerai dans ce chapitre un résumé de toutes mes recherches sur les conditions favorables à la greffe et sur la technique que je considère comme la meilleure.

Nous devons avant tout préciser l'idée de prise et voir en quoi elle consiste.

La prise est un phénomène complexe qui peut être considéré sous un aspect double : anatomique et fonctionnel. En effet, nous pouvons distinguer une prise anatomique, c'est-à-dire une conservation histologique des éléments constitutifs de l'ovaire et une prise fonctionnelle, c'est-à-dire l'aptitude du greffon à exercer une action physiologique. J'ai toujours observé pour l'ovaire une coïncidence entre les deux ; chaque fois que j'ai trouvé l'ovaire histologiquement conservé, j'ai pu observer son action hormonique sur le receveur, et, réciproquement, lorsqu'il y avait une action hormonique, je trouvais à l'examen microscopique le greffon bien conservé. En aucun cas, à la prise anatomique, ne correspondait une action physiologique. Naturellement, il est nécessaire de suivre le greffon durant une période supérieure au temps de latence, duquel nous parlerons ensuite (chapitre VII).

Je parlerai de prise avec une large signification pour indiquer soit la conservation histologique des éléments constitutifs du greffon, soit sa capacité à accomplir une fonction analogue, sinon identique, à celle qu'il accomplit normalement dans son siège naturel avec ses connexions nerveuses et vasculaires.

En effet, l'ovaire, lorsqu'il trouve des conditions favorables à la vie de ses cellules, prend part à l'activité fonctionnelle de l'organisme du receveur.

Plusieurs facteurs différents entrent en jeu lors du phénomène de la prise, et plusieurs causes favorables ou nuisibles agissent.

D'abord, il est nécessaire que ses cellules soient en mesure d'accomplir leur évolution en prenant les matériaux nutritifs dont elles ont besoin et en éliminant les substances de déchet ; ensuite il faut qu'elles reçoivent les stimulations nécessaires à l'accomplissement de leurs fonctions et à la production de leur sécrétion. Pour que l'action soit durable, il est nécessaire enfin que les éléments altérés ou détruits soient remplacés par des éléments de néoformation.

Pour étudier les conditions de prise du greffon, nous devons donc examiner les diverses activités cellulaires et voir comment elles peuvent se manifester dans la greffe.

Pour l'ovaire, nous ne pouvons pas distinguer une prise véritable d'une prise clinique, parce qu'à la prise fonctionnelle et clinique correspond toujours une prise anatomique ; et il existe un rapport direct et constant entre la conservation histologique des divers éléments constitutifs de l'ovaire et l'activité physiologique du greffon. On pourrait faire une distinction analogue à celle qu'on fait pour les tissus qui exercent par exemple une action mécanique (os) seulement dans les cas rares dans lesquels le greffon en se résorbant exerce une action opothérapique, mais l'expérimentation démontre que la résorption n'est d'habitude accompagnée d'aucun symptôme fonctionnel notable.

Les conditions sous la dépendance desquelles se trouve le greffon, sont d'une grande complexité. Quelques-unes doivent être étudiées dans la structure même et dans les propriétés de l'ovaire et du donneur ; d'autres sont en relation avec le receveur, d'autres enfin sont liées à des causes indépendantes de l'un et de l'autre, et en relation avec les modalités suivant lesquelles la greffe est faite.

Par commodité, je les diviserai en deux grandes catégories, qui peuvent elles-mêmes être subdivisées :

1. Conditions intrinsèques : { a) Conditions du donneur.
b) Conditions de l'hôte.
2. Conditions extrinsèques : a) Technique de la greffe.
b) Conditions post-opératoires, etc.

CONDITIONS INTRINSÈQUES

a) *Conditions du donneur.* — L'aptitude d'un tissu à la greffe dépend d'abord de la résistance vitale de ses éléments mis dans des conditions défavorables, et de leur capacité à régénérer les parties détruites.

Immédiatement après la greffe, le tissu de l'ovaire se trouve dans une ambiance étrangère et privé de connexions vasculaires. A cette période, plusieurs parmi ces éléments se détruisent (chapitre V), spécialement dans les parties les plus centrales où la nutrition est plus difficile et l'élimination des produits de déchet est impossible, de sorte qu'ils s'accumulent parmi les cellules et les altèrent.

Mais la résistance des cellules ovariennes est très grande. Certains auteurs affirment même avoir réussi la greffe d'ovaires maintenus des heures dans le frigorifique ; et j'ai observé quelquefois que des fragments restés durant une certaine période hors de l'organisme et même lésés dans leur capacité vitale, pouvaient quand même prendre et se développer (cobaye). Le second facteur favorable qui, avec celui dont nous venons de parler, élève le pourcentage des réussites, est la grande capacité proliférante de l'ovaire. Un petit fragment est suffisant pour reconstituer l'organe entier.

Les expériences de WAGNER et LIPSCHÜTZ, ainsi que de beaucoup d'autres, ont donné la preuve plus persuasive, en démontrant qu'il suffit de laisser à un animal un cinquième de ses ovaires pour qu'il s'hypertrophie jusqu'à dépasser le volume de l'organe normal. Récemment TRUFFI a démontré que dans la lésion expérimentale de l'ovaire, la régénération a lieu aux dépens de l'épithélium germinatif. Cette activité proliférante reste intacte dans les greffons ; au contraire, comme nous le verrons mieux par la suite, il est difficile d'admettre qu'une vraie régénération puisse s'accomplir.

Ce sont les éléments greffés qui, en continuant leur évolution normale, font augmenter le volume du greffon et exercent une action hormonique, mais je n'ai jamais observé une néoformation ovulaire, et même les auteurs qui l'ont décrite (ATHIAS) ne la croient possible que dans les premiers jours.

Je crois que jusqu'ici on ne s'est pas suffisamment préoccupé des conditions physiologiques du donneur. On a parlé en général de greffe ovarienne sans songer à l'état de l'organe employé. Or, nous savons que l'ovaire est une glande à fonction cyclique, dont la structure varie aux divers stades de la vie sexuelle, sinon dans sa composition cellulaire, au moins dans les rapports quantitatifs de ses éléments anatomiques. Jusqu'ici, on a complètement oublié cet aspect de la question, alors qu'on a donné une grande importance à d'autres facteurs. Par analogie

avec ce qui aurait été constaté pour d'autres tissus, et qui aurait selon quelques auteurs une valeur de loi générale, l'ovaire à l'état embryonnaire posséderait une plus grande indépendance et une plus grande capacité d'adaptation (GALEOTTI, VILLA SANTA, confirmés par FOA).

Ce dernier auteur a échoué dans toutes ses greffes homoplastiques d'ovaires adultes, tandis qu'il a obtenu la prise d'ovaires embryonnaires.

D'autres auteurs sont allés plus loin et ont affirmé que l'ovaire des animaux jeunes présente également une plus grande aptitude à la prise. Mes expériences sur les cobayes n'ont pas confirmé cette donnée, je n'ai noté aucune différence de pourcentage de prise entre les ovaires d'animaux nouveau-nés, d'animaux jeunes et d'animaux adultes. Les ovaires de tout âge ont la même aptitude à la prise et donnent à peu près les mêmes résultats.

Il faut naturellement exclure les ovaires des animaux vieux qui ont subi des processus involutifs ou de dégénérescence. Dans ce cas particulier, les éléments nobles étant diminués, la prise est bien plus difficile, sinon impossible. Mais si les variations d'âge des ovaires n'ont aucune importance en elles-mêmes, elles en présentent au contraire une très grande par rapport à l'âge de l'hôte.

Laissant de côté l'organe embryonnaire, qui se trouve dans des conditions particulières, j'ai toujours observé que lorsqu'on greffe des ovaires d'animaux très jeunes sur des animaux adultes, et vice-versa des ovaires d'animaux adultes sur des animaux très jeunes, la résorption est plus rapide que dans la greffe entre individus de même âge. Elle est d'autant plus rapide et plus fréquente, que la différence d'âge est plus grande. La raison de ce phénomène doit être cherchée, au moins en grande partie, dans les conditions générales du métabolisme chimique et hormonique.

Une autre condition importante, sur laquelle j'ai tout à l'heure appelé l'attention, est l'influence des divers états fonctionnels de l'organe au moment de la prise. Il s'agit là d'une question qui aurait encore besoin d'être étudiée systématiquement.

J'ai observé un phénomène curieux : l'hiver, j'ai eu un pourcentage d'échecs bien plus fort qu'au printemps ; je pourrais même dire que presque tous mes résultats négatifs ont été obtenus dans les saisons dans lesquelles les ovaires des animaux sur lesquels j'ai expérimenté, sont à l'état de repos. En effet, il est

bien connu que les chiennes n'ont que deux périodes de rut par an, et que les cobayes n'ont une ovulation continue que dans des conditions déterminées de température et d'existence.

Je pense qu'entre les deux faits existe un rapport bien direct, et qu'on peut affirmer que l'ovaire prend plus difficilement lorsqu'il est en repos que durant la période de son activité fonctionnelle.

Au contraire, avec l'organe en activité, je n'ai pas observé de différences dans l'aptitude à la prise qui soient en rapport avec les diverses phases de la vie fonctionnelle. L'ovaire de vierge, d'animal en rut, pendant la grossesse, ou pendant la lactation, n'a montré aucune différence remarquable.

Il s'agit néanmoins d'une question qui mérite d'être encore étudiée sur un grand nombre d'animaux en contrôlant les ovaires avant la greffe, de façon à voir si à différentes structures histologiques (présence des corpora-lutea vrais, de follicules mûrs, etc.) correspondent différents pourcentages de prise.

Parmi les facteurs ovariens doit encore être rappelé la spécificité de l'ovaire par rapport à l'espèce à laquelle il appartient. C'est ce facteur qui rend très difficile pour ne pas dire impossible, la prise des greffes hétéroplastiques.

Il est bien connu depuis les temps les plus anciens (SPALLANZANI, TREMBLAY, REAMER, etc.) que plus nous descendons dans l'échelle zoologique, plus les pouvoirs régénératifs sont grands, et la spécificité cellulaire moins nette.

Chez les celentherates, les échinodermes, les vers, il est possible d'exécuter la transplantation d'organes et d'importantes parties du corps ; de même pour les glandes à sécrétion interne (les glandes génitales ont été étudiées) bien souvent est possible non seulement la greffe homoplastique mais encore hétéroplastique. Je rappelle les expériences de MEISENHEIMER, HARMS, KOPEC, SLOCKARD, etc., d'après lesquelles il résulte que la greffe ovarienne est possible non seulement entre espèces différentes mais aussi entre espèces éloignées (lumbricides) avec fécondation et naissance de bâtards.

Malgré tout, et plus nettement lorsque nous remontons jusqu'aux mammifères, nous voyons que les variations sont très grandes entre les espèces, et qu'il n'existe pas un parallélisme complet entre l'organisation zoologique et l'aptitude à la prise ; dans le cas de l'ovaire, par exemple, le cobaye donne un pourcentage de réussites très élevé, à la différence d'autres rongeurs (lapin, rat).

Le même fait se vérifie pour le testicule ; tandis que chez les grenouilles (STEINACH, MEYNS, NUSSBAUM, etc.) et chez les tritons (CHAMPY), la prise est relativement facile mais non durable, les résultats peuvent être parfaits chez les oiseaux avec conservation de la fonction spermatogénétique pendant des années (FOGES, GOODALE, GUTHRIE, PÉZARD, etc.).

On peut dire de même de la spécificité cellulaire. D'autant plus l'organisme évolue, d'autant plus se précise la différenciation physiologique du travail, et la spécificité cellulaire s'élève. Néanmoins les glandes endocrines, tout en occupant une place également élevée dans l'échelle de la spécificité cellulaire, présentent une très grande différence dans l'aptitude à la prise, avec un maximum pour l'ovaire, un minimum pour la surrénale. Même entre les deux glandes sexuelles masculine et féminine la différence à cet égard est très marquée.

b) *Conditions du receveur.* — L'influence de l'hôte sur le greffon est très importante, mais encore très peu connue ; de même, les conditions de survie sur l'organisme nouveau n'ont pas été déterminées avec exactitude.

Nous essaierons de les étudier le plus complètement possible, mais il y a encore quelque chose qui nous échappe : deux greffes faites dans les mêmes conditions peuvent avoir un sort opposé sans qu'il nous soit possible de nous en expliquer le pourquoi.

Par commodité, nous pouvons distinguer des conditions générales et des conditions locales.

Parmi les premières, il faut rappeler avant tout les affinités entre l'hôte et le donneur. On a affirmé que les greffes autoplastiques prennent mieux que les homoplastiques, les homoplastiques mieux que les hétéro-plastiques, et que les probabilités d'échec sont, pour ces dernières, d'autant plus grandes que les espèces sont plus éloignées.

Dans mes expériences sur les cobayes, je n'ai jamais observé aucune différence remarquable entre les greffes autoplastiques et homoplastiques, ni dans le pourcentage de la prise, ni dans les réactions de l'hôte envers le greffon.

Dans les deux cas, la prise constitue la règle, quoi qu'on n'ait jamais 100 % de résultats positifs, comme l'admet Loeb pour les greffes autoplastiques.

Cette observation est en contradiction avec l'affirmation de la plus grande partie des chercheurs, et je ne veux pas la généraliser.

Un véritable abîme sépare, au contraire, ces deux types de greffe des greffes hétéroplastiques, qui se détruisent toujours.

De même, à mon avis, l'influence de la consanguinité est plutôt une conception théorique qu'une réalité.

En expérimentant sur des animaux de la même portée ou sur des animaux de provenance différente on n'observe aucune différence ; et, au moins pour l'ovaire, il n'est pas possible de soutenir, comme il l'a été affirmé pour d'autres organes, que « les tissus transplantés des parents aux enfants ou des enfants aux parents, ou échangés entre frères et sœurs, se comportent d'une façon intermédiaire entre celle qu'on observe dans la greffe homoplastique et dans la greffe autoplastique ».

La différence de variété ne semble pas non plus avoir d'importance.

Comme SCHULTZ, j'ai vu que la prise est aussi fréquente et complète dans la greffe croisée entre cobayes communs et cobayes angora que dans la greffe entre cobayes communs ou entre cobayes angora. Avec la greffe hétérosexuelle entre variétés différentes, j'ai obtenu une féminisation identique à celle obtenue par la greffe entre cobayes communs.

En d'autres termes, la différence de famille et d'individualité, c'est-à-dire la spécificité chimique qui, selon Loeb, distingue tous les tissus appartenant à un groupement déterminé, n'a pas une grande importance dans notre cas (cobayes).

Un autre argument à l'appui de notre affirmation est l'examen histologique des greffons homoplastiques d'ovaire : on n'y trouve pas constamment, ou seulement en petite quantité et transitoirement, l'infiltration lymphocytaire qui, selon l'auteur cité, est l'indice le plus sûr des différences qui existent dans la constitution des cellules de deux individus. Si ces infiltrations périphériques sont vraiment, comme il l'a affirmé, d'autant plus rapides et plus importantes que les différences sont plus grandes, nous devons admettre que les différences entre les ovaires de deux cobayes ne sont pas trop accentuées si on observe un passage par continuité entre les cellules du greffon et les tissus du receveur (greffe dans les organes).

La différence d'espèce présente, au contraire, une importance énorme. Le pourquoi de ce phénomène et les modalités avec lesquelles il se manifeste sont très difficiles à établir. Selon RIBBERT, le greffon hétéroplastique vit jusqu'à ce qu'il ait épuisé ses propres matériaux nutritifs, car il ne reçoit de son hôte que de l'eau et de l'oxygène.

Pour EHRlich, la cause de la résorption doit être cherchée dans le manque d'une substance propre et spéciale à chaque espèce sans laquelle le greffon ne peut vivre. SCHÖNE, au contraire, se rallie à l'idée d'une insuffisance générale de nutrition.

Un autre groupe d'auteurs parle d'incompatibilités en se basant surtout sur les recherches sérologiques qui ont démontré l'existence de phénomènes d'agglutination, de précipitation et d'hémolyse entre le sang d'espèces différentes.

D'autres encore ont parlé d'une différence du chimisme, d'une action toxique des liquides organiques, du nombre divers des chromosomes, du facteur immunitaire, d'anaphylaxie, etc.

Il s'agit toujours d'aspects différents du même phénomène fondamental : la différence d'espèce.

Mais même dans la greffe entre animaux de la même espèce des modifications importantes ont lieu chez le receveur.

LOEB a vu que les protéines du greffon exercent un rôle d'antigène, et que la réaction leucocytaire est plus vivace autour des greffes rénales chez des cobayes traitées d'avance avec des extraits rénaux.

FLEISHER a décrit des altérations particulières dans les réimplantations.

FASIANI, pour les greffes de peau, et FICHERA, pour les greffes embryonnaires, ont observé une résorption plus rapide lorsque l'implantation était répétée sur le même hôte ; le traitement de l'hôte avec des doses fortes d'extrait du même organe ou avec sérum du donneur agit dans le même sens (FASIANI, LOEB, etc.).

Quelques observations, que j'ai eu occasion de faire pendant mes recherches, me portent de même à croire que, à la suite de la greffe, des phénomènes de défense se produisent réellement chez le receveur. Cette réaction agit sur l'organe greffé en dépassant ses capacités vitales et en rendant, ainsi que d'autres causes d'ordre général, sa survie impossible. Sur tous les animaux sur lesquels une première greffe, soit homoplastique, soit hétéroplastique, a été résorbée la réussite de greffes successives d'un type quelconque est très difficile. Il semble qu'à la suite de la résorption du greffon se soient formées des substances anti-ovariques. Il est possible que dans quelques-uns de ces cas il s'agisse de conditions individuelles particulières ; mais l'expérience démontre qu'il y a aussi un facteur que nous pouvons bien appeler immunitaire, lié à la présence d'une greffe précédente. Si nous prenons deux groupes d'animaux, et que nous faisons dans le premier une série de greffes homoplastiques et

dans le second une série de greffes hétéroplastiques, on voit que, tandis que dans le premier on obtient un haut pourcentage de prise, dans le second l'échec est la règle. Si nous prenons maintenant les animaux de cette deuxième série, chez lesquels le greffon s'est résorbé ou a été enlevé et reconnu sclérosé à l'examen histologique, en exécutant une nouvelle série de greffes homoplastiques on n'obtient qu'un pourcentage de prise bien petit que dans le premier groupe témoin : la greffe précédente a donc agi en rendant l'hôte plus réfractaire à chaque greffe successive.

Un autre phénomène du même genre, qui avait été déjà mis en évidence pour d'autres tissus greffés et que j'ai rencontré aussi pour l'ovaire est l'aptitude à la prise toujours plus faible lorsqu'on fait plusieurs greffes sur le même individu, en enlevant bien entendu chaque fois les greffes précédentes. Il semble que des facultés défensives contre le tissu étranger soient peu à peu réveillées.

Le facteur immunitaire est intimement lié avec la possibilité d'une sensibilisation de l'organisme vis-à-vis au greffon. Récemment, CARMONA a observé la nécrose très rapide (2-3 jours) de la thyroïde et de la peau greffées chez des animaux préparés avec des injections intraveineuses de sérum du donneur et réciproquement des greffons des animaux sensibilisés chez les donneurs du sérum.

Un autre pas a été fait en cette voie par les recherches de CASTIGLIONI. Cet auteur a été le premier à étudier d'une façon scientifique les rapports biologiques entre donneur et receveur (1913). Il a vu, à l'aide de la réaction précipitante d'ULENHUT, que les greffons perdent les propriétés du donneur pour prendre celles du receveur (greffes vasales).

Par des recherches très récentes, il a essayé de désensibiliser l'hôte par des injections d'après la méthode de BESREDKA. Dans ce but, il a traité des cobayes avec des quantités très petites d'extrait d'ovaire et a exécuté ensuite des greffes ovariennes homoplastiques (chez animaux non castrés). Il a eu par cette méthode une conservation meilleure que chez les témoins. Le fait a été confirmé par LAZZARINI pour les greffes testiculaires et par moi pour les greffes des glandes surrénales.

Déjà SCHÔNE, suivi par FICHERA, KONGRELD, SCAGLIONE, etc. avait pris en considération le facteur anaphylactique ; les expériences de CASTIGLIONI paraissent parler dans le même sens.

En effet, si nous admettons que l'organisme de l'hôte soit

sensibilisé vis-à-vis du greffon par la résorption partielle de ce dernier qui a toujours lieu pendant les premiers jours, nous pouvons nous expliquer les bons résultats obtenus par l'injection désensibilisatrice des petites doses. Il paraît plus difficile d'admettre une action stimulante sur le greffon même.

A l'appui de cette opinion on peut encore citer les recherches récentes sur l'appareil reticulum-endothélial. LEHMANN et TAMMAN ont affirmé que chez les animaux bloqués il est possible d'avoir la prise des greffes homoplastiques de la peau ; ce qui a été confirmé, quoique en très petit pourcentage, par MORPURGO. Or, il résulte d'après les expériences de SCHITTENHELM que le blocage empêche l'apparition du shock anaphylactique, il produit c'est-à-dire une désensibilisation analogue à celle obtenue par la méthode de CASTIGLIONI.

Comme nous l'avons vu également pour le donneur, l'âge de l'hôte ne semble pas exercer une influence appréciable, sauf dans les rapports qu'ils présentent entre eux. Les résultats que j'ai obtenus ont été aussi favorables dans la greffe sur les animaux jeunes que sur les animaux adultes, soit pour la greffe homosexuelle soit même pour la greffe hétérosexuelle.

Voilà encore un résultat contraire à ce qu'on affirme généralement, non seulement pour l'ovaire mais encore pour les autres tissus. En effet, il a été dit que durant la croissance on trouve dans les divers tissus des substances spéciales capables d'activer la prolifération, et de rendre plus facile la régénération et la survie des tissus greffés, ce qui correspond aux résultats de CARREL qui, dans ses expériences de culture *in vitro*, a vu que les cellules vivent et croissent d'autant plus facilement que le plasma est plus jeune.

Peut-être, dans notre cas particulier (cobaye), la grande aptitude de l'ovaire à la prise masque-t-elle ces petites différences.

Très remarquable aussi est l'influence qu'exercent les différentes conditions physiologiques de l'hôte.

L'influence de la gestation a été longuement discutée pour toutes les greffes, plus théoriquement qu'expérimentalement. LOEB, HALBAN, ROUX, etc., songent qu'elle doit agir d'une façon défavorable. ASKANAZY est d'avis opposé. Mais c'est certainement une erreur que de poser la question d'une façon aussi générale.

Le problème doit être étudié cas pour cas, sans vouloir généraliser les conclusions d'une glande à une autre.

Dans notre cas, elle semble agir, d'après mes recherches, plutôt en sens favorable que nuisible, quoiqu'il soit toujours diffi-

cile d'apprécier si les bons résultats obtenus ne sont pas dûs tous simplement à la grande aptitude de l'ovaire à la prise. Il ne paraît pas exister, contrairement à ce que nous avons vu pour l'âge, un rapport entre l'état fonctionnel du donneur, celui du receveur, et le pourcentage de réussites. L'ovaire possède une haute capacité d'adaptation et se met rapidement en harmonie physiologique avec l'organisme sur lequel il est greffé. Cette loi biologique très importante, FOA l'avait déjà observée dans ses recherches sur les ovaires embryonnaires, qui, greffés sur un animal adulte, se développent parallèlement à l'âge du receveur.

C'est la question très intéressante de l'influence de l'hôte sur le greffon dont nous devons nous occuper ensuite (chapitre VII). Avec elle nous pénétrons dans le vif de l'étude biologique de la greffe.

Parmi les autres conditions auxquelles on a voulu attribuer une certaine importance, je dois rappeler l'alimentation : les animaux qui ont été nourris de la même façon donneraient des résultats meilleurs. Je n'ai pas eu occasion d'expérimenter sur des séries d'animaux mis à des régimes différents : mais, d'après tout ce que nous avons exposé jusqu'ici, il est bien difficile d'admettre que ce facteur puisse avoir une importance réelle, d'ailleurs difficile à évaluer.

L'influence de l'avitaminose n'a pas été encore étudiée.

L'état de santé de l'individu peut exercer un grand rôle. En effet, si la réussite de la greffe dépend en grande partie de la rapidité avec laquelle la nutrition du greffon est assurée par néoformation et pénétration de vaisseaux, il est logique d'admettre que chez les individus tarés, affaiblis ou malades chroniques (syphilis, tuberculose), les réactions sont plus faibles, les adhérences sont plus tardives, tandis que les toxines pathologiques ne peuvent agir sur le tissu ovarien que d'une façon nuisible. Il nous est difficile pour le moment d'envisager la question dans ses détails, étant données nos connaissances insuffisantes, mais il est certain que les troubles du métabolisme organique, les modifications de l'équilibre endocrinien, les modifications de la composition humorale jouent un rôle important. Les maladies aiguës, au contraire, auraient, selon Carrel, une action favorable en immobilisant les macrophages.

Une observation que j'ai faite est contraire à cette affirmation. Chez un cobaye mâle castré, qui, à la suite d'une greffe présentait tous les signes de la féminisation, il se produisit une infection de la région lombaire, mortelle en quelques jours, trois mois

après l'opération. Très rapidement les glandes mammaires, qui n'avaient pas encore atteint leur développement maximum, diminuèrent de volume ; et à l'examen histologique du greffon on trouva des phénomènes régressifs très accentués. Le fait est d'autant plus remarquable que d'habitude la régression somatique des caractères hétérosexuels n'arrive pas aussi vite, même après l'ablation du greffon. En ce cas donc l'infection qui s'était développée très loin et n'intéressait en rien le tissu implanté, a agi sur lui d'une façon très nette en provoquant sa destruction rapide.

Mais sur la prise agit une autre condition fondamentale qui est formulée dans la loi de Roux : « Pour obtenir la prise d'un greffon, non seulement une nutrition rapide est nécessaire, mais encore une stimulation fonctionnelle. »

Nous parlerons de la nutrition en traitant des qualités du siège. Arrêtons maintenant notre attention sur la stimulation fonctionnelle.

Il est très difficile de définir avec exactitude les conditions d'excitation d'une sécrétion endocrine, qui sont certainement de natures diverses, nerveuses et humorales.

Il est bien connu qu'un organisme privé d'une sécrétion endocrine déterminée se trouve en état de carence. Si, à un certain moment, nous lui donnons cette sécrétion sous forme de greffe de la glande dont il éprouve le manque, celle-ci est excitée à sécréter et à remédier ainsi au besoin hormonique.

Nous avons donc là une stimulation fonctionnelle dont nous ne connaissons ni l'origine, ni les modalités d'action, mais qui est indéniable. La contre-épreuve nous donne la démonstration de l'importance de la loi de Roux et nous montre comme elle doit être formulée dans notre cas. Si sur un organisme normal, qui a déjà toutes ses sécrétions, nous essayons de greffer une glande endocrine quelconque, dans notre cas l'ovaire, il arrive le phénomène inverse : l'organisme n'a pas besoin de la sécrétion du greffon, celui-ci ne reçoit pas la stimulation fonctionnelle ; et l'organisme réagit en cherchant d'éliminer la cause d'un déséquilibre endocrinien possible.

Le phénomène est très net dans la greffe ovarienne. Chaque fois que j'ai essayé de greffer un ovaire sur un animal normal, en laissant en place ses ovaires, je n'ai jamais obtenu la prise, de même que lorsque j'enlevais une seule glande, parce que l'autre supplée aux besoins de l'organisme. Il suffit, au contraire,

de faire la castration pour avoir une prise presque constante (cobaye).

Il en ressort que la prise est impossible chaque fois qu'on laisse le minimum de glande sexuelle nécessaire aux besoins de l'individu (1).

Cette observation nous autorise à formuler la loi suivante, qui n'est qu'un aspect de la loi générale de Roux : « Pour que la prise de l'ovaire soit possible, il est nécessaire que l'organisme soit en état de carence totale ou partielle par rapport à l'hormone ovarienne. »

En discutant la question de l'antagonisme des glandes sexuelles masculine et féminine, nous reviendrons sur cette loi, nous verrons alors qu'elle a une valeur plus générale, et que le même phénomène que nous avons brièvement indiqué se rencontre également dans les greffes hétérosexuelles, et est justiciable d'une même explication (chapitre VII).

Nous venons d'observer un aspect de la loi de Roux que nous pouvons appeler négatif. C'est-à-dire que nous avons vu que la stimulation fonctionnelle dérive du manque de la sécrétion de la glande sur laquelle elle s'exerce. Etudions maintenant son aspect positif, à savoir la nature de ces stimulations.

Je crois, en effet, que ce côté du problème, que personne n'a encore abordé expérimentalement, doit être fécond en enseignements importants, et que c'est spécialement dans cet ordre de faits qu'il faut chercher le facteur qui nous échappe, et dont dépend en bien des cas l'échec ou la réussite de la greffe.

Laissons de côté le problème de la stimulation nerveuse, parce qu'il n'a pas encore été démontré qu'il existe une innervation de ces greffons, quoiqu'elle soit très probable, et arrêtons notre attention sur la stimulation humorale.

Lorsqu'on étudie une glande endocrine, il faut toujours la considérer non seulement en elle-même, mais encore dans ses relations avec tout le système endocrinien auquel elle est étroitement liée

GLEY a justement insisté sur la nécessité de ne pas confondre les corrélations et les interrelations glandulaires. Le mot corrélation est un terme général, tandis qu'interrelations indique l'action réciproque de deux produits de sécrétions internes.

Le problème des interrelations endocriniennes est le problème de l'avenir qu'il est peut-être encore prématuré de poser, mais

(1) Il serait intéressant de préciser avec exactitude ce minimum.

qui est essentiel pour nos études. Notre ignorance complète à cet égard est l'obstacle le plus grave auquel nous nous heurtons.

Pour l'ovaire, nos connaissances sont encore très contradictoires et très imparfaites, et nous pouvons seulement affirmer que ses relations avec les autres glandes sont très importantes. Il est bien connu que la castration provoque des altérations de l'hypophyse, de la thyroïde, de la surrénale.

L'hypophyse présente des variations très importantes au cours des diverses phases du cycle sexuel (FICHERA) et particulièrement pendant la grossesse. Par ablation du lobe antérieur de l'hypophyse, on produit une atrophie ovarienne, et par l'avariotomie bilatérale une augmentation du volume hypophysaire ; dans l'acromégalie, les ovaires sont atrophiés, la libido disparaît, les menstruations s'arrêtent.

L'enlèvement de la thyroïde chez les animaux jeunes provoque durant une première période une rapide maturité folliculaire, une hypertrophie de la partie interstitielle (GLEY et CHAMPY) et ensuite un arrêt de développement et une dégénérescence de la glande sexuelle (EISELBERG, HOFMEIER). Chez les animaux adultes, les troubles fonctionnels consécutifs à l'opération rendent très difficile la grossesse. Le thymus présente également des rapports très intimes ; son ablation produit, selon certains auteurs, une maturation sexuelle accélérée (NOËL, SOODOLE, PATON, VOGT, etc.) et selon d'autres un arrêt de l'évolution génitale (SOLD, LUCIEN PARISOT, etc...).

La glande pinéale aurait une action frénatrice parce que son ablation a pour conséquence un rapide développement sexuel. Les surrénales sont en relation constante avec l'ovaire. Selon NOVAK, leur enlèvement est suivi chez les animaux jeunes d'une atrophie génitale. Les phénomènes d'hypergénitalisme à la suite de malformations et de tumeurs des surrénales sont bien connus ; certains auteurs ont comparé les corps jaunes à la substance surrénale, et ont même songé à une substitution fonctionnelle possible.

Ces observations anatomiques et beaucoup d'autres, quoiqu'incertaines et contradictoires, semblent tout de même démontrer que la croissance et le développement des ovaires sont intimement liés à l'action des autres glandes endocrines.

L'existence de ces interrelations endocriniennes n'a pas encore été démontrée d'une façon certaine, mais elle semble bien ressortir des données chimiques, anatomopathologiques et physiologiques.

Il est donc logique de songer qu'un des facteurs le plus impor-

tant, dont dépend la prise de la greffe, est l'état endocrinien de l'hôte. S'il y a des glandes qui envoient des stimulations et d'autres qui exercent une inhibition sur la glande sexuelle féminine, s'il existe en un mot des sympathies et des antagonismes fonctionnels, il est bien naturel que la prédominance des uns ou des autres puisse agir d'une façon favorable ou nuisible sur la greffe. Et il n'est pas absurde de songer qu'en modifiant dans un sens ou dans l'autre l'équilibre endocrinien, on puisse arriver à modifier le pourcentage de prise.

Voilà un champ fécond pour les recherches futures.

Du reste, à notre point de vue, peu importe qu'il s'agisse ou non de corrélations endocriniennes dans le sens véritable du mot. La conclusion est la même si les altérations anatomiques ou les troubles de développement dont nous venons de parler sont dûs à des causes toxiques ou autres ; il n'en reste pas moins vrai que l'intégrité du système endocrinien ou ses altérations peuvent avoir une part importante dans la prise de la greffe.

La question devrait être envisagée surtout au point de vue de l'équilibre endocrinien, lequel résulte normalement d'une série de modifications physiologiques variables entre des limites définies et constantes pour les différents moments physiologiques.

Lorsqu'une sécrétion manque ou est altérée, ont lieu des mécanismes de compensation, non seulement homologues (hypertrophie d'un ovaire après enlèvement de l'autre, etc.), mais hétérologues aussi.

Si la castration est nécessaire à la prise de la glande sexuelle féminine, il faut tout de même qu'entre l'ovariotomie et la greffe ne s'écoule pas un délai trop grand. Il existe un temps optimum qui pour le cobaye dure à peu près 5-6 mois. Les opérations faites après cette limite ont une probabilité de réussite bien moindre.

L'explication de ce phénomène n'est pas difficile, si nous admettons que cette période est nécessaire pour que les glandes s'adaptent à des conditions nouvelles et exercent, dans certaines limites, des actions vicariantes à la suite desquelles l'organisme n'a plus un besoin impérieux de l'hormone qui lui manque, de sorte que la stimulation fonctionnelle vient à manquer ; ou bien à la suite de la castration, se produisent des hormones inhibitrices en quantité telle qu'elles excèdent la faculté de résistance des cellules ovariennes.

Certains auteurs ont attribué une importance notable au rapport utéro-ovarique.

Des recherches expérimentales encore très discutées ont porté

quelques auteurs à affirmer qu'il n'existe pas seulement une influence des ovaires sur l'utérus, mais qu'on peut même observer le phénomène inverse.

En effet, on a vu qu'après l'hystérectomie les ovaires peuvent subir des dégénérescences, et que lorsque l'ovariotomie et l'enlèvement de l'utérus sont pratiqués ensemble, les symptômes de ménopause se présentent plus rapidement et avec une plus grande gravité. BAILEY, après une série de recherches d'ordre expérimental et clinique, conclut qu'il existe des corrélations bien définies entre utérus et ovaire, même au point de vue du métabolisme organique. De même, il a été observé que la conservation des ovaires après l'hystérectomie n'empêche pas les symptômes de ménopause de se manifester ; et il y a eu un fort mouvement de chirurgiens contre la conservation des ovaires ou leur greffe dans les cas d'ablation totale de l'utérus (TUFFIER, GRAVES, CHALFANT).

Parallèlement, un autre groupe de recherches histologiques d'ANCEL et BOUIN et leur école, et surtout de FORNERO, BALLI, BOZZOLO, etc..., ont démontré la présence, dans l'utérus, d'éléments cellulaires ressemblant, au point de vue morphologique, aux éléments des glandes endocrines, et que l'école de Strasbourg a interprétés comme des éléments endocriniens.

Evidemment, les données cliniques, auxquelles j'ai brièvement touché, ne peuvent pas avoir une correspondance dans l'observation d'animaux qui n'ont pas la fonction menstruelle ; et les recherches de BOUIN et ANCEL n'ont aucune valeur probante, car les images histologiques sont insuffisantes pour indiquer la fonction.

De plus, comme nous le verrons par la suite, l'action physiologique déterminée qu'ils ont voulu attribuer à la glande myométrale dans la sécrétion lactée a été démontrée inexistante par les recherches sur la féminisation. (V. chap. X).

Mais il reste tout de même les expériences sur les altérations ovariennes et les modifications du métabolisme après l'hystérectomie.

N'existerait-il pas une stimulation fonctionnelle utéro-ovarienne ? La dégénérescence ovarienne après l'ablation de l'utérus ne nous démontrerait-elle pas que le manque d'un des organes les plus soumis à l'action de l'ovaire, en ôtant un des buts les plus importants de son action endocrine, ne lèserait aussi sa vitalité ?

Il était intéressant d'aborder la question expérimentalement.

Des résultats des greffes hétéro-sexuelles, il ressort que l'ovaire

peut, en des conditions déterminées, vivre et fonctionner même en l'absence de l'utérus, et qu'il n'existe pas une dépendance réciproque absolue. Au contraire, les expériences de greffe auto et homoplastiques homosexuelles que j'ai pratiquées sur des cobayes et des lapins hystérectomisés ont pour la plupart échoué.

Quelles que soient les corrélations utéro-ovariques, la présence de l'utérus semble exercer une action favorable sur la prise de l'ovaire, qui en son absence se sclérose et se résorbe avec une grande facilité.

De ces deux résultats, d'une certaine façon contradictoire, il ressort deux faits très intéressants : avant tout nous voyons qu'il existe une différence fondamentale entre les conditions de greffe sur l'organisme masculin et sur l'organisme féminin. Ensuite, nous avons la confirmation que sur la prise de la greffe agissent une quantité de facteurs inconnus, et que réellement les stimulations, les inhibitions, les antagonismes glandulaires et chimiques dont nous venons de parler jouent un rôle important.

Si, dans l'organisme masculin, la greffe simultanée d'un utérus n'est pas nécessaire à la prise de l'ovaire, cela veut dire que les stimulations qui s'exercent sur le greffon ne sont pas les mêmes que dans l'organisme féminin.

Il serait tout de même hasardeux de conclure, d'après ces expériences, à l'existence d'une action endocrinienne de l'utérus. Le phénomène est plus facile à expliquer pour les animaux qui ont leurs règles, en admettant une action anti-toxique de l'utérus, qui éliminerait les substances de déchet pouvant autrement s'accumuler dans l'organisme et exercer une action nuisible sur les ovaires de l'animal ou sur les organes greffés.

L'observation clinique est aussi à l'appui de l'importance des facteurs généraux sur la prise ; une altération glandulaire se reflète sur l'organisme entier et donne lieu à des modifications spéciales d'autant plus difficiles à influencer qu'elles sont plus vieilles. On a d'habitude une participation rapide des autres glandes à sécrétion interne, mais même dans les cas où une compensation a lieu, la prise devient plus difficile parce que la condition la plus importante pour la prise, la carence endocrinienne, fait alors défaut ; et le nouvel équilibre endocrinien provoque vis-à-vis de la greffe un mécanisme défensif analogue à celui de l'organisme normal.

Nous verrons par exemple que dans la greffe ovarienne exécutée après une castration à la suite de processus infectieux ou néoplasiques bénins les résultats sont quelquefois brillants, alors

que dans l'infantilisme, dans les défauts de développement, l'échec est la règle, surtout lorsqu'on opère tardivement.

Si nous avons donc constamment des résultats différents tout en nous plaçant dans les mêmes conditions de technique et de siège, nous devons en chercher la cause dans les conditions générales.

Mais d'autres exemples nombreux sont à l'appui de cette opinion.

Comme nous le verrons tout à l'heure, il existe des différences de développement et d'évolution entre les greffes homosexuelles et hétérosexuelles. L'ovaire évolue d'une façon analogue chez le mâle et la femelle châtrés, mais tandis que chez le premier l'atrésie est le processus le plus fréquent, chez la femelle prédomine la maturation avec formation de corps jaune. De même c'est surtout chez le mâle qu'on observe des gros follicules kystiques et hémorragiques sans aucune tendance à l'évolution lutéinique. Une expérience démontre qu'il s'agit des facteurs généraux probablement d'origine endocrine ; en greffant la moitié du même ovaire simultanément et avec la même technique chez un mâle et une femelle de la même portée, j'ai toujours observé une évolution histologique différente, une diversité dans le temps de latence et dans la fonction (sécrétion lactée seulement chez le mâle).

Reste encore une autre question importante mais obscure : l'influence du système nerveux sur la prise de la greffe, question inséparable de son action sur l'activité fonctionnelle du greffon et des relations qu'il entretient avec lui. Les expériences de FULLÉ pour la greffe thyroïdienne ont donné un résultat négatif. L'implantation d'un nerf spinal ou sympathique sur un lobe de thyroïde réimplanté ou greffé chez d'autres animaux n'a pas amélioré le pourcentage de prise, de même que les essais avec des lobes préventivement neurotisés. Tout de même je ne crois pas la question résolue et je pense que d'autres recherches sont nécessaires.

Je n'ai fait qu'un nombre de recherches encore trop petit pour pouvoir en tirer des conclusions définitives. J'ai exécuté chez des lapins des greffes ovariennes autoplastiques et homoplastiques dans les deux pavillons de l'oreille, en enlevant en même temps le ganglion cervical supérieur d'un seul côté. Dans ce siège altéré dans son innervation sympathique j'ai toujours eu une conservation meilleure du greffon. Le manque de l'influence sympa-

thique n'aurait pas été nuisible : au contraire, la greffe aurait bénéficié de la vaso-dilatation (fig. 18, 19).

Pour ce qui concerne la pénétration des filets nerveux dans la greffe, on ne peut rien dire. Mais étant donné le grand pouvoir de régénération des fibres nerveuses et leur tendance à pénétrer dans les tissus avec lesquels elles arrivent en contact, il est très probable que de petits filets nerveux de l'hôte pénétrèrent dans le parenchyme de l'organe greffé.

Nous avons exposé très rapidement les conditions générales les plus importantes, et nous devons maintenant nous occuper des conditions locales.

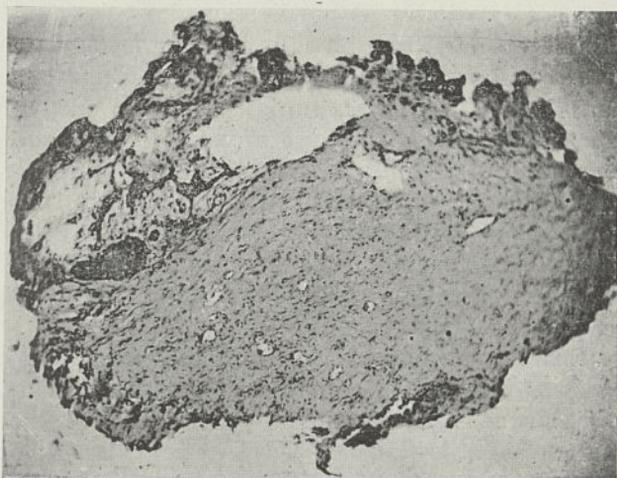


Fig. 18. — Greffe autoplastique d'ovaire dans le pavillon auriculaire de lapine après 10 mois. Le greffon est complètement sclérosé. Microph.

En réalité, cette division en deux groupes est schématique, et sert seulement à faciliter l'exposition de la technique opératoire. Il n'est pas possible d'établir une limite précise entre conditions générales et conditions locales, car celles-ci sont sous la dépendance des premières, et un siège de greffe est plus ou moins favorable selon que les conditions que nous venons d'exposer sont par lui plus ou moins complètement réalisées. La première qualité du siège est de fournir le plus tôt possible le matériel nutritif nécessaire au greffon. Lorsque nous portons un fragment d'ovaire sur un organisme étranger et que nous l'abandonnons à lui-même dans ce milieu, il est destiné à se détruire s'il ne réussit pas à réa-

liser ses échanges cellulaires, mettant ses éléments en mesure de résister et de se défendre.

Dans une première période, sa vie est liée aux échanges osmotiques.

Comme il résulte des expériences de culture *in vitro*, ces cellules peuvent vivre longtemps dans un plasma sanguin continuellement renouvelé. Mais les conditions d'un organe greffé sont différentes et bien plus défavorables ; la quantité de plasma à sa disposition est bien plus faible, la pénétration dans chaque élément cellulaire plus difficile, et le renouvellement constant impossible.

Si les échanges osmotiques peuvent suffire dans les premiers jours, la néoformation et la pénétration des vaisseaux est nécessaire, afin que la nutrition soit assurée d'une façon durable.

Sur ces principes est basée la méthode de VORONOFF de greffe testiculaire à l'intérieur de la tunique vaginale ou par-dessus, là où une exsudation plasmatique se produit, soit à la suite des scarifications pratiquées, soit par l'irritation même dûe à la présence d'un corps étranger. De cette façon, le greffon serait maintenu en vie jusqu'à la pénétration des vaisseaux. Pour que celle-ci se produise, il faut une formation d'adhérences intimes avec les tissus de l'hôte, qui doivent être naturellement capables de réagir avec prolifération des éléments propres.

Selon KNAUER, un autre facteur exercerait un grand rôle : la prise se ferait mieux dans les tissus chimiquement indifférents (cas du tissu sous-cutané) que dans les tissus doués d'une activité chimique multiple. Les organes seraient donc des sièges de greffe d'autant plus mauvais qu'ils seraient plus différenciés dans leur fonction.

Mais cette conception, absolument théorique, n'est pas confirmée par la pratique. Il semble, au contraire, très intéressant de chercher s'il ne serait pas possible d'employer comme porte-greffe quelques-unes parmi les glandes endocrines.

En admettant que quelques-unes d'entre elles agissent par des influences inhibitrices, et d'autres, au contraire, par stimulation, il serait logique de penser que les dernières seraient un siège excellent, et les premières un mauvais. Enfin, les tissus ne doivent pas exercer une action de compression sur le greffon, pour lui permettre d'évoluer et d'augmenter de volume sans gêne.

Beaucoup d'autres observations d'ordre général peuvent encore être faites sur le choix du siège.

Il y a des organes et des tissus (péritoine) dont les réactions de

défense semblent être particulièrement accentuées ; il est évident qu'ils ne doivent pas être de bons sièges.

Une autre remarque très juste et qui n'est pas simplement hypothétique, c'est que selon toute probabilité, le meilleur siège de greffe pour chaque organe est le lieu où il est naturellement placé (VORONOFF). En effet, il y a des différences très notables non seulement dans les caractères du sang mais aussi dans la composition des humeurs des différentes régions de notre corps et des connexions nerveuses. Récemment CHAMPY insista sur

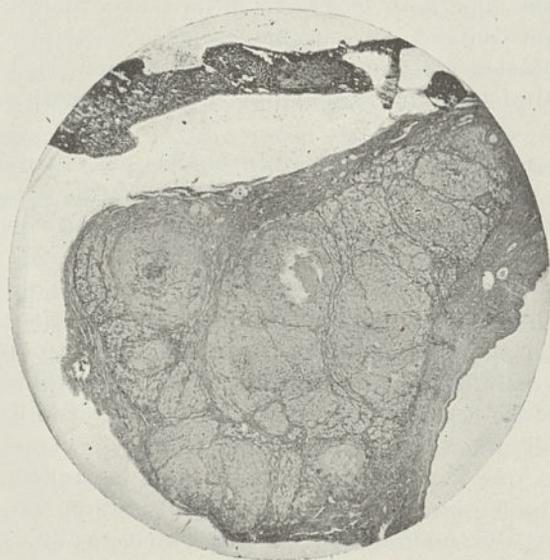


Fig. 19. — Greffe autoplastique d'ovaire dans le pavillon auriculaire de l'autre côté de la même lapine après enlèvement du ganglion cervical supérieur. L'ovaire, parfaitement conservé au bout de 10 mois, est presque entièrement constitué par des corps jaunes vrais. Microph.

l'importance d'exécuter la greffe testiculaire chez les gallinacés dans la sphère génitale afin que la prise soit durable, et a mis ce fait en rapport avec l'innervation qui se rétablit très rapidement. Il y a encore un facteur général d'adaptation à des conditions spéciales de vie ; un organe à siège intra-abdominal est évidemment en des conditions bien plus différentes lorsqu'il est greffé sous la peau que lorsque il est implanté sur le péritoine.

Il faut encore considérer le problème de température (MOORE

et FUKUI) et la stimulation fonctionnelle qui peut varier avec le siège.

D'ailleurs, n'oublions pas que l'importance du siège n'est pas seulement en rapport avec des facteurs locaux, et que plus nous montons dans l'échelle zoologique, plus les facteurs généraux prennent de l'importance, de façon que dans les mêmes conditions de vascularisation, température, etc. un organe ou un tissu déterminé présente pour une glande déterminée les conditions les meilleures pour la prise. L'exemple de l'ovaire est très net ; tandis que pour les petits mammifères la prise est possible dans tous les tissus, déjà pour les chiens et les autres mammifères plus élevés le pourcentage est variable avec le siège. De même en exécutant plusieurs greffes chez le même animal en des endroits divers, ce sont toujours celles d'un siège déterminé qui se conservent.

Les lits les plus mauvais sont représentés par ces tissus qui ne cèdent pas pendant le développement du greffon et empêchent sa croissance et ceux qui offrent une mauvaise nutrition.

La prise sera naturellement empêchée là où il existe des sécrétions ou des excréments nuisibles ; sièges mauvais sont encore les tissus cicatriciels, nécrotiques, scléreux. La stase durable n'est non plus une condition favorable. D'autres tissus possèdent une sensibilité ou une capacité défensive particulière, mais l'importance de ce facteur ne peut pas être déterminée *a priori*.

En considérant dans son ensemble ce que je viens d'exposer, nous voyons que le problème de la prise de la greffe est un des problèmes biologiques les plus importants qu'on ne peut pas aborder avec des méthodes purement chirurgicales. La donnée morphologique même, quel que soit son intérêt théorique et pratique, n'est pas suffisante en elle-même. Pour exprimer d'une façon paradoxale ma conviction sûre, je pourrai dire que si l'on veut étudier le problème de la prise, il ne faut plus faire des greffes ; c'est-à-dire qu'au problème de la prise sont intimement liées quantité de questions parallèles que l'on ne peut pas ignorer et qui doivent au contraire être d'abord étudiées. En effet, il n'est pas seulement nécessaire d'examiner le greffon avec toutes ses caractéristiques particulières, mais aussi tout l'organisme receveur dans ses différentes réactions à l'implantation étrangère, et observer les modifications locales en fonction des modifications générales de l'organisme hôte.

En particulier, nous devons étudier la sensibilité du soma et son action sur la greffe. Et par le terme de soma je n'entends pas

seulement un complexe morphologique, mais en même temps les propriétés les plus intimes de chaque organisme et, dans notre cas, surtout son état métabolique et hormonique.

A côté de la différence d'espèce, il existe une différence de famille et d'individualité. L'anatomie, la physiologie, la clinique, toute notre connaissance nous démontre qu'il n'existe pas un type unique, mais que chaque individu possède des qualités différentes, lesquelles sont d'autant plus accentuées que nous nous éloignons dans l'échelle zoologique.

Vaincre ces différences, influencer les caractères différentiels, atténuer les oppositions et les contrastes : voilà le problème central de la greffe. Les phénomènes immunitaires, la répulsion anaphylactique, l'action humorale toxique entrent dans cet ordre des phénomènes et sont d'autant plus accentués, d'autant plus grandes sont les différences entre donneur et receveur. Conditions de métabolisme, facteurs constitutionnels y exercent un rôle prédominant.

Nous pouvons nous placer dans les conditions les meilleures ; choisir le siège le plus indiqué, faire une préparation de l'hôte de façon qu'il soit dans les conditions les plus parfaites d'équilibre endocrinien (hors que pour la glande à greffer), nous pouvons encore nous procurer un donneur qui se trouve dans les conditions les plus probables de ressemblance avec le receveur, comme âge, consanguinité, etc. ; cependant la greffe dans des conditions identiques donnera tantôt un résultat positif, tantôt un échec complet.

Les causes véritables de ces différences nous échappent complètement ; nous ne pouvons aujourd'hui qu'émettre des hypothèses ; tant qu'on n'aura pas pénétré plus intimement dans la constitution de nos tissus et qu'on ne connaîtra pas dans ses facteurs déterminants et dans ses modifications pathologiques et physiologiques ce que nous appelons d'une façon abstraite équilibre endocrinien et chimique de l'organisme, aucun progrès sensible n'est possible dans ce domaine obscur et compliqué.

CONDITIONS EXTRINSÈQUES

Technique de la greffe ovarienne. — Quoique l'ovaire soit très résistant, la technique employée exerce tout de même une grande influence, et des artifices spéciaux sont indispensables.

Les échecs constants de certains auteurs, particulièrement à

l'époque où on faisait la greffe de l'organe entier, sont sûrement dûs à des fautes de technique.

a) *Extirpation de l'ovaire et traitement jusqu'à la greffe*

L'enlèvement de l'ovaire à greffer doit être fait aseptiquement avec la plus grande rapidité. On procède sous anesthésie générale, par exemple, chez les chiens, après une injection intraveineuse de chloralose (1).

Pour les cobayes, l'ovariotomie est plus commode par voie lombaire, avec une incision parallèle à la colonne vertébrale, au-dessous de la dernière côte. L'ovaire est situé au pôle inférieur du rein, il est très facilement reconnaissable à sa couleur blanc-jaunâtre, et grâce à la présence de la trompe à aspect caractéristique de petit cordon tortueux. Après ligature du pédicule et ablation de l'organe, on fait immédiatement la greffe avant de suturer la plaie.

Pendant l'opération, il faut prendre garde de ne jamais léser l'ovaire. Ensuite on peut soit greffer la glande entière, soit la diviser et prendre des fragments de dimension moyenne.

La greffe de l'organe entier doit être absolument abandonnée parce qu'il offre une surface relativement trop petite à la pénétration de vaisseaux, et une épaisseur trop grande pour permettre un rétablissement rapide des échanges nutritifs, de sorte que la partie centrale se nécrose. Quelques essais de greffe selon cette méthode m'ont donné des résultats tellement mauvais qu'ils me font croire que les échecs de ces premiers chercheurs sont dûs, en grande partie, à cette technique défectueuse.

De même, la méthode de l'ensemencement (analogue à la méthode de REVERDIN pour les greffes épidermiques), qui présente de notables avantages au point de vue de la nutrition, ne donne pas en pratique de bons résultats, parce que les fragments trop petits

(1) La chloralose est du chloral glucosé. C'est une poudre blanche soluble dans l'eau chaude dans la proportion de 1 % environ. Portée à l'ébullition, elle se décompose et perd son pouvoir anesthésique. La dose à employer en injection intraveineuse est de 12 centigr. par kilo environ (chiens). L'animal dort 3-4 heures. Cette substance est peu toxique et donne très rarement des accidents. Elle ne modifie en rien la pression sanguine et ne détermine jamais de parésies. Le somnifène (mélange d'acide barbiturique et parobarbiturique) est plus toxique. On l'emploie à la dose d'un 1/2 cent. cube de la solution commerciale (à peu près 10 centigr. d'acide) par kilo d'animal. Il est meilleur hypnotique qu'anesthésique. Les animaux dorment ensuite 24 heures et plus. La morphine (un peu plus de 1 centigr. par kilo en injection sous-cutanée) peut être utilisée, mais elle amène de forts vomissements et pas toujours une bonne anesthésie.

n'offrent qu'une résistance très faible à la réaction de défense de l'organisme. C'est un phénomène qui a déjà été observé par VORONOFF sur le testicule. De plus, à mon avis, la blessure de l'organe par de nombreuses sections diminue sa capacité vitale.

Il reste donc la troisième méthode, qui est celle que j'emploie de préférence, car elle augmente, d'une part, la surface de nutrition au maximum en diminuant l'épaisseur, et permet, d'autre part, la greffe en fragments assez gros pour qu'ils résistent à la réaction des tissus de l'hôte. Je sectionne la glande avec un bistouri bien tranchant (de façon à blesser le moins possible la surface ovarienne), longitudinalement, en deux moitiés à peu près égales. Si les ovaires ne sont pas trop grands on peut laisser les deux moitiés réunies par une de leurs extrémités. On a en même temps l'avantage de cruenter la surface ovarienne, de façon que l'adhérence avec les tissus de l'hôte, également cruentés, est plus facile.

b) *Choix du siège et préparation du lit pour la greffe*

Le choix du siège de la greffe ne semble pas avoir une grande importance pour les cobayes, qui donnent un haut pourcentage de prise avec les localisations les plus diverses. Mais lorsque nous montons dans l'échelle zoologique, l'importance du siège s'accroît et les résultats deviennent alors assez variables selon les tissus ou les organes.

Pour le cobaye, le pourcentage le plus élevé a été obtenu par moi avec les greffes sous-cutanées, dans la rate, dans le foie, et dans les ganglions lymphatiques. Les greffes intratesticulaires donnent un pourcentage plus faible, probablement pas pour une question de siège, mais pour des causes d'ordre plus général, ainsi que nous le verrons par la suite (Chap. VII). De même les greffes dans les reins m'ont donné des résultats moins satisfaisants (1).

Au contraire, les expériences de greffes libres dans le péritoine, ou semi-libres en fixant seulement une extrémité de l'organe, ont complètement échoué. Les greffes dans la thyroïde m'ont donné les mêmes échecs, pour des causes que j'ignore.

Un autre siège qui ne m'a pas semblé très qualifié, c'est le pavillon auriculaire (lapin), quoique les vaisseaux sanguins y soient très nombreux ; mais, à mon avis, le tissu cartilagineux est un tissu à prolifération lente qui n'est pas propre à former des adhérences rapides avec le greffon et à lui fournir des vaisseaux ;

(1) LIESCHÜTZ, donne au contraire la préférence à cette dernière méthode.

d'autre part, la peau est très tendue et comprime le greffon de façon nuisible.

D'excellents résultats sont, au contraire, fournis par les greffes dans l'utérus, soit dans l'épaisseur de la paroi, soit dans la cavité même.

Ces deux dernières méthodes présentent aussi l'avantage de rendre possible une grossesse par fécondation d'ovules de l'ovaire greffé.

Les conditions sont un peu différentes pour les chiennes. Les greffons sous-cutanés ou intramusculaires n'ont pas une grande tendance à la prise et se résorbent d'habitude assez rapidement ; de même pour les greffes sur le péritoine ou la paroi interne de l'abdomen.

Les greffes intra-utérines ou dans l'épaisseur de l'utérus offrent des chances plus grandes. Mais le meilleur siège, comme il résulte de nombreuses expériences exécutées à la station de chirurgie expérimentale du Collège de France, c'est la loge ovarienne, en plaçant l'ovaire dans une position identique à sa position normale.

Chez les animaux vieux, j'ai obtenu de bons résultats avec la greffe intra-ovarienne ou à la surface de l'ovaire même du receveur.

Une fois le siège choisi, il faut préparer le lit pour les ovaires. La meilleure méthode, c'est de le préparer à l'avance, de façon que les ovaires puissent être implantés tout de suite après leur ablation, sans les laisser exposés à l'air. S'il s'agit d'une greffe sous-cutanée ou intramusculaire, on forme une poche latérale qu'on dilate à force en introduisant une pince de façon à décoller les tissus. J'irrite ensuite la surface d'implantation et j'y place avec une sonde l'ovaire divisée de la façon indiquée, en faisant attention à ce que les deux moitiés ne se superposent pas et que leur surface cruentée soit en contact avec la surface cruentée des tissus de l'hôte. Le greffon doit être poussé le plus loin possible des lèvres de la plaie pour l'empêcher de venir à leur contact à la suite de déplacements éventuels. Contrairement à STEINACH et d'autres, je préfère ne pas suturer l'ovaire puisque cela n'est pas nécessaire, n'exécutant ainsi sur lui que les manœuvres indispensables.

Si l'on veut être sûr qu'il reste dans sa position, on peut fermer la poche par un point de catgut, et on suture la peau et les muscles sous-jacents.

Lorsqu'on fait la poche, il est bon d'effondrer l'aponévrose qui,

quoiqu'assez mince, est un obstacle à la nutrition du greffon, et de placer celui-ci en contact direct avec les muscles.

La région la plus propice à la greffe souscutanée est la région abdominale, parce que la peau du dos est plus résistante, plus adhérente, et comprime plus facilement le greffon.

Pour la greffe dans le pavillon de l'oreille, on procède de la même façon ; mais naturellement il faut choisir des animaux plus gros (lapins, chiens, etc.).

La préparation du lit dans les organes est encore plus simple. D'habitude, je sectionne l'ovaire en deux ou trois petits fragments. Une fois arrivé sur l'organe choisi, je pratique à sa surface autant de sections qu'il y a de fragments à greffer, et d'une profondeur suffisante pour les contenir aisément. Je préfère éviter la suture du greffon pour ne pas l'endommager. L'adhérence produite par le sang extravasé est suffisante pour le maintenir en place le temps nécessaire à l'établissement de rapports plus intimes. Puis je suture la plaie des parois.

La greffe dans le testicule est aussi simple. Une fois le testicule découvert, je fais une très petite incision dans l'albuginée, et j'y passe le greffon ; puis je ferme la vaginale avec un point de catgut très fin. Si la suture de la vaginale est impossible, je ferme en deux plans le tissu cellulaire et la peau.

Il ne faut jamais, au contraire, ouvrir le sac vaginal, énucléer le testicule, et procéder à la greffe. La réintroduction du testicule est ensuite des plus malaisées.

Pour la greffe dans les gros testicules (chien), j'ai essayé de former un canal dans l'organe, et d'y introduire le morceau ovarien en le fixant aux deux extrémités, de façon qu'il ne puisse pas se replier sur lui-même. Les greffes intravaginales sont assez difficiles sur les animaux petits ; au contraire, elles peuvent être très bien exécutées sur les animaux plus grands.

La méthode de VORONOFF, extra ou intravaginale, a été exécutée plusieurs fois par moi pour des greffes sur de vieux chiens. Je renvoie aux travaux de cet auteur sur la greffe testiculaire pour les détails techniques.

c) *Traitement post-opératoire*

J'ajoute quelques mots sur le traitement post-opératoire auquel STEINACH attribue une grande importance en le considérant comme une partie importante de sa méthode.

Après la greffe, cet auteur place les animaux opérés dans des cages de verre dont le fond est recouvert d'ouate stérile, et les maintient pendant 24 heures à une température d'au moins 25-30°.

Il attache une grande place à la température, pour la réussite de ses expériences.

En réalité, il suffit de tenir après l'opération les rats, les cobayes, les lapins, qui suppurent assez difficilement, dans des cages propres et suffisamment chauffées, car ils meurent facilement de pneumonie, sans recourir aux hautes températures et à toutes les précautions préconisées par Steinach afin de produire une hypéremie dans le voisinage de la greffe.

Du reste le rôle de la température dans la prise de la greffe n'est pas encore établi.

Récemment, on a affirmé qu'une des causes les plus importantes dans la résorption des greffons testiculaires placés dans la cavité abdominale était la température trop élevée, supérieure de 2 degrés à celle de leur milieu naturel (MOORE et FUKUI).

Un mot pour le pansement :

Les cobayes, les rats, les lapins n'ont besoin d'aucune protection, et une couche de teinture d'iode est suffisante. Lorsque la blessure est sur l'abdomen, où les lapins ont une peau très délicate, la teinture d'iode doit être diluée à l'alcool.

Pour les chiens, le meilleur pansement est une couche très mince de coton fixée au collodion. Les animaux doivent ensuite être muselés jusqu'à cicatrisation complète.

CHAPITRE V

PHÉNOMÈNE DE LA PRISE ET ÉVOLUTION HISTOLOGIQUE DE L'OVAIRE GREFFÉ

1. — PROCESSUS GÉNÉRAL DE LA PRISE ET ÉVOLUTION DU GREFFON

Lorsqu'un fragment de la glande sexuelle féminine est placé au contact du tissu hétérogène d'un organisme étranger, des phénomènes différents peuvent se produire, qui aboutissent soit à la résorption, soit à la prise du greffon.

Dans le premier cas, ce sont les réactions de défense de l'organisme qui prévalent, comme envers un corps étranger à éliminer ; une abondante infiltration lymphocitaire avec quelques polynucléaires apparaît, et la greffe se sclérose et se résorbe. Dans le second cas, au contraire, la néoformation de vaisseaux est très abondante et très précoce ; tout autour du greffon se trouvent plusieurs capillaires, et du sang extravasé avec des restes de pigment hématique.

De petits rameaux pénètrent dans le stroma du greffon en assurant sa nutrition (fig. 20). Et même, surtout à la périphérie, des petites hémorragies ne sont pas rares ; on trouve du pigment jaune, d'origine hématique, soit libre soit réuni en granulations de dimensions variables, qui s'accumulent en de grandes cellules chargées de leur destruction (1). Les vaisseaux qui pénètrent dans le greffon ont quelquefois des dimensions remarquables, et on peut les voir à l'œil nu : ils saignent abondamment lorsqu'on

(1) Récemment Voss a confirmé cette donnée. Ses figures et sa description correspondent à mes observations. Je suis parfaitement d'accord avec lui sur la nature histocytaire de ces cellules.

enlève le greffon. Ils sont disposés, soit dans le stroma parmi les follicules, soit dans les thèques, soit dans les corps jaunes (fig. 21).

Dans les greffons observés après 6-7 mois, ils sont à certains moments en quantité vraiment remarquable et apparaissent énormément dilatés et pleins de sang ; tout l'ovaire est alors congestionné. A cette hyperhémie ovarienne correspond souvent

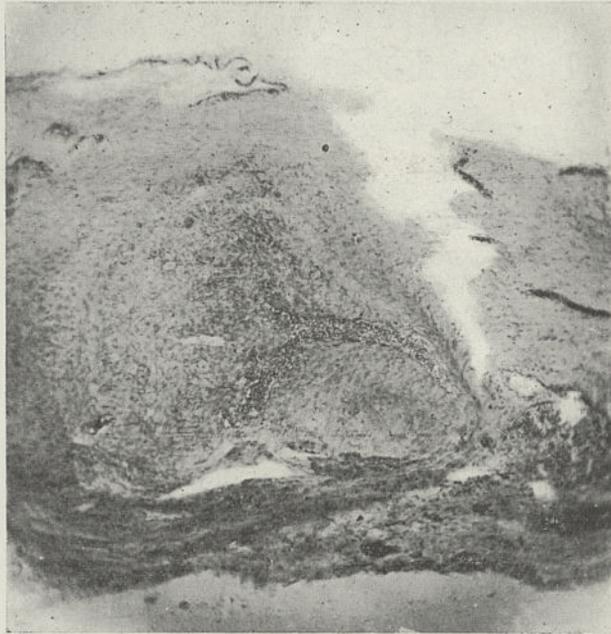


Fig. 20. — Pénétration d'un vaisseau sanguin dans un greffon homoplastique hétérosexuel (45 jours) sous-cutané, chez le cobaye. Microph.

l'hyperhémie utérine dont nous parlerons dans le chapitre suivant. Le parallélisme entre les deux faits nous porte à admettre qu'aux transformations cycliques du tractus génital correspond un cycle ovarien, et que l'évolution du greffon présente des poussées et des pauses successives. Nous reviendrons plus tard sur cette importante question, mais dès à présent nous rappelons que cet état de congestion n'est pas constant, et que d'autres fois au contraire les greffons sont anémiques, les vaisseaux sanguins n'étant ni dilatés, ni pleins de sang.

Leurs dimensions sont assez variables, et à côté de capillaires

à paroi mince, on trouve de grands vaisseaux sur lesquels il est possible de reconnaître par des colorations spéciales les différentes couches : interne, médiane et adventice (fig. 22) ; ce qui nous porte à admettre que non seulement une néoformation de capillaires a lieu, mais que les vaisseaux du tissu implanté sont réhabilités par le sang. Souvent encore le sang pénètre dans des fentes et des lacunes de différentes dimensions qui se forment entre les éléments cellulaires et dans le stroma conjonctif. La

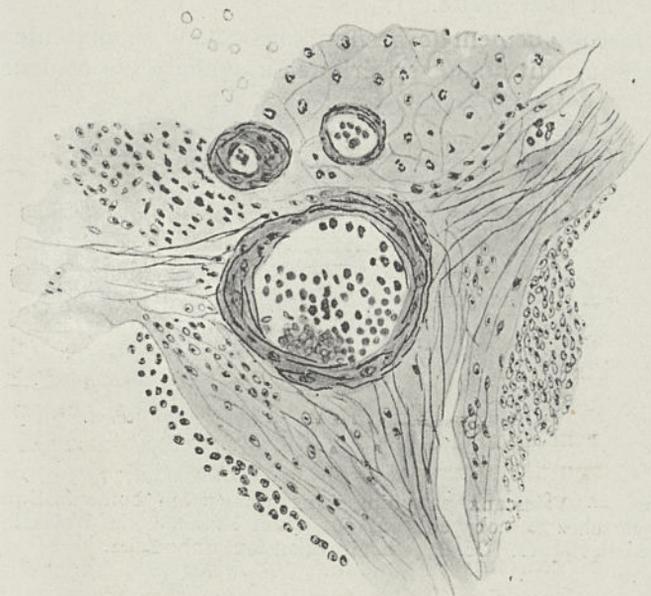


Fig. 21. — Vaisseaux sanguins gros et nombreux dans un greffon homoplastique homosexuel chez le cobaye après 6 mois et 18 jours. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

formation des néovaisseaux est très précoce ; selon TCHERMISCHOFF au troisième jour, selon KNAUER, MARCHESE et BASSO au quatrième ; PRÉOBASHENSKI parle du sixième-huitième jour ; RIBBERT fixe le moment de leur apparition entre le septième et le dixième. ATHIAS les a rencontrés à partir du cinquième jour.

Avec les vaisseaux, des travées conjonctives pénètrent dans le greffon en le fixant entièrement aux tissus environnants. Elles sont particulièrement abondantes dans les vieux greffons, qui sont parcourus en tous sens par des faisceaux de fibres conjonctives. Leur formation étant contemporaine de celle des vaisseaux,

c'est à peu près vers le quatrième-sixième jour que le greffon perd sa mobilité et se soude au tissu sous-cutané.

Dans les greffes intra-organiques, l'adhérence est d'habitude immédiate, à cause du caillot sanguin qui arrête le greffon entre les lèvres de la plaie. La néoformation de capillaires et la fixation définitive du greffon se produit vers la même époque, mais on n'observe pas une pénétration si profonde de fibres conjonctives. Leur présence est limitée à quelques portions de la surface du tissu greffé.

Macroscopiquement le greffon sous-cutané se présente sous la forme d'un petit nodule sphérique ou ovulaire, de couleur jaune,

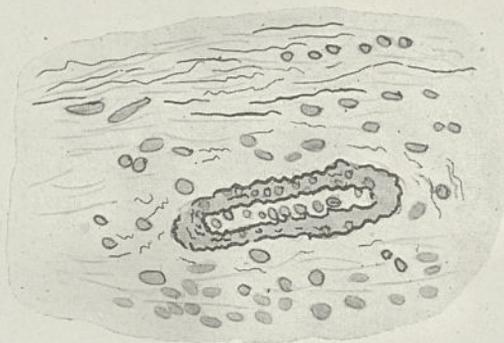


Fig. 22. — Vaisseaux sanguins dans un greffon homoplastique homosexuelle chez le cobaye après 50 jours. Méthode de Weigert pour les fibres élastiques. Oc. 3, Ob. 6. Chambre Abbe-Zeiss.

quelquefois pigmenté, étroitement uni aux muscles et au tissu conjonctif, qui l'englobe en le revêtant d'une membrane.

Dans la greffe parenchymateuse (je désigne sous ce terme la greffe dans les organes), l'ovaire qui est d'abord maintenu par le caillot est ensuite complètement incorporé comme partie intégrante de l'organe, sur lequel il tranche par sa couleur blanchâtre s'il est superficiel, mais dont on ne le distingue pas macroscopiquement si la plaie s'est refermée sur lui. La recherche des greffons intra-organiques est souvent assez difficile par suite d'adhérences très étroites entre les organes voisins (rate, foie, pancréas).

L'adhérence du greffon au porte-greffon est parfois tellement intime qu'on n'observe pas, ou seulement d'une façon transitoire, de phénomènes réactifs au point de passage entre les deux

tissus qui se distinguent seulement par leur structure différente, et qui sont divisés par une petite barrière conjonctive. Le passage se fait alors par continuité, et on observe seulement par places des hémorragies et des fragments amincis d'albuginée. D'autres fois, au contraire, une barrière conjonctive divise les deux tissus (fig. 23). L'infiltration lymphocitaire qui se produit dans les premiers jours ne se maintient pas constamment, et après une brève période, peut manquer complètement ou être limitée à



Fig. 23. — Greffe homoplastique homosexuelle dans le foie de cobaye, après 6 mois. Barrière conjonctive presque sans phénomènes inflammatoires entre tissu hépatique et tissu ovarien. Oc. 2, Ob. 6. Chambre Abbe-Zeiss.

certains points de la périphérie. En tout cas elle semble être plus intense dans les greffes sous-cutanées ; les greffes intraorganiques présentent des phénomènes réactifs moins marqués ; même l'ovaire greffé dans une glande lymphatique ne présente pas d'habitude des phénomènes durables d'infiltration lymphocytaire (fig. 24).

Tous ces phénomènes se produisent d'une façon semblable, sans qu'il soit possible de déceler des différences entre les greffes hétéro-sexuelles et homo-sexuelles.

Durant cette période qui précède la vascularisation du greffon l'organe subit d'importantes modifications régressives qui sont particulièrement accentuées dans la partie centrale, surtout si

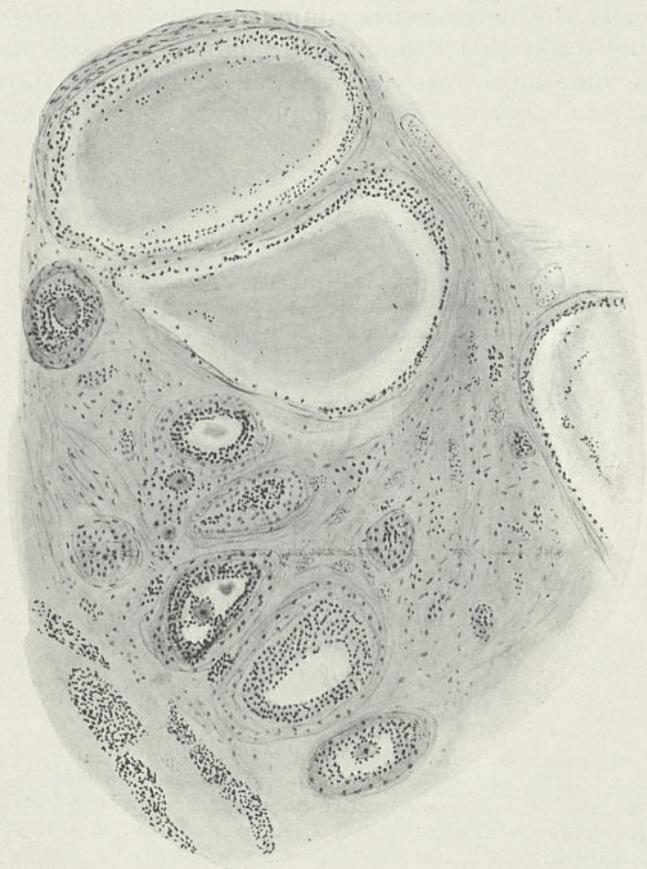


Fig. 24. — Greffe homoplastique homosexuelle dans un ganglion lymphatique de cobaye après 3 mois. Follicules en développement et en atresie ; gros follicules kystiques. Vascularisation abondante. Aucune infiltration dans le stroma ni à la périphérie du greffon. Oc. 2, Ob. 3. Chambre Abbe-Zeiss.

l'épaisseur du tissu greffé est grande. Les parties périphériques semblent bénéficier des échanges osmotiques avec les tissus environnants et se nourrissent par imbibition plasmatique. Celle-ci se produit à travers l'albuginée qui devient comme spongieuse,

ses fibres se dissocient de façon à former de petites lacunes entre elles. Il en résulte un épaissement très notable de cette tunique qui devient trois fois plus grosse. Le traumatisme opératoire n'est nullement étranger à ces altérations ; et c'est encore à lui qu'on doit attribuer la destruction d'une partie de l'épithélium germinatif.

Les modifications des cellules ovariennes, du stroma, et des follicules sont d'ordre différent (pynose, vacuolisation, plasmolyse, etc...). Les hémorragies sont très abondantes, le sang extravasé se répand parmi les éléments ovariens, et y reste longtemps sous forme de pigment hématique (fig. 25-26). Les ovules semblent être les moins résistants (peut-être à cause de leur haut degré de différenciation) et ils se détruisent d'autant plus facile-



Fig. 25. — Greffe homoplastique homosexuelle dans la rate chez le cobaye après 3 mois et demi. Pigment hématique et cellules pigmentifères. Oc. 2, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

ment qu'ils sont à un stade plus avancé de développement ; mais de nombreux follicules primordiaux entrent en même temps en dégénérescence. L'épithélium germinatif est également très sensible.

La résistance des cellules de la granuleuse est surtout en rapport avec leur position et leur degré d'évolution. Au stade d'épithélium du follicule primordial, la résistance est maxima, tandis qu'elle est plus faible dans les gros follicules.

Les cellules thécales dégénèrent avec une rapidité moindre.

Plus résistants encore sont les éléments du stroma.

Au contraire, la transplantation semble faciliter les modifications régressives des corps jaunes. Tout de même j'en ai trouvés de parfaitement conservés après 3-4 mois de greffe.

La rapidité avec laquelle toutes ces modifications se produisent

est tout à fait remarquable : en observant l'ovaire greffé au bout de quelques jours, on est étonné de l'intensité des altérations qui ont pu se produire en aussi peu de temps.

Lorsque la possibilité d'échanges humoraux entre le greffon et l'hôte a été déterminée de cette façon, et que la nutrition est assurée par vascularisation sanguine, une série de transformations différentes se superposent à ces regressions dans le tissu ovarien.



Fig. 26. — Greffe homoplastique hétérosexuelle dans la rate chez le cobaye après 5 mois et 19 jours. Gros follicules hémorragiques (le greffon a été prélevé au moment de la sécrétion lactée). Nombreuses cellules pigmentifères groupées dans le stroma. Microph.

Tous les éléments participent à un degré plus ou moins accentué à ces modifications.

Durant une première période de 10-12 jours les phénomènes regressifs prédominent encore ; durant une seconde période, d'intenses processus de régénération ont lieu, et l'ovaire prolifère abondamment, puis vient un temps d'arrêt. Les poussées et les pauses alternent ainsi longtemps sans que la structure ovarienne soit profondément modifiée, et ce n'est que dans une troisième période, habituellement assez tardive, que l'ovaire prend l'aspect tout à fait spécial qui a porté STEINACH à la théorie de la glande de la puberté.

La période dégénérative serait plus longue selon Ribbert, qui l'a soigneusement étudiée, et l'évalue à 25 jours.

La couche corticale se reconstitue, perd son apparence lâche tout en restant épaissie. Le greffon augmente un peu de volume (une forte augmentation est toujours suspecte, et précède d'habitude la suppuration, la sclérose, et la résorption).

En même temps les parties nécrosées se résorbent et disparaissent, le pigment hématique est englobé par des macrocytes chargés de sa destruction (fig. 25-26). Les divers éléments ovariens prolifèrent activement, de façon à réparer les pertes, et à rendre à l'organe sa structure générale. Ces phénomènes, très précoces, marquent le commencement de la seconde période, qui peut être fixé entre le dixième et le quinzième jour. A ce moment, on n'observe plus de phénomènes de dégénérescence

proprement dits dépendant du traumatisme opératoire ou du manque de nutrition.

C'est à ce moment qu'à la dégénérescence folliculaire se substitue l'atrésie ; au processus pathologique succède le processus physiologique.

Quelle que soit l'origine de cette stimulation, nous verrons tout à l'heure qu'elle surpasse en intensité tous les processus qui ont lieu dans l'organe normal.

Les follicules se développent ; les uns sont frappés d'atrésie, les autres au contraire arrivent à maturation, éclatent et donnent lieu à la formation des corps jaunes vrais. Comme dans l'ovaire normal le processus d'atrésie est suivi d'un passage d'éléments folliculaires dans le tissu intrafolliculaire qui augmente progressivement de volume, de façon qu'après deux ou trois ans de greffe l'ovaire est presque complètement occupé par ses éléments (STEINACH). C'est la période de déclin, qui coïncide avec l'épuisement de la réserve folliculaire, et arrivera plus ou moins tôt selon les conditions de l'ovaire au moment de la greffe, ses dimensions et sa structure.

2.- EPITHÉLIUM GERMINATIF ET NÉOFORMATION OVULAIRE

L'épithélium germinatif est une des parties les moins résistantes de l'ovaire. Sa position périphérique l'expose plus facilement aux traumatismes opératoires ; et le contact avec les tissus environnants, les adhérences qui se forment, les néoformations conjonctives, l'infiltration leucocytaire exercent une action nuisible pour sa vitalité. Les passages osmotiques, et sa disposition anatomique en une seule couche sont d'autres causes de faiblesse qui facilitent sa disparition.

L'importance de l'action des adhérences dans la destruction de l'épithélium germinatif est démontrée par la conservation là où cette adhérence n'est pas complète, de façon qu'entre le greffon et les tissus du receveur se forment des lacunes tapissées par l'épithélium (fig. 27).

Son sort a été différemment considéré par les auteurs qui le mentionnent (GRICORIEFF, MARCHESI, PREOBASSENSKJI, BASSO, CARMICHAEL, SCHEURER, HIGUCHI, KAWASOYE, TSCHERMISCHOFF, ATHIAS, VOSS, etc...).

Selon RIBBERT, au bout de deux jours il est épaissi et cons-

litué en plusieurs endroits par deux rangées de cellules cubiques ou cylindriques dont beaucoup en état de division mitotique.

Il a vu des dépressions et des invaginations épithéliales se former au bout de deux jours de greffe et donner naissance vers le dixième jour à des groupements cellulaires semblables à des follicules. Ils persistent encore durant des mois, et à son avis une néoformation ovulaire peut se produire.

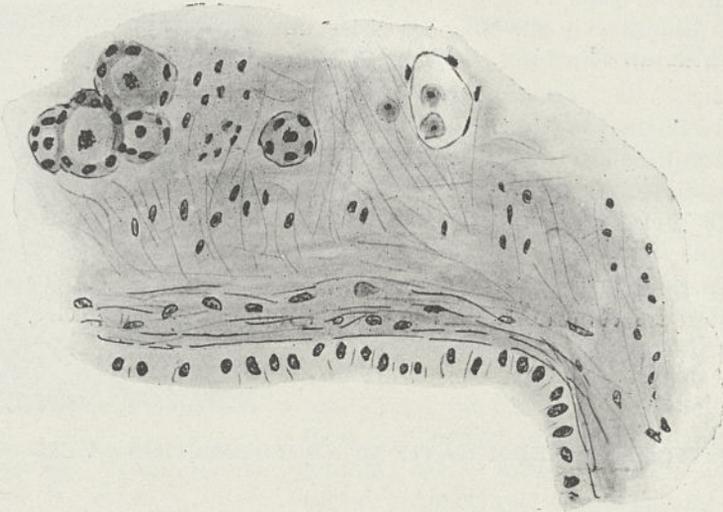


Fig. 27. — Greffe homoplastique intratesticulaire chez le cobaye après 3 mois. Conservation de l'épithélium germinatif en présence d'un repli. Oc. 2, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

KNAUER l'a également trouvé au bout de 8 jours en prolifération considérable.

HERLITZKA, au huitième jour, a vu la désagrégation de ces éléments avec karyolyse. Les mitoses sont au contraire assez rares.

Leur présence a été confirmée par SCHULTZ, TUSSAU et KATSCH. Ce dernier a constaté déjà des lésions après 6 heures (karyolyse, dégénérescence graisseuse, tuméfaction du protoplasme, perte de l'affinité pour les substances colorantes, etc...). Mais bientôt des phénomènes régénératifs ont lieu. Les assises cellulaires augmentent jusqu'au nombre de six à la suite des karyokinèses.

SCHULTZ a vu de même des bourgeons épithéliaux et aurait suivi la formation d'ovules.

TUSSAU a constaté la présence de petites dépressions.

C'est surtout ATHIAS qui a étudié la question d'une façon systématique et approfondie. Les cellules de l'épithélium des ovaires de cobayes, deux ou trois jours après la greffe, sont augmentées de volume et se disposent par places en deux ou trois rangées. Beaucoup d'entre elles présentent des signes de dégénérescence, d'autres au contraire sont en mitoses, tantôt régulières, tantôt multipolaires et asymétriques.

ATHIAS a suivi sur les cobayes la formation de dépressions, dont quelques-unes s'enfoncent perpendiculairement ou obliquement sous forme de cordons pleins ou creux, présentant souvent des diverticules. Ils sont composés de cellules polyédriques, souvent en division mitotique, et quelquefois de cellules à caractère d'ovocytes qu'il considère comme dérivées de l'épithélium germinatif même.

Au cours de mes recherches, je n'ai jamais observé de formes qui puissent être considérées comme le signe d'une néoformation ovarienne. J'ai, au contraire, confirmé les résultats d'Athias sur les modifications de l'épithélium germinatif et sur la présence de karyokinèses. Tous ces phénomènes sont très précoces et ont lieu seulement les premiers jours de la greffe. A la suite j'ai très rarement trouvé l'épithélium germinatif conservé, et seulement en des conditions spéciales.

Tout de suite après la greffe, le protoplasme de l'épithélium se gonfle, devient vésiculaire, perd ses limites nettes. La forme des cellules est alors très variable. Les noyaux se comportent de différentes façons : par places ils augmentent de volume, devien-



Fig. 28. — Cellules de l'épithélium germinatif d'un greffon homosexuel chez le cobaye au troisième jour. Oc. 4 comp. Ob. $\frac{1}{16}$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

nent plus clairs et subissent des processus de caryolyse (fig. 28), d'autres, au contraire, entrent en mitose (fig. 29), et toutes les phases de la division nucléaire peuvent être retrouvées.

Très intéressante est la formation de bourgeons épithéliques qui s'enfoncent dans la substance corticale et présentent des formes mitosiques (fig. 30). Mais je n'ai jamais observé de cellules à type ovulaire.

A mon avis, il s'agit surtout de formes irritatives plutôt que de véritables procès progressifs dans le sens d'Athias.

3. — FOLLICULES DE DE GRAAF ET ATRÉSIE FOLLICULAIRE

Dans l'ovaire greffé comme dans l'ovaire normal, nous trouvons des follicules à tous les stades du développement (fig. 31, 32, 33, 34, 35, 36). Les follicules primordiaux, en nombre assez variable, sont d'habitude plus abondants dans les premiers temps de la greffe, et diminuent à mesure que le greffon vieillit. Mais

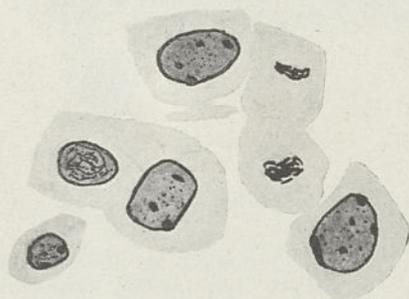


Fig. 29. — Cellules de l'épithélium germinatif dans un greffon de deux jours. Cellule avec deux noyaux. Mitose (?). Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

au bout de quelques mois, leur nombre reste stationnaire ; l'aptitude à la prolifération paraît être inversement proportionnelle à l'âge du greffon. Plus celui-ci est jeune, plus ces phénomènes sont intenses. Au contraire, dans les vieux greffons, les follicules primordiaux avec des ovocytes normaux sont très rares, et le nombre de follicules en évolution bien minime.

A cette période, on trouve fréquemment à leur place, dans la substance corticale,

de nodules conjonctifs et des groupements de cellules épithéliales (fig. 39).

Leur destinée est variable. Un certain nombre entre eux se détruisent complètement.

Le plus souvent cette destruction n'est pas complète : l'ovule disparaît, mais la couche épithéliale ne présente aucun phénomène de dégénérescence. L'étude de la partie corticale des greff-

rons, surtout dans les premiers mois de leur évolution, nous démontre la présence d'abondantes formations qui présentent encore la disposition folliculaire, mais sont formées seulement d'une couche épithéliale avec des débris ovulaires au milieu (fig. 37). Ceux-ci disparaissent ensuite et l'épithélium perd sa disposition circulaire : la confluence de plusieurs follicules est assez fréquente. On arrive de cette façon à des groupements de cellules qui ont tous les caractères de l'épithélium des follicules primordiaux et se répandent dans le stroma (fig. 38). Leur dispo-

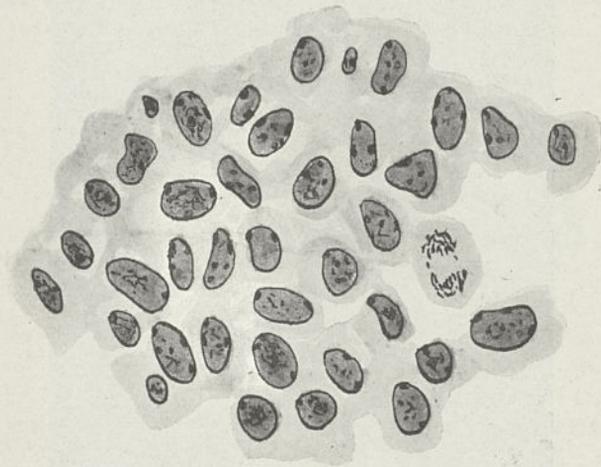


Fig. 30. — Bourgeons de l'épithélium germinatif qui s'enfoncent dans la substance corticale. Mitose d'une cellule. Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye au quatrième jour. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homiog. Chambre Abbe-Zeiss.

sition est très variable, et à côté de vrais cordons cellulaires on rencontre de petits amas de 4 à 5 cellules (fig. 39, 40).

Dans le stroma de la partie corticale, on trouve des formes cellulaires qui semblent dériver d'une transformation de cet épithélium.

Il s'agit de cellules à noyau ovoïdal comme les premières, mais avec des modifications chromatiques. La chromatine n'est plus réunie en un ou deux petits points intensément colorables placés aux pôles cellulaires, mais plus diffuse, et forme des amas plus grands, de façon que le noyau n'a plus son aspect clair caractéristique.

Les phénomènes évolutifs portent surtout sur le volume de

la cellule, qui augmente notablement, et sur la forme qui se fait moins allongée et devient polyédrique.

Les mêmes phénomènes peuvent être observés sur des follicules au début du développement ; la couche épithéliale étant déjà dédoublée, le passage des cellules dans le stroma peut alors être mieux suivi (fig. 41). Pendant tout ce processus, on n'ob-



Fig. 31. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez la lapine après 65 jours. Follicules en développement ; gros follicules en atrophie. Microph.

serve pas de karyokinèses. Quelquefois, le passage dans le stroma se produit à la suite d'une rupture des thèques.

Le contenu du follicule se vide, c'est le propre terme, dans le stroma.

Comme l'ovule a, d'habitude, disparu, ce sont les cellules de la granuleuse qui se répandent en dehors. La figure 42 en donne une représentation très claire.

Le sort ultérieur de ces cellules est impossible à établir.

Etant donnée la disposition des follicules primordiaux dans la substance corticale, tous ces phénomènes sont surtout évidents dans la partie périphérique ; mais même vers le centre du greffon, particulièrement si le stroma est abondant, on observe bien souvent, soit des cellules à type d'épithélium des follicules primordiaux, soit les différentes formes que nous avons indiquées.

En rapport avec les phénomènes destructifs qui frappent l'ovule en épargnant l'épithélium (véritable phénomène d'atrésie analogue à celui qui a lieu dans les gros follicules), doivent être considérées à mon avis d'autres formations dont l'origine est controversée, et qui semblent en grande partie dériver d'un

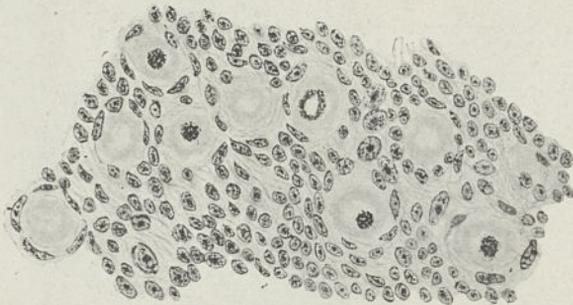


Fig. 32. — Greffe homoplastique homosexuelle dans le foie de cobaye après 45 jours. Follicules primordiaux. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

processus analogue : je veux parler des follicules anovulaires décrits par REGAUD et LACASSAGNE chez la lapine et par divers auteurs chez d'autres espèces.

Selon ATHIAS, ils sont plus fréquents dans les ovaires de cobaye greffés que chez les animaux normaux.

Il s'agit de petits amas épithéliaux constitués par un nombre limité de cellules rangées autour d'une cavité centrale.

ATHIAS les met en rapport avec les invaginations de l'épithélium germinatif qu'il a décrit.

Mais elles n'ont pas toutes cette signification. Des formations analogues ont été observées par moi sur des ovaires après plusieurs mois de greffe, et sans aucun reste d'épithélium germinatif.

Il s'agit plutôt des formes d'atrésie folliculaire au premier stade, tout de suite après la dégénérescence ovulaire.

D'autres follicules primordiaux accomplissent leur évolution

normale (1) et subissent les processus de maturation. Les cellules et la granuleuse se multiplient et se disposent en plusieurs couches à la suite de nombreuses karyokinèses, tandis que les thèques se différencient. On arrive de cette façon à la formation de la cavité folliculaire qui se remplit de liquor. Autour de la cellule-œuf se place la corona radiata avec le disque prolifère (fig. 43).

Bien souvent au développement du follicule suit la déhiscence avec une abondante hémorragie (fig. 44).

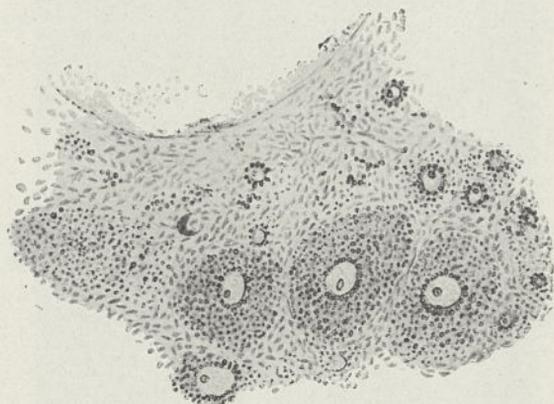


Fig. 33. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Follicules primordiaux et follicules en développement. Oc. 3, Ob. 2. Chambre Abbe-Zeiss.

Le sort et la signification de ces gros follicules est une des questions les plus intéressantes, et le siège du greffon présente alors une grande importance. Dans le greffon à surface libre, le processus de l'ovulation se produit comme dans un ovaire normal et aboutit à l'expulsion de l'œuf. Les choses se passent au contraire d'une façon un peu différente dans les greffons sous-cutanés, ou en d'autres sièges analogues, où l'ovule n'a aucune voie possible d'élimination.

La maturation ovulaire peut s'accomplir sur les mâles et sur les femelles d'une façon normale, quoiqu'il soit très difficile de la surprendre dans nos examens histologiques. De même, j'ai

(1) SAND, suivi par LIPSCHÜTZ, VOSS, etc., distingue des follicules primaires, secondaires et tertiaires, d'après leur phase de développement.

pu observer des formes de division ovulaire, plus ou moins atypiques, dont l'interprétation est assez difficile (fig. 45).

En tout cas, l'ovaire greffé possède en puissance toutes ses possibilités évolutives, quoiqu'il doive s'adapter aux conditions particulières dans lesquelles il se trouve

Les phénomènes de maturation et de division ovulaire, tout en étant possibles, paraissent exceptionnels pour les greffons dont



Fig. 34. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois et 20 jours. Follicules et corps jaune vrai. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

la surface n'est pas libre ; ou bien le follicule dégénère avant d'éclater, ou bien il éclate, et alors il se transforme en corps jaune vrai, ou encore il fait une dégénérescence kystique. Surtout dans les greffons hétérosexuels, pendant la sécrétion lactée, on trouve fréquemment d'énormes follicules éclatés et transformés en une cavité pleine de globules rouges (fig. 44, 97, 146, etc.).

Les modalités du phénomène ne sont pas très claires. L'œuf disparaît complètement avec la plus grande partie des cellules de la granuleuse, qui restent seulement en petit nombre adh-

rentes aux parois de la cavité. Elles y subissent des modifications remarquables et assez variables ; d'habitude elles forment une couche uniforme de revêtement (cylindrique, cubique, ou aplatie (fig. 46, 47). Bien souvent on trouve dans le même greffon trois ou quatre follicules dans ces conditions.

La transformation en corps jaune est d'habitude précédée de

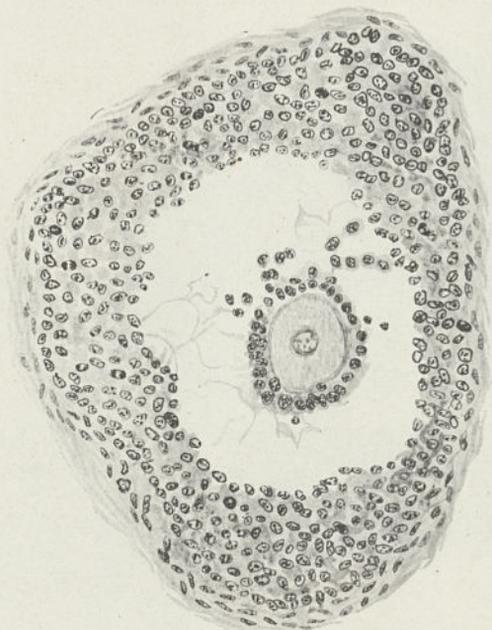


Fig. 35. — Greffon homoplastique hétérosexuel sous-cutané chez le cobaye après 12 mois (enlevé au moment de la sécrétion lactée). Follicule en développement. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

la disparition de l'œuf et de l'apparition d'une hémorragie centrale, plus limitée.

Moins fréquemment au contraire le processus se produit d'une façon atypique. L'ovule ne s'élimine pas tout de suite ; l'hémorragie n'a pas lieu, ou elle est très faible. La transformation des cellules de la granuleuse en cellules lutéiniques se fait petit à petit, graduellement. A côté de cellules à caractère lutéinique, on trouve encore des cellules de la granuleuse intactes et d'autres en voie de transformation.

Si le processus s'arrête à ce moment, on a des formations analogues aux xanthosomes, autrement on arrive très lentement au corps jaune vrai.

Les modalités suivant lesquelles la rupture des follicules se produit et les causes de la disposition de l'œuf sont difficiles à établir : il s'agit probablement d'une destruction suivie de résorp-



Fig. 36., — Greffe ovarienne homosexuelle sous-cutanée chez la lapine après 6 mois. Follicules atrétiques. Oc. 3, Ob. 2. Chambre Abbe-Zeiss.

tion et non d'une vraie élimination, dont il serait difficile d'admettre la possibilité.

En tout cas, l'évolution folliculaire peut avoir lieu dans toutes ses phases, à peu près comme dans un organe normal. Seulement elle ne semble pas se produire avec un rythme précis et avec une fréquence constante. Les différentes variétés du processus se présentent aussi selon les divers types de greffe. L'évolution vers le corps jaune est plus fréquente dans les greffes autoplastiques (fig. 19-48), l'éclatement avec énorme hémorragie dans les greffes hétérosexuelles (fig. 44).

Alors que les follicules primordiaux subissent leurs processus évolutifs normaux, les follicules qui, au moment de la greffe, étaient en état de développement se maintiennent en partie, ou s'altèrent, ou se détruisent, suivant des modalités différentes. Ce sont surtout les grands follicules qui ont tendance à regresser, laissant seulement à leur place une grande cavité pleine de débris cellulaires qui disparaissent en se transformant en une petite cavité entourée d'une couche conjonctive.

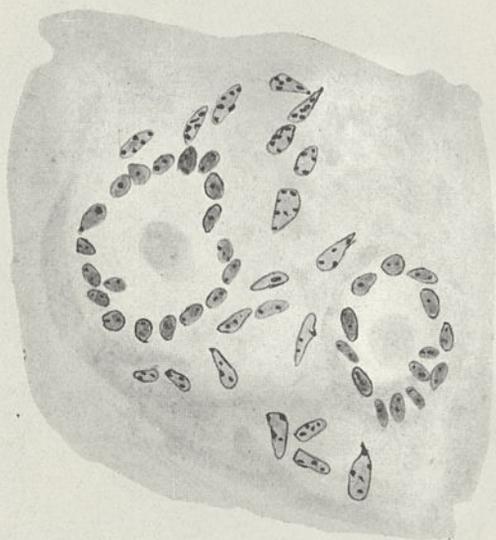


Fig. 37. — Greffe ovarienne homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Atrésie des follicules primordiaux. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

En dehors de la dégénérescence kystique toutes les espèces de dégénérescence peuvent être observées.

Une deuxième modalité assez fréquente, c'est la transformation scléreuse : il ne reste plus du follicule qu'une cavité avec la seule membrane pellucide très épaisse et une paroi conjonctive fibreuse.

L'ovule présente des formes de dégénérescence différentes, que nous rencontrerons aussi dans les divers processus d'atrésie, et dont nous parlerons plus loin. Il est le premier à s'altérer et à se transformer en débris informes ; de leur côté, les cellules de la granuleuse se résorbent.

Toutes ces formes de dégénérescence artificiellement produites par l'enlèvement des connexions vasculo-nerveuses et des conditions de vie forcément mauvaises, au moins dans les premiers jours, ne peuvent pas être confondues avec les formes de dégénérescence que nous avons vu se produire dans l'organe normal, et que nous décrivons également dans les greffons sous le nom d'atrésie. Dans ce deuxième cas, il s'agit d'un processus naturel, dont le déterminisme nous est inconnu, mais qui a lieu avec un rythme spécial, et est en rapport avec des modifications fonctionnelles. Le premier est un fait d'ordre traumatique, le second un phénomène physiologique.

C'est surtout dans les greffes hétérosexuelles que l'atrésie se produit avec une intensité et une étendue remarquables (fig. 49),



Fig. 38. — Greffe ovarienne homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Passage dans le stroma des cellules de l'épithélium folliculaire. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

et c'est aussi dans les greffes qu'elle présente des caractéristiques très intéressantes qui nous permettent d'apprécier encore mieux peut-être que dans l'organe normal sa signification exacte.

La forme scléreuse (fig. 50, 51, 52), sous ses deux aspects, n'est pas la plus fréquente et en tout cas ne présente pas un grand intérêt. Le phénomène le plus important est la dégénérescence de la granulose, qui s'accomplit selon les modalités générales du processus que nous décrivons ensuite en détail. Elle aboutit à la formation d'une cicatrice.

La dégénérescence kystique est plus fréquente dans les greffons récents. Cette atrésie frappe d'habitude des follicules en développement qui n'ont pas encore atteint de grandes dimensions. Il en résulte de petites cavités qu'on trouve bien souvent

pleines de liquor et de débris cellulaires. La paroi est tapissée de cellules épithéliales disposées en une seule rangée une fois la dégénérescence complète. Le processus peut être très bien suivi dans sa genèse, surtout dans les grands follicules (fig. 53, 54).

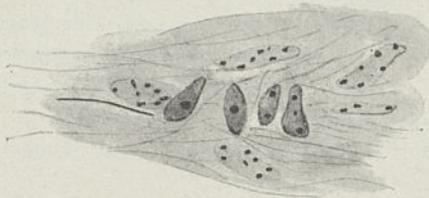


Fig. 39. — Cellules de l'épithélium folliculaire dans le stroma. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 im. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

D'habitude c'est l'ovule qui se détruit le premier, mais déjà les cellules de la granuleuse présentent des altérations de type différent qui sont tout de suite suivies de la dissolution du protoplasma cellulaire. Dans les follicules en développement avancé, les premières modifications ont lieu dans les cellules de la corona radiata. Diverses formes de dégénérescence peuvent être observées. Parmi les plus fréquentes est la dégénérescence graisseuse. Le kyste est alors limité par une paroi conjonctive fibreuse. Bien souvent sa cavité prend ensuite une forme sinueuse, s'aplatit, probablement par suite des actions d'ordre mécanique exercées par les follicules (fig. 55), les corps jaunes, ou le stroma environnant. La couche des cellules épithéliales qui est restée adhérente, peut subir, comme nous l'avons vu, des modifications de types divers.

Finalement, il se produit une destruction complète du follicule et de ses éléments. Les cellules épithéliales disparaissent graduellement, et la cavité ne devient plus qu'une simple fente au milieu d'un tissu scléreux.

Selon toute probabilité, les lacunes qui se rencontrent très nombreuses dans certains greffons n'ont pas d'autre origine.

On ne doit pas confondre avec cette forme d'atrésie les phénomènes de dégénérescence kystique qui se produisent dans les



Fig. 40. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Cordon de cellules de l'épithélium folliculaire dans le stroma. Oc. 2, Ob. 8 Chambre Abbe-Zeiss.

premiers jours de la greffe, pas plus que d'autres kystes d'origine différente. Il s'agit de kystes d'habitude assez volumineux qui ne sont pas placés comme les autres au milieu du greffon, mais plutôt adhérents au tissu ovarien. Le plus souvent ils sont revêtus d'un épithélium cylindrique ou cubique cilié, et fortement tendus par la présence d'un liquide transparent citrin. Cela vient de



Fig. 41. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Atrésie d'un follicule au début du développement et passage des cellules épithéliales dans le stroma ; follicule primordial atrétique et cellules épithéliales dans le stroma. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

petits fragments de para-ovarium qui sont restés adhérents au greffon.

Selon ATHIAS, d'autres kystes peuvent être originaires de fragments de trompe. Ils n'entravent en tous cas nullement la vitalité du greffon. La tendance à la dégénérescence kystique est assez variable. Certains greffons évoluent lentement vers une dégénérescence kystique complète.

La nature de ce processus est difficile à définir, mais le point de départ semble être toujours la partie folliculaire.

La figure que je reproduis (fig. 56) est très caractéristique, et se rapporte à un greffon sous-cutané homoplastique hétérosexuel. Au bout de 12 mois, l'organe est transformé en une grande cavité centrale, dans la paroi de laquelle se trouvent plusieurs autres petits kystes. A l'intérieur pénètrent des bourgeons conjonctifs revêtus, comme le kyste lui-même, par un épithélium aplati, dérivé d'une transformation de la granuleuse. Ces bourgeons présentent en grande partie des vaisseaux sanguins au centre (fig. 57).

Tout autour du kyste se trouvent des follicules à différents stades de développement parfaitement conservés.

Une autre modalité de formation de kystes, très rare, est celle qui se fait aux dépens de fragments d'épithélium germinatif.

Dans un de mes cas, il s'agissait de la greffe intratesticulaire de deux fragments ovariens. Ceux-ci se sont approchés l'un de l'autre, et une petite lacune s'est formée entre les deux surfaces en contact. L'épithélium de ces deux fragments a subsisté et a donné naissance à un kyste.

Plus intéressantes à notre point de vue sont la forme oblitérante, et surtout la granuleuse thécale.

La première n'est pas du tout fréquente ; on peut même dire qu'elle se présente seulement d'une façon exceptionnelle, au moins dans la forme classique. Au contraire la modalité la plus importante est la dernière, qui se reproduit toujours suivant des particularités spéciales qui lui sont propres.

En étudiant l'atrésie dans les ovaires normaux, nous avons appelé l'attention sur les deux grandes phases qu'on peut distinguer dans ce phénomène : la phase épithéliale et la phase thécale. Cette division est encore plus nécessaire dans l'étude de la greffe, qui a été du reste le point de départ de mon observation. Dans les ovaires greffés, l'importance et la signification réciproque de ces deux périodes sont encore plus nettement distinctes.

La première période, ou période de dégénérescence des cellules de la granuleuse, présente d'énormes variétés soit dans la forme, soit dans la durée, soit dans ses rapports avec les phénomènes thécaux.

Nous prendrons comme exemple un follicule en développement avancé, et observerons les modifications qui se produisent en lui.

Tandis que dans le follicule normal en développement nous

n'observons pas de formes de destructions des cellules de la granuleuse, dans les follicules en atrophie l'apparition des formes de dégénérescence épithéliale est assez précoce et caractéristique, de même que les altérations de l'ovule.

A côté des cellules en activité karyokinétiques, nous en observons d'autres en voie de destruction (fig. 58). Les altérations sont de type tout à fait différent. Dans les noyaux nous rencon-

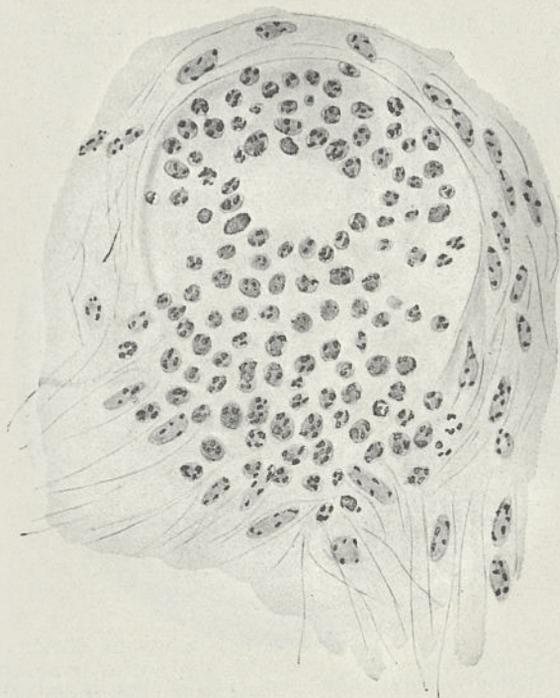


Fig. 42. — Greffe homoplastique hétérosexuée sous-cutanée chez le cobaye. Passage des cellules de la granuleuse dans le stroma. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

trons des phénomènes de pycnose et de caryolyse. La fragmentation nucléaire se fait quelquefois en grosses gouttelettes intensément colorables ; en d'autres cas, au contraire, on a plutôt une dissolution et une disparition progressive, après une diminution de l'affinité pour les substances basophiles. Plus intéressantes encore sont les formes de fausse mitose (fig. 59) analogues à celles décrites par SALAZAR dans les ovaires normaux. A la formation des chromosomes, qui peuvent même présenter les diffé-

rentes étapes de la karyokinèse, aucune division cellulaire ne suit. Les chromosomes se dissolvent en petites granulations qui passent dans la cavité folliculaire. A son tour, le protoplasme peut subir un renflement et se transformer en une vésicule ronde, amorphe, d'habitude intensément colorable, ou se dissoudre peu à peu, après que la cellule a perdu ses limites et sa colorabilité.

La dégénérescence graisseuse est une modalité également fréquente (fig. 58). Elle peut frapper d'abord les éléments de la

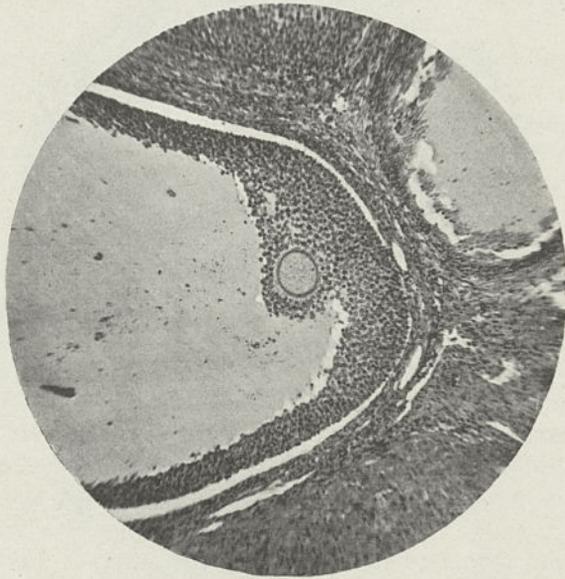


Fig. 43. — Greffon autoplastique sous-cutané chez le cobaye après 45 jours. Follicule en développement. A côté, follicules en atrophie. Microph.

granuleuse en les envahissant brusquement sous forme de grosses boules, ou se répandre petit à petit, en donnant l'apparence, aux premiers stades, d'une activité sécrétoire.

Les cellules encore en parfait état de conservation avec un protoplasme et un noyau normal, présentent de petites granulations osmiophiles placées le plus souvent vers un pôle de la cellule près du noyau. Peu à peu, les granulations s'étendent, augmentent de volume, cachent le noyau. Celui-ci présente des phénomènes de dégénérescence, et la cellule se transforme en une masse graisseuse parfois de notables dimensions. Si à la production graisseuse

seuse s'ajoute une hypertrophie cellulaire, nous avons une transformation pseudo-lutéinique.

Le phénomène est très intéressant, également pour l'étude de l'origine des cellules lutéiniques. Mieux que toute description les dessins en donnent une idée exacte (fig. 60, 61).

Les cellules de la granuleuse hypertrophiées et contenant de petites granulations osmophiles ne se distinguent en rien, prises

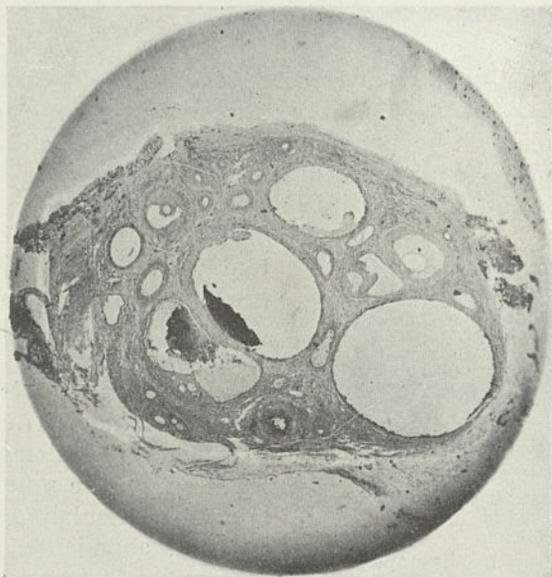


Fig. 44. — Greffe homoplastique hétérosexuelle chez le cobaye au moment de la sécrétion lactée. Gros follicules éclatés hémorragiques ; nombreuses formes atrétiques. Microph.

isolément, des vraies cellules du corps jaune au stade des granulations graisseuses.

Cette hypertrophie est habituellement suivie d'une déchéance rapide et de la dissolution.

Comme suite à tous ces phénomènes de dégénérescence, nous avons le passage des débris cellulaires dans la cavité du follicule. Si celui-ci contient de la liquor folliculi, ils se dissolvent complètement en elle.

La dissolution directe jusqu'à la disparition totale dans la masse granuleuse de la liquor est une autre modalité très fréquente de dégénérescence.

La graisse se reconnaît encore quelque temps, mais elle finit aussi par disparaître.

L'intensité de tous ces processus de même que leur type, est assez variable, et détermine des modalités différentes d'atrésie.

Dans certains cas, les phénomènes de dégénérescence sont très limités ; quelques cellules se détruisent çà et là, mais les phénomènes de réparations sont encore plus intenses, et le follicule, quoique déjà atrésique, continue pendant un certain temps à s'accroître (fig. 62).

La dégénérescence graisseuse est, au contraire, plus tardive, et caractérise les formes graves de dégénérescence. A cette période, succède une période d'équilibre ; les pertes sont plus nombreuses, mais à peu près compensées par les phénomènes mitosiques. Ce stade peut durer assez longtemps, et il est un des plus importants et caractéristiques de l'ovaire greffé (fig. 63, 64).



Fig. 45. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois et 20 jours. Division irrégulière de l'ovule (?). Oc. 3, Ob. 1/12 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Dans les greffons examinés à toutes les périodes, on trouve beaucoup de ces formes ; la granuleuse, quoique plusieurs de ses éléments soient détruits, a encore un aspect très vivant. A côté de cellules détruites, il y en a d'autres parfaitement normales et en voie de multiplication ; la cavité folliculaire est normale, la liquor abondante.

Dans les follicules en développement avancé, les premières à s'altérer sont les cellules de la corona radiata.

A ce stade, le processus est d'origine centrale. A la périphérie on ne trouve pas d'éléments altérés. Ceux-ci apparaissent seulement au stade successif, dans lequel l'équilibre est rompu cette fois en faveur de la dégénérescence. Les karyokinèses deviennent plus rares et n'arrivent plus à compenser les pertes ; la destruction s'étend et gagne la périphérie ; à la chromatolyse s'ajoute la dégénérescence graisseuse. Tout de même, des formes de mitose persistent jusqu'au dernier moment, et dans les follicules les plus altérés, on peut encore les reconnaître (fig. 65). Nous arrivons ainsi à la seconde période : la période thécale. Sa signification et sa durée sont aussi variables que l'époque de son apparition.

Aux premiers stades de la dégénérescence de la granuleuse, l'hypertrophie thécale peut manquer totalement ou être modérée : c'est une des caractéristiques de la greffe. L'augmentation de la

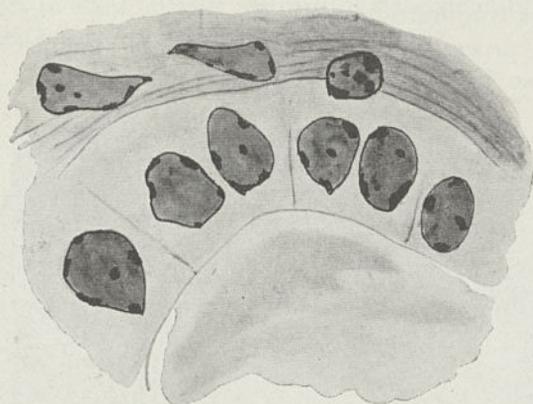


Fig. 46. — Greffon homoplastique hétérosexuel sous-cutané chez le cobaye après 53 jours, enlevé au moment de la sécrétion lactée. Modification des cellules de la granuleuse à la périphérie d'un follicule éclaté. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

thèque commence d'habitude très tardivement ; et il n'est pas rare de trouver des follicules avec une dégénérescence granuleuse très avancée, et une hypertrophie thécale très modérée. Ce sont des formes de passage vers la forme kystique.

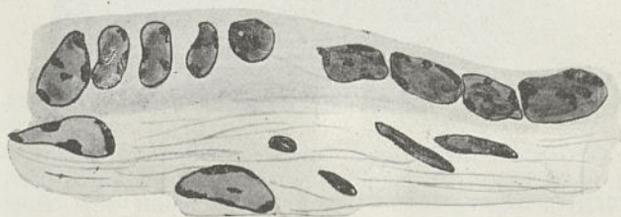


Fig. 47. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 53 jours. Aplatissement des cellules de la granuleuse d'un follicule hémorragique. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. Chambre Abbe-Zeiss.

D'autres fois, les deux processus marchent parallèlement, et en même temps que la granuleuse diminue, l'invasion thécale augmente (fig. 66).

L'examen de ces follicules à de forts grossissements met en

évidence des particularités très importantes. Nous avons vu que dans le follicule en état de croissance, il existe une limite très nette entre la granuleuse et la thèque. La membrane de SLAVJAWSKI marque la limite entre l'une et l'autre et empêche normalement de les confondre (fig. 9).

Durant le processus d'atrésie, cette limite peut persister longtemps (même jusqu'à la fin dans la forme kystique et dans la



Fig. 48. — Greffe autoplastique dans le pavillon auriculaire de lapine après 10 mois. Le greffon est presque complètement formé par des corps jaunes vrais à différents stades évolutifs. Microph.

forme oblitérante pure), ou s'effacer çà et là sous la poussée des cellules de la granuleuse ; celles-ci augmentent en nombre à la suite de mitoses (en réalité jamais si abondantes que celles de la granuleuse) et de volume ; en même temps leur axe se dispose perpendiculairement à la membrane de SLAVJAWSKI, et on observe en certains endroits une véritable émigration de cellules thécales vers la granuleuse (fig. 67).

Nous avons déjà décrit les cellules thécales (chap. II), et nous avons alors fait observer qu'elles présentent un gros noyau rond clair, dans lequel on observe de petites granulations chromatiques disposées pour la plupart à la périphérie, contre la membrane nucléaire assez épaisse, et un fin réseau de chromatine, peu colorables et à mailles très larges (fig. 68).

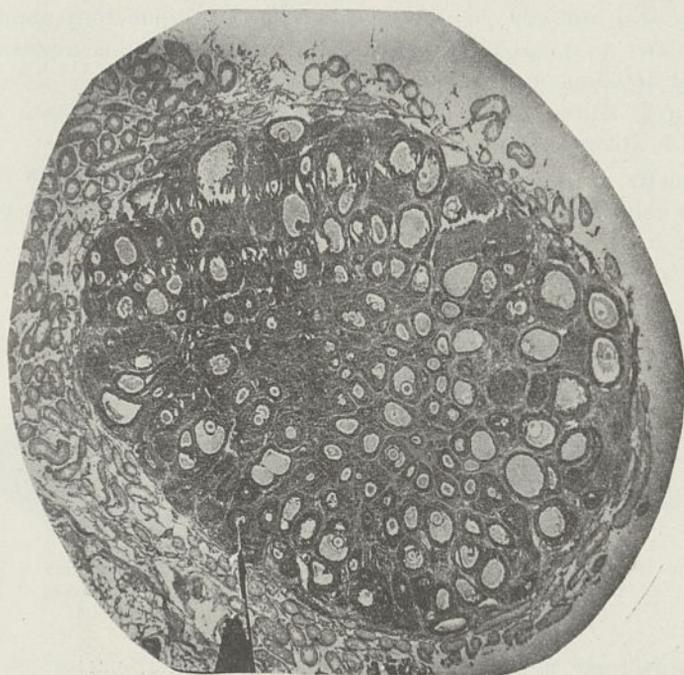


Fig. 49. — Greffe homoplastique intratesticulaire chez le cobaye après 3 mois. Un nombre énorme de follicules est frappé d'atrésie, surtout kystique. Microph.

A mesure que nous approchons davantage de la granuleuse, dans les endroits où ce passage a lieu, les cellules thécales se modifient. Leurs dimensions diminuent, leur noyau se chromatisent et devient plus sombre. Une fois la transformation accomplie, ce sont de petites cellules à protoplasma très faiblement colorable et à noyau intensément basophile, qui contiennent de petites granulations fixant très intensément les colorants ; une transformation ultérieure les changera en cellules typiques du corps jaune faux (fig. 69).

Ces modifications n'ont pas lieu dans toutes les cellules thécales ; il en reste toujours un certain nombre qui conservent leurs caractéristiques.

A la fin du processus, nous nous trouvons en présence d'une formation différente, qui prend le nom de corps jaune faux (fig. 70, 71).

J'ai déjà dit qu'à mon avis ce nom spécial n'avait pas de raison d'être. En tout cas, les corps jaunes faux, qui ne sont abondants que dans les vieux greffons, ne sont des formations nettes qu'au début de leur constitution.

Après, leurs limites disparaissent, et ils sont destinés à passer dans le stroma.

A cette première période, nous les trouvons comme des formations cellulaires aplaties, d'aspect ovoïdal, qui se trouvent placées

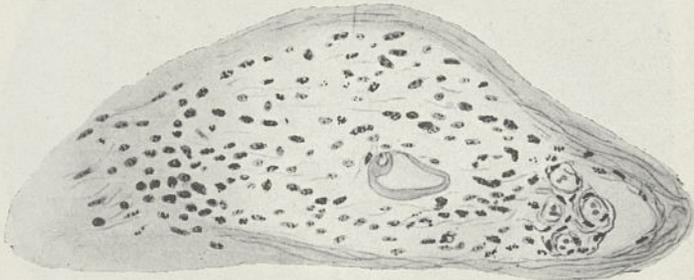


Fig. 50. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée après 6 mois. Atrésie scléreuse. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

souvent l'une à côté de l'autre dans le stroma, parmi les corps jaunes vrais et les follicules en atrésie ou en voie de développement.

Vers la périphérie, ils sont limités par les fibres conjonctives qui représentent le reste de la thèque externe, d'habitude assez mince. Suivant la rapidité de l'atrésie, nous pouvons encore trouver à leur centre une petite cavité avec des débris ovulaires, ou, au contraire, un amas cellulaire compact. A cette période, aucune forme karyokinétique n'existe plus ; le corps jaune est formé par des cellules allongées à noyaux ovoïdaux intensément colorables. La chromatine ne forme plus un réseau, mais se réunit en un grand nombre de petites granulations intensément basophiles, disposées dans une substance nucléaire uniforme. Parmi ces éléments, on en trouve d'autres, plus clairs, plus grands, avec

les caractères de cellules thécales, non transformées. Entre les unes et les autres pénètrent des fibres et des cellules conjonctives.

Les phénomènes d'atrésie que nous venons de décrire peuvent avoir lieu dans les follicules à tous les stades de leur développement à peu près suivant les mêmes modalités (fig. 72, 73).

En résumé, nous pouvons dire que les follicules de de Graaf présentent dans les greffons les mêmes processus évolutifs que dans l'organe normal. Le développement, la maturation et la déhiscence ont lieu suivant des modalités semblables.

L'atrésie présente les différentes formes que nous avons décri-



Fig. 51. — Un endroit de la même préparation à grossissement plus fort. Au milieu, débris cicatriciel de l'ovule ; autour, cellules conjonctives. Oc. 4 comp Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

tes pour l'ovaire *in situ* ; mais leur rapport réciproque varie ; la dégénérescence kystique est bien plus fréquente, de même que la forme granuleuse thécale. Mais cette dernière a, dans les greffons, tendance à se produire lentement (1), et à s'arrêter au premier stade, ou stade des cellules de la granuleuse. D'autres phénomènes s'associent à la dégénérescence ; celle-ci se prolonge durant une longue période, tandis que l'hypertrophie thécale

(1) Récemment Voss a confirmé mon observation : tendance de l'atrésie à s'arrêter aux premiers stades ; rareté de formations des corps jaunes faux (greffes intratesticulaires).

est tardive et bien souvent peu accentuée. Les mitoses des cellules thécales sont bien plus rares que dans les cellules de la granulose, et leur passage dans la cavité folliculaire est caractérisée par une série de transformations.

Les corps jaunes faux apparaissent dans les greffons vieux, et n'ont pas un aspect fonctionnel (fig. 74). Les cellules qui les composent ont pour la plupart l'aspect de cellules conjonctives ; les cellules claires à type interstitiel sont bien plus rares. De plus, il



Fig. 52. — Greffe homoplastique hétérosexuelle après 45 jours. Atrésie sclérotique. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

est très fréquent de trouver ces formations en état de dégénérescence, parsemées de granulations graisseuses. La graisse s'accumule dans les cellules et en dehors d'elles sous forme de grosses boules (fig. 75).

Très fréquemment, ils aboutissent à la sclérose (fig. 76).

4. - CORPS JAUNES VRAIS

La formation de corps jaunes vrais n'est pas exceptionnelle, comme ATHIAS l'affirme en se basant surtout sur les résultats de ses greffes hétérosexuelles, ils sont, au contraire, très fréquents dans les greffes autoplastiques. Si l'on voulait faire une compa-

raison entre les deux types, nous pourrions dire que l'atrésie est l'exitus normal des follicules des greffes hétérosexuelles et le développement avec formation des corps jaunes vrais, au contraire, l'aboutissement des greffes autoplastiques. Les greffes homoplastiques homosexuelles sont, à cet égard, dans une position intermédiaire ; l'atrésie et la formation des corpora lutea ont lieu avec une fréquence à peu près égale. Le siège ne semble pas exercer une influence très nette sur l'évolution en corps jaunes, qui sont également fréquents dans les greffes sous-cutanées et dans les greffes parenchymateuses (1).

Les différences sont surtout remarquables lorsqu'on étudie des

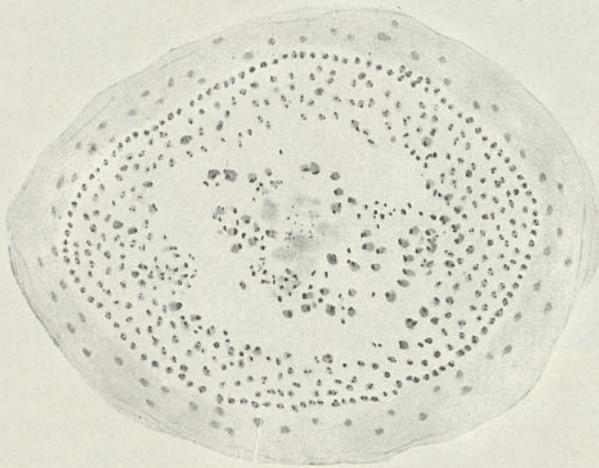


Fig. 53. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye. Première phase de l'atrésie kystique. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss

greffons au bout de 10-12 mois après l'opération, et même davantage. Tandis que les ovaires greffés sur les mâles sont à cette époque presque complètement formés par des follicules en développement (en petit nombre) et des follicules aux divers stades d'atrésie séparés par un stroma abondant, dans lequel passent peu à peu tous les restes folliculaires, le greffon autoplastique a un aspect tout à fait différent. Il est formé par trois ou quatre corps jaunes séparés par un stroma conjonctif abondant dans lequel on observe

(1) Il faut tout de même remarquer que d'accord avec SAND, Voss, etc., je n'ai jamais observé des corps jaunes dans les greffes intratesticulaires.

des follicules normaux ou en atrophie, le plus souvent aplatis et comprimés par les corps jaunes. Il en résulte des formes très caractéristiques à triple ou quadruple folioles ; les greffons prennent souvent l'aspect d'une vraie glande, formée par trois ou quatre lobes distincts (corps jaunes).

Quelquefois même, à première vue, on peut avoir l'impression qu'il s'agit d'une glande interstitielle hypertrophiée. Mais un examen superficiel suffit à effacer cette impression.

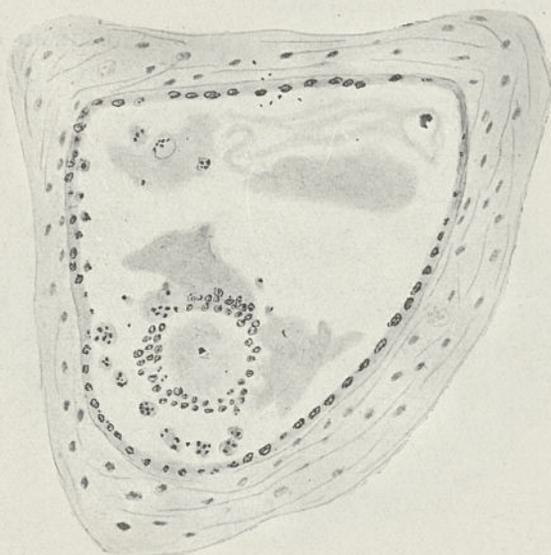


Fig. 54. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye. Atrophie kystique avancée ; l'ovule n'a pas encore disparu ; les cellules de la granulose à la périphérie sont aplaties. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

Les préparations dans lesquelles on surprend la formation des corps jaunes après déhiscence folliculaire sont surtout intéressantes parce qu'elles viennent à l'appui de la théorie de l'origine épithéliale des cellules lutéiniques. En quelques cas, cette transformation est bien évidente, de même que le rôle des thèques fournissant les éléments conjonctifs qui forment le squelette et l'organisation du caillot central.

Près des corpora lutea en formation, on en trouve d'autres en état de développement complet, soit à l'état d'inclusions lutéini-

ques, soit au stade des inclusions graisseuses. (Fig. 19, 48, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83).

Dans les greffons, les corps jaunes sont d'habitude nettement délimités et séparés entre eux par une couche conjonctive. Quelquefois cependant, leurs limites ne sont pas aussi nettes, et cette couche conjonctive (reste des thèques) peut manquer complètement.

C'est surtout dans des ovaires de chiennes greffés que j'ai observé des corps jaunes dans ces conditions particulières ; il s'agissait de cellules au stade d'inclusion lutéinique. Elles apparaissent très nettement dans le stroma conjonctival avec leur aspect caractéristique sous forme d'un amas irrégulier.

L'examen au fort grossissement révéla la présence de cellules lutéiniques de formes et de dimensions très diverses. A côté de cellules normales parfaitement constituées, il y en avait d'autres dégénérées qui avaient perdu leur noyau, et sans limites bien nettes. D'autres encore étaient au contraire énormes avec deux noyaux.

Néanmoins les corps jaunes constituent d'habitude une entité bien individualisée, et présentent toutes les phases évolutives. Certains en formation sont occupés au centre par une zone hémorragique, d'autres en voie d'organisation présentent un commencement de conjonctivation, d'autres en évolution encore plus avancée ne contiennent plus de globules rouges, mais ils montrent au centre une zone cicatricielle avec des cellules pleines de pigment hématique, qui diffuse aussi en dehors. Souvent les corps jaunes présentent une circulation sanguine très abondante, non seulement à leur périphérie, mais aussi à l'intérieur.

Lorsqu'elles ont été traitées par les alcools et le xylol, les cellules lutéiniques montrent un protoplasme alvéolaire, avec des vacuoles occupées normalement par la graisse (fig. 84). Celle-ci est de qualités différentes, surtout à la partie périphérique, où elle est en bonne partie xylolo-résistante après fixation au Flemming



Fig. 55. — Greffe homoplas-tique hétérosexuelle dans la rate chez le cobaye après 169 jours. Deux follicules en atresie kystique. Microph.

(fig. 85, 86). On la retrouve dans les préparations sous des formes diverses ; dans quelques cellules en petites gouttelettes qui ressemblent à des granules sécrétoires ; dans d'autres en amas plus gros qui occupent quelquefois toute la cellule et débordent même au dehors. Le noyau même est masqué par la graisse, et bien souvent détruit ou en voie de destruction. Il s'agit évidemment de formes de dégénérescence.

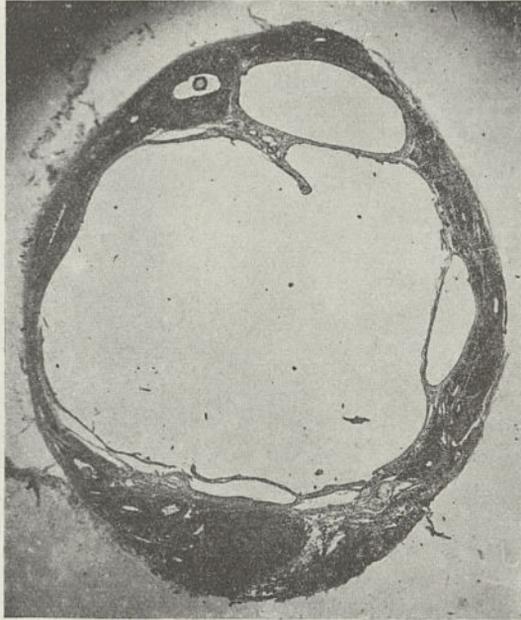


Fig. 56. — Greffon homoplastique hétérosexuel sous-cutané chez le cobaye après 12 mois. Dégénérescence kystique complète. Follicules en développement et en atrophie à la périphérie. Microph.

La graisse xylolo-résistante est en quantité bien plus petite à mesure que nous approchons davantage du centre du corps lutéinique.

L'abondance de tissu conjonctif et sa disposition varient également suivant les conditions.

Intéressante à rappeler est la présence de cellules lutéiniques en division karyokinétique ; c'est un phénomène que j'ai observé plusieurs fois. Les mitoses ont d'habitude un aspect normal, et toutes les formes peuvent être observées. Le processus peut être suivi jusqu'à la multiplication cellulaire (fig. 87-88-89).

Tout de même, il y a d'autres mitoses qui semblent s'arrêter avant l'achèvement de la division cellulaire, et doivent être interprétées plutôt comme des formes de caryolyse (fig. 90-91). Le rapprochement avec les phénomènes analogues que nous observerons dans l'atrésie est très intéressant, et nous oblige encore une fois à arrêter notre attention sur la signification de ces modifications chromatiques et leur valeur biologique.

Parmi les cellules lutéiniques, on observe encore de petites particules d'habitude réunies en amas peu colorables. Elles ont une disposition variée : quelquefois réunies à l'intérieur d'une cellule lutéinique parfaitement constituée (fig. 92-93), d'autres fois débordant au dehors de la cellule et formant des cordons ou groupements qui rappellent la forme cellulaire. D'autres encore occupent des cellules lutéiniques dans lesquelles le noyau a disparu.

Leur forme est irrégulièrement sphérique ; leur nombre est très variable selon les greffons. Il y en a dans lesquels elles sont en grande quantité, d'autres fois, au contraire, elles manquent complètement.

Par leur aspect, leur disposition à l'intérieur de la cellule, leur présence même dans des éléments à noyau intact, leur affinité pour l'hématoxyline au fer bien plus faible que l'affinité de la substance chromatique, elles doivent être interprétées comme le résultat d'une dissolution plasmatique.

A côté de cette dégénérescence cellulaire, on observe en effet des phénomènes de caryolyse des types les plus divers. La fragmentation nucléaire simule quelquefois la formation de chromosomes.

Quant à l'origine des corps jaunes, aucun doute n'est possible. Les corps jaunes existant au moment de la greffe dégèrent d'habitude ; plus rarement ils se conservent pendant quelques mois, avant de disparaître définitivement.

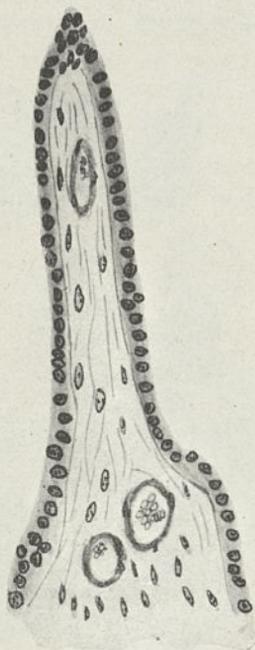


Fig. 57. — Un endroit du même greffon à grossissement plus fort. Bourgeon revêtu d'épithélium et riche en vaisseaux qui fait proéminence dans la cavité kystique (partie supérieure de la figure précédente). Oc. 4 comp. Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

Les faits caractéristiques que j'ai exposés, et la présence de ces organes même au bout de 10-12 mois de greffe, nous démontrent d'une façon absolue la possibilité de l'évolution folliculaire normale. Le fait est rendu encore plus certain par leur présence au bout de plusieurs mois de greffe dans les ovaires d'animaux jeunes et vierges.

5. — STROMA (1) ET CELLULES INTERSTITIELLES

L'importance du stroma est dans les greffons en rapport avec leur âge. Peu abondant dans les premiers temps, il le devient



Fig. 58. — Greffe homoplastique homosexuelle dans la rate de cobaye après 49 jours. Fixation en Flemming. Présence de graisse dans les cellules de la granulose en destruction dans un follicule atrétique. Oc. 2, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

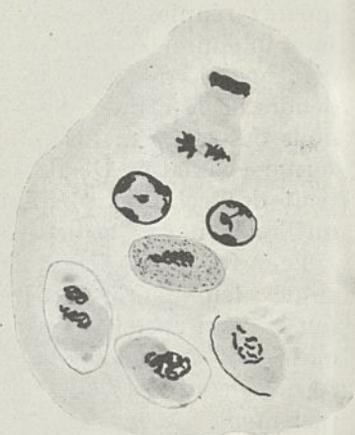


Fig. 59. — Greffe homoplastique homosexuelle dans la rate de cobaye après 49 jours. Faus-ses mitoses dans les cellules de la granulose d'un follicule atrétique. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

toujours davantage à mesure que le greffon vieillit, et l'atrésie folliculaire vient lui fournir de nouveaux éléments.

Son extension est un signe de vieillesse du greffon (fig. 94) ; celle-ci peut survenir régulièrement après une année, une année et demie, ou être anormalement précoce.

(1) Je réserve le nom de stroma, non seulement au tissu conjonctif de soutien, mais aussi à l'ensemble du tissu interfolliculaire.

C'est le cas dans lequel un greffon présente déjà au bout de 3-4 mois un stroma abondant avec une petite quantité de follicules.

Nous venons de voir que le stroma est en relation avec l'atrésie folliculaire, mais l'importance des diverses formes que nous avons distinguées est assez variable. Très intéressant est le passage

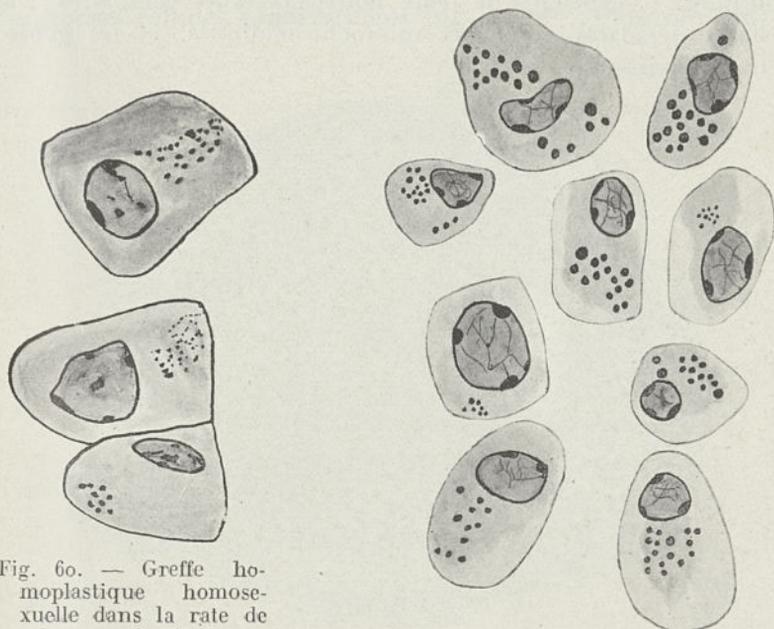


Fig. 60. — Greffe homoplastique homosexuelle dans la rate de cobaye après 49 jours. Transformation pseudo-lutéinique des cellules de la granulose. Fixation en Flemming. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Fig. 61. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée après 7 mois chez le cobaye. Différents types des cellules de la granulose des follicules atrétiques en transformation pseudo-lutéinique. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

dans le stroma de cellules épithéliales folliculaires ; mais sa signification est encore obscure (fig. 95).

Les formes kystiques et les formes scléreuses lui apportent seulement des fibres et des cellules conjonctives, tandis que les corps jaunes faux et les formes granuleuses thécales déversent dans le stroma deux types différents de cellules. Mais les corps jaunes faux peuvent subir un sort différent : se scléroser, ou entrer en dégénérescence graisseuse, ou bien perdre leur indivi-

dualité, sans s'altérer beaucoup, leurs éléments passant dans le stroma tels que nous les avons décrits.

Il est bien évident que, dans les deux premiers cas, un apport n'aura aucune signification importante, et se réduira à une augmentation du tissu conjonctif du stroma, alors que les parties dégénérées sont rapidement éliminées. Dans le troisième, au contraire, il s'enrichit de deux nouveaux types cellulaires : les cellules ovoïdales à noyaux microchromatiques, et les grosses cellules claires.

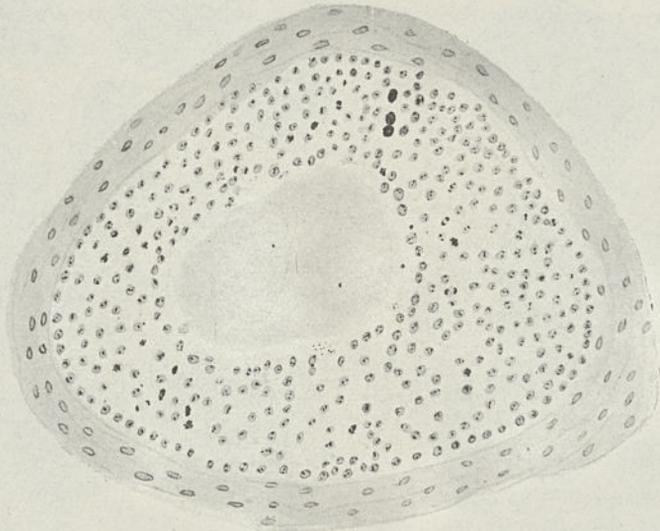


Fig. 62. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois. Phase épithéliale de l'atrésie granuleuse-thécale. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

Les premières, une fois libérées du corps jaune faux, semblent subir une évolution ultérieure à type de cellules conjonctives fusiformes ; les secondes restent à peu près telles, et leur nombre est très variable ; d'habitude, elles sont peu abondantes.

Les fibres conjonctives des thèques qui environnaient le corps jaune faux et pénétraient parmi ses éléments forment encore un réseau à mailles larges et irrégulières, dans lesquelles sont placées les cellules fusiformes et les cellules claires. Ces dernières ont des dimensions notables, et dépassent en volume les cellules de la thèque ; leur noyau conserve à peu près le même aspect, et

est également pauvre en chromatine (fig. 96). Elles peuvent présenter, quoique très rarement, des formes de mitose.

Parmi elles on trouve souvent des débris ovulaires, et une substance amorphe ou finement granuleuse qui dérive de la dégénérescence de la granuleuse et de la liquor ; elle témoigne de leur origine folliculaire. En rapport avec la destruction de ces débris et surtout des éléments figurés du sang, est la présence de grosses cellules pigmentifères (fig. 25-26). Plus rare est la

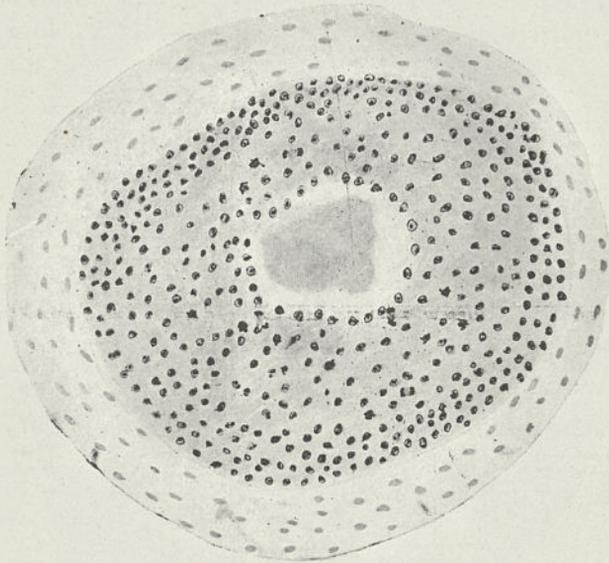


Fig. 63. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 72 jours. Atrésie granuleuse-thécale. Renouveau continu des cellules de la granuleuse. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

présence de globules blancs polynucléaires (le plus fréquemment éosinophiles) et de petites cellules rondes à caractère lymphocytaire.

A la périphérie, parmi les autres éléments du stroma, se trouvent les cellules épithéliales des follicules primordiaux ayant perdu leur individualité folliculaire.

Le tissu conjonctif du stroma joue un rôle assez important dans la détermination de la structure du greffon. Cette importance augmente d'ailleurs à mesure que celui-ci vieillit, et nous

verrons que par son augmentation progressive on arrive au dernier stade de vie du greffon, et à sa dégénérescence scléreuse.

Les fibres conjonctives pénètrent en partie de l'extérieur, et en partie sortent du greffon pour le fixer aux tissus environnants. A la périphérie, on a une couche circulaire très épaisse, qui n'est autre que l'albuginée augmentée de volume. D'ici partent des

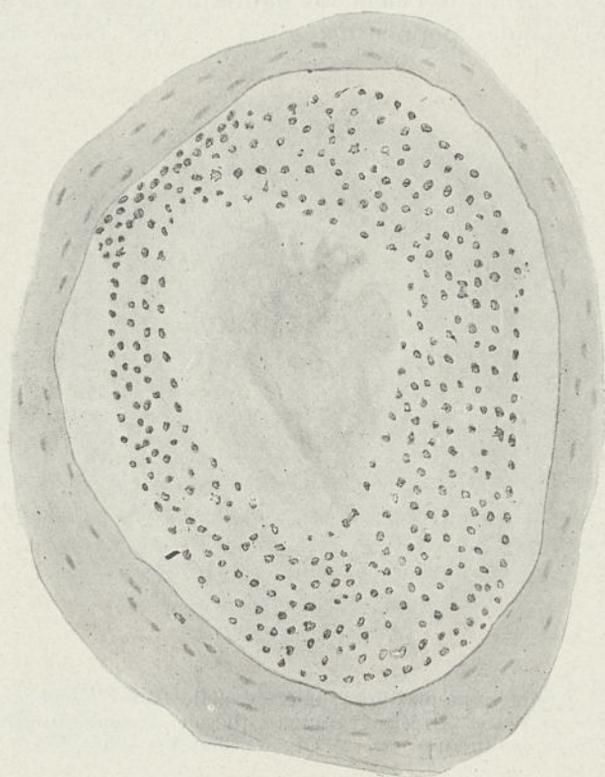


Fig. 64. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois. Atrésie granuleuse-thécale. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

fibres qui se distribuent parmi les follicules et les corps jaunes et se disposent autour d'eux. Celles-ci pourraient être divisées en fibres de premier, de second ordre, etc., selon leurs dimensions. Chacune d'elles s'unit à son tour en des faisceaux de dimensions assez variables, mais quelquefois très notables. Parmi les cellules, elles se divisent en un système fasciculaire très fin. C'est le long

d'elles que les vaisseaux pénètrent, et que se disposent les lacs sanguins.

6. - CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES DE L'OVAIRE GREFFÉ. SON RYTHME ÉVOLUTIF ET DURÉE HISTOLOGIQUE DES GREFFONS

Après avoir étudié en détail les modifications de chacun des éléments constitutifs de l'ovaire, considérons tout l'organe dans son ensemble, et voyons quelles sont les caractéristiques histologiques du tissu greffé par rapport à l'organe normal.



Fig. 65. — Greffe homoplastique hétérosexuelle dans la rate de cobaye, après 5 mois et 19 jours. Fixation en Flemming. Mitose d'une cellule de la granuleuse dans un follicule aux derniers stades de l'atrésie. Dégénérescence graisseuse des cellules de la granuleuse. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Le fait qui frappe le plus en examinant un organe greffé pendant les premiers mois, c'est une tendance à la prolifération et à l'atrésie folliculaire. Plusieurs follicules, en nombre bien supérieur à la normale, entrent en activité karyokinétique, et le fragment augmente très vite de dimensions, parce que les follicules qui le constituent pour la plus grande partie sont énormément développés (fig. 97-98). Dans un petit fragment, on rencontre fréquemment 4-5 gros follicules éclatés, avec un grand nombre de follicules en maturation et en atrésie.

On a l'impression que l'organe n'est plus soumis à aucune règle, et que ces éléments sont libérées de tout frein et de toute action inhibitrice.

La riche vascularisation et le manque de connexions nerveuses régulières semblent être des causes stimulantes.

La première poussée est très précoce ; dès que l'organe commence à se vasculariser, il répare très rapidement ses pertes, et entre en prolifération. Les follicules primordiaux commencent en quantité énorme des processus de croissance qui ne semblent pas soumis à un rythme déterminé. La distinction entre la substance corticale et la médullaire devient encore moins nette que dans l'organe normal ; la partie folliculaire envahit tout l'organe jusqu'au centre. Cette activité débordante donne au greffon un aspect de grande vitalité.

Tous les stades de développement sont représentés par un grand

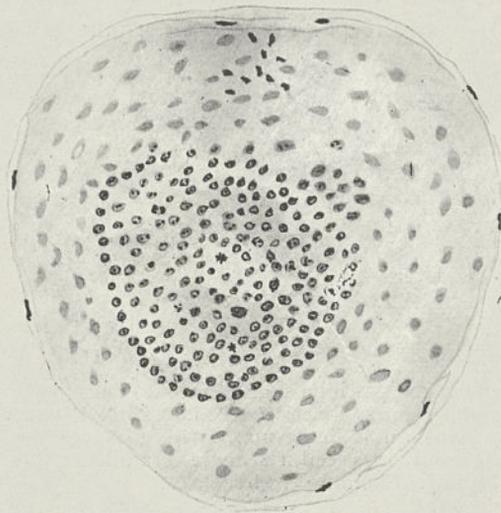


Fig. 66. — Greffe homo-plastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois. Phase thécale de l'atrésie granuleuse thécale. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

nombre d'éléments. L'éclatement et la transformation lutéinique ont lieu en même temps dans plusieurs follicules, ou se succèdent à brève échéance ; la rencontre de plusieurs follicules mûrs l'un à côté de l'autre est très fréquente ; tous ces phénomènes sont particulièrement intenses dans les greffons les plus vascularisés.

L'évolution exagérée et très rapide des ovisacs a été observée par plusieurs auteurs ; ils atteignent des dimensions énormes (fig. 99).

De même les corps jaunes sont bien souvent gigantesques.

Il en résulte un organe dont l'architecture est différente de celle d'un ovaire normal, soit à cause des formes de dégénéres-

cence surtout kystiques, soit spécialement à cause de cette abondance d'éléments en activité fonctionnelle.

Tout de même, un certain nombre de follicules primordiaux restent à l'état de repos. Ce sont eux qui sont l'origine des poussées successives.

Celles-ci se suivent d'une façon irrégulière, mais avec ce caractère débordant.

L'étude des greffons à différentes époques donne cette impression, qui est surtout marquée dans les greffes hétérosexuelles.

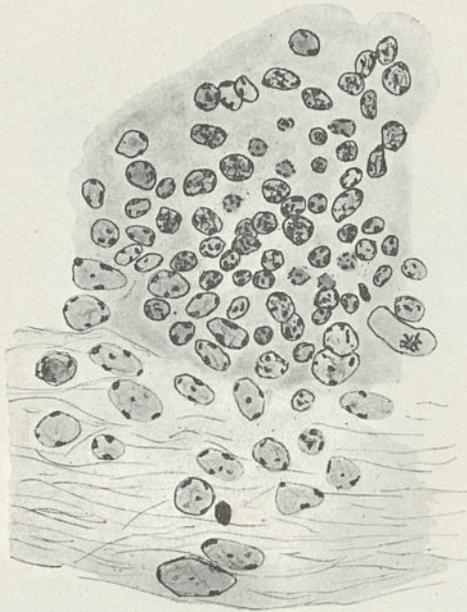


Fig. 67. — Greffe homoplastique homosexuelle dans un ganglion lymphatique chez le cobaye, après 3 mois. Follicule atrétique ; passage des cellules thécales dans la cavité folliculaire. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Le développement folliculaire ne se produit pas comme d'habitude d'une façon graduelle, mais brusquement à des moments donnés. A la première poussée, qui est toujours la plus intense, d'autres font suite, comme sous l'impulsion de stimulations intermittentes. Des follicules primordiaux qui étaient restés jusque là à l'état de repos commencent tout à coup à croître en masse (fig. 100).

Il y a donc un rythme irrégulier qui commande l'évolution de l'ovaire greffé, avec des phases de repos et des phases de reprise.

Il n'est pas possible de déterminer les causes de cette cadence.

Le nombre des poussées successives est variable : plus fréquentes dans les premiers mois qui suivent l'opération, elles diminuent ensuite, jusqu'à manquer complètement dans la dernière période de vie du greffon.

Celui-ci subit dans son évolution des modifications très importantes, qui sont en rapport avec le sort définitif de chacun de ces éléments constitutifs tels que nous les avons déjà indiqués.

En réalité, le greffon dans sa constitution générale peut être comparé parfaitement à l'organe normal, et chacun de ces élé-



Fig. 68. — Greffe homoplastique sous-cutanée chez le cobaye, après 6 mois et 20 jours. Cellules thécales. Oc. 8 comp. Ob 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

ments a en soi les mêmes possibilités et tendances évolutives que les éléments correspondants d'un ovaire *in situ*.

La formation des corps jaunes, le développement et l'atrésie folliculaires ont lieu d'une façon analogue, sinon parfaitement identique (fig. 101). Dans leurs lignes générales, tous ces processus sont égaux, mais ce qui varie, c'est l'intensité avec laquelle ils ont lieu, leur rythme et leurs rapports réciproques.

Cette irrégularité et cette tendance à l'hyper-prolifération dominant l'évolution du greffon, et abrègent fatalement la durée de sa vie.

D'autant plus il vieillit, d'autant plus la réserve folliculaire s'épuise, et d'autant plus les follicules qui restent perdent leur tendance au développement. Les greffons vieux, beaucoup plus que les greffons jeunes, subissent une dégénérescence scléreuse, ou restent indéfiniment à l'état de repos.

Un organe riche en follicules primordiaux offre plus de chances d'une longue survie qu'un organe qui n'en possède qu'une réserve limitée. De même l'organisme châtré d'origine mâle semble



Fig. 69. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye, après 6 mois et 20 jours. Transformation des cellules thécales en cellules du corps jaune faux. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

avoir une action plus stimulante, ou moins empêchante, sur le développement du greffon ; d'où un épuisement plus rapide.

Le siège a de même une action remarquable ; les réserves folliculaires dans les greffes testiculaires s'épuisent avec une rapidité très grande.

D'ailleurs, cette tendance à l'hyperactivité proliférative, que nous avons considérée comme la caractéristique principale de l'ovaire greffé, se présente avec des modalités très intéressantes suivant les divers types de greffe.

Nous avons fixé notre attention sur la partie folliculaire, mais ce sont surtout les cellules de la granuleuse qui sont intéressantes

à ce point de vue. Surtout pendant les premiers mois, au moment des premières poussées, ce sont ces dernières qui prédominent dans les follicules. Même dans l'atrésie, les stades épithéliaux sont les stades prédominants, et les stades théciaux n'ont qu'une importance transitoire. L'hypertrophie thécale est d'habitude modérée, son évolution lente.

La formation des corps jaunes faux a lieu tardivement, et toujours suivant l'aspect d'une phase de dégénérescence.



Fig. 70. — Greffe homoplastique homosexuelle après 14 mois chez le cobaye. Corps jaune vrai et corps jaunes faux. Microph.

Entre les greffes autoplastiques, homoplastiques, homosexuelles, et homoplastiques hétérosexuelles, il y a une différence importante que nous avons déjà signalée.

Dans les premières, quoique les phénomènes d'atrésie existent toujours, le fait le plus caractéristique est le développement folliculaire avec formation de corps jaunes. Les vieux greffons au bout de 6 mois, un an et plus, sont habituellement constitués

par un grand nombre de corps jaunes et par de rares follicules, aplatis et comprimés entre les premiers. Lorsque les derniers follicules ont terminé leur évolution lutéinique ou se sont atrésiés, les corps jaunes dégénèrent à leur tour, puis le greffon se sclérose et est résorbé. Les greffons homoplastiques hétérosexuels présentent au contraire une disposition bien plus faible à l'évolution lutéinique. C'est surtout l'atrésie qui leur est caractéristique. Leurs follicules arrivent quelquefois en grand nombre à maturation, et éclatent avec une abondante hémorragie centrale, qui remplit souvent complètement leur cavité ; mais la granuleuse se détruit simultanément, et aucune transformation lutéinique n'a lieu. C'est un processus qui leur est propre ; ni dans les greffes homoplastiques, ni dans les autoplastiques, je n'ai jamais observé rien de semblable.



Fig. 71. — Greffe homoplastique homosexuelle chez le cobaye après 14 mois. Corps jaune faux. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

Au contraire, les autres formes d'atrésie, quoique bien plus abondantes dans les greffes hétérosexuelles, peuvent être rencontrées également dans les deux autres types.

Comme nous l'avons vu se produire dans les ovaires normaux, l'atrésie, surtout dans ses formes oblitérantes et granuleuse thécale, aboutit finalement au passage des éléments folliculaires dans le stroma.

Celui-ci augmente donc d'autant plus que la destruction folliculaire est plus rapide, et en proportion inverse de l'épuisement de la réserve folliculaire.

Il en résulte que, tandis que les vieux greffons autoplastiques sont surtout formés par des corps jaunes vrais, les vieux greffons hétérosexuels sont presque complètement constitués d'un stroma qui contient un nombre variable de cellules intersitiales.

Phénomène commun à toutes les formes : l'impossibilité d'arriver à l'isolement complet et absolu d'un seul élément ovarien.

La résorption est alors rapide, et se fait le plus souvent après une sclérose.

Une forme intermédiaire est représentée par les greffes homoplastiques homosexuelles, qui présentent les deux évolutions : formation de corps jaunes, et atrésie.

Leur évolution finale est aussi de type intermédiaire : les vieux

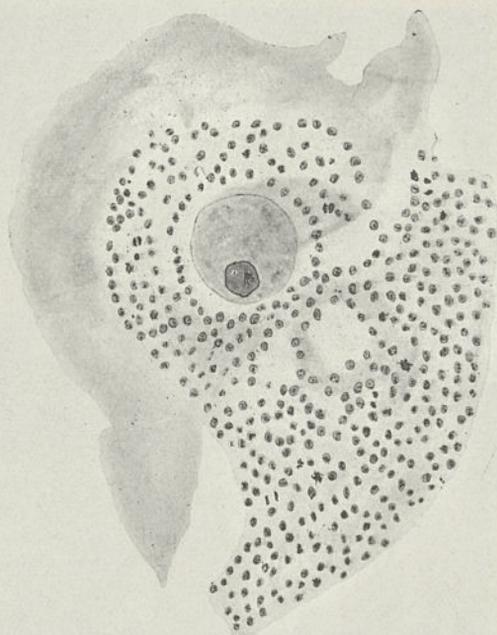


Fig. 72. — Greffe autoplastique sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Gros follicule en atrésie. Oc. 3, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

greffons sont formés par des corps jaunes et un stroma bien développé.

Les trois types de greffe, mais surtout les hétérosexuelles, peuvent présenter une autre forme de dégénérescence : la dégénérescence kystique. Le tissu est formé de grandes cavités communicantes environnées de tissu bien conservé. Peu à peu les travées divisant les cavités se détruisent, et il en résulte un seul kyste, quelquefois de dimensions énormes. Le tissu de la paroi se réduit toujours davantage de volume, mais il peut rester fonctionnel

jusqu'à la dernière minute. Lorsque les derniers follicules se sont atrophiés, le greffon se détruit après transformation fibreuse.

Le temps nécessaire à cette évolution est assez variable.

Pour les cobayes, la survie peut être très longue, jusqu'à deux et même trois années, ce qui est très remarquable par rapport à la durée totale de la vie de ces animaux (fig. 70-74-79-101, etc.).

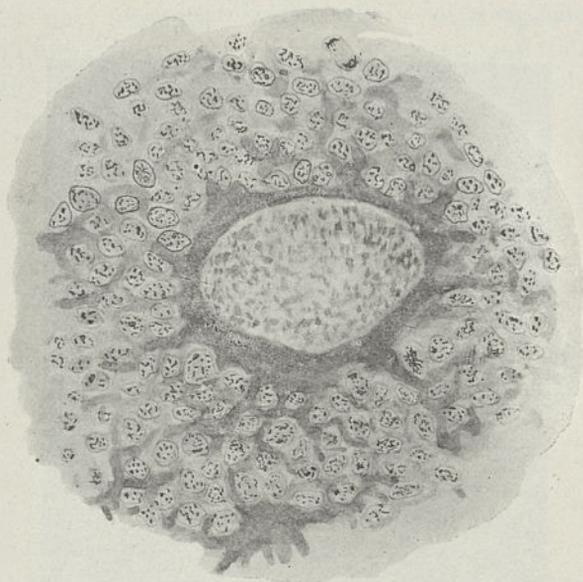


Fig. 73. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois et 20 jours. Follicule atrophié. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

L'influence des divers sièges n'a pas encore été étudiée à ce point de vue.

D'ailleurs, tous les autres facteurs nous sont de même inconnus. Dans quelques cas, les greffons ont déjà épuisé leur réserve folliculaire après 3-4 mois ; cela doit être surtout en rapport avec la structure du fragment greffé.

A mesure qu'on s'élève dans l'échelle zoologique, les résultats durables semblent être plus difficiles à obtenir ; tout de même, comme nous le verrons dans la partie clinique, des greffons sur la femme ont exercé pendant plusieurs années leur action hormonique.

7. — DESTRUCTION DES GREFFONS

A côté des résultats positifs, nous avons toujours, pour tous les types de greffes, des échecs ; la destruction du greffon est l'exception pour les greffes auto et homoplastiques (cobaye), la règle absolue pour les greffes hétéroplastiques.



Fig. 74. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 33 mois. Corps jaunes faux. Microph.

Dans la littérature, nous trouvons seulement de rares exceptions, tels les cas de M. CONE, de BUCURA et de LUKASCHEWITZ.

Le premier retrouva bien conservé au bout de trois mois un ovaire de chien greffé sur un lapin ; les follicules et les éléments du stroma étaient en bon état, et aucun symptôme de castration n'était apparu.

BUCURA réussit la greffe entre lapin et cobaye. Dans un cas,

on n'avait pas de symptômes de castration, et l'ovaire greffé avait évolué ; ses follicules primordiaux s'étaient développés jusqu'à maturation.

LUKASCHEWITZ observa un cas de prise entre chat et chien.

Dans mes expériences, très nombreuses, je n'ai jamais observé rien de pareil. Toutes mes greffes, exécutées dans les conditions les plus différentes, et diversement entrecroisées sur des espèces différentes, ont toujours échoué. Les ovaires embryonnaires, jeunes, adultes, de vierges ou d'animaux en gestation, greffés suivant une technique scrupuleuse dans les organes et les tissus



Fig. 75. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 33 mois. Dégénérescence graisseuse d'un corps jaune faux. Oc. 8, comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

les plus variés, en les faisant précéder ou non de la castration du receveur, se sont toujours résorbés après une période plus ou moins longue. Les processus de dégénérescence sont de types différents. Si nous suivons un greffon dans ces conditions peu favorables, nous voyons que le premier phénomène est une abondante infiltration de globules blancs, surtout des lymphocytes.

La néoformation vasculaire est, dans certains cas, aussi précoce et aussi abondante que dans les greffons qui ont pris. De même, les premiers phénomènes de dégénérescence sont du même type que dans la première période de l'évolution normale des greffons ; seulement ils sont plus intenses, et ne sont jamais accompagnés de phénomènes de régénération.

La destruction est également intense à la périphérie et au centre, et toutes les formes de dégénérescence peuvent être observées. Elle se produit brusquement, et toutes les parties du greffon en sont atteintes ; aucune n'est épargnée, quoique l'intensité du phénomène soit variable d'un endroit à l'autre.

L'épithélium germinatif disparaît tout de suite, les follicules entrent en régression rapide, quel que soit leur stade de développement. Aux phénomènes de dégénérescence se joint une intense phagocytose exercée par les macrophages.

Les cellules deviennent vacuolaires, perdent leurs limites, les noyaux se fragmentent et se répandent dans le plasme, qui se dissout en petites boules. D'autres fois, le protoplasma se détend,

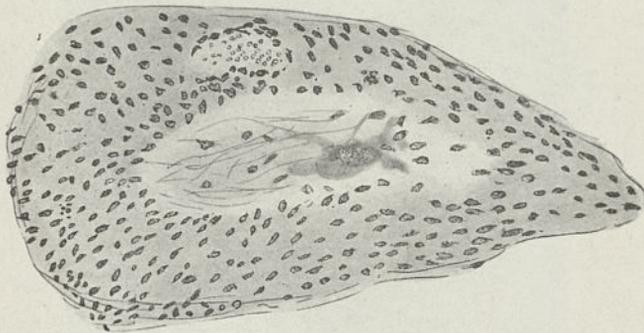


Fig. 76. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée après 93-jours. Corps jaune faux aboutissant à la sclérose. Oc. 2, Ob. 5. Chambre-Abbe-Zeiss.

perd son affinité pour les colorants acides, le noyau devient uniforme et est repoussé vers un pôle de la cellule ; celle-ci persiste encore quelque temps sous la forme d'une petite vésicule ronde, à contours mal définis, puis disparaît.

Le stroma est dissocié, parsemé d'hémorragies ; des fibres conjonctives suivent les vaisseaux, et pénètrent avec eux à l'intérieur du greffon ; en même temps les hémorragies et les caillots sanguins s'organisent. En peu de temps, tout est réduit à un petit nodule dur, fibreux, dans lequel on reconnaît encore la forme des follicules, et qui est formé de tissu cicatriciel.

Selon la prédominance des phénomènes de sclérose ou des phénomènes vasculaires et d'infiltration, on a deux types différents de dégénérescence, avec toutes les formes de passage de l'une à l'autre : la forme scléreuse et la forme inflammatoire.

Souvent la seconde est suivie d'une résorption rapide de tout le greffon.

Dans la forme scléreuse pure, au contraire, l'infiltration leucocytaire et la vascularisation sont très limitées, et le nodule cicatriciel se forme en grande partie aux dépens du greffon même.

Les cas de résorption rapide en 15-20 jours appartiennent au premier type ; les cas de survie de greffons sous-cutanés, qui peuvent être décelés au toucher, même deux ou trois mois après l'opération, sous la forme d'un petit nodule fibreux, sont du second type.

Si la greffe a été faite dans un organe, il se forme des adhérences et des cicatrices. Dans les greffons hétérosexuels, je n'ai jamais observé de dégénérescence kystique ; les petits kystes qu'on observe à l'intérieur n'ont qu'une importance secondaire, et sont la conséquence d'une dégénérescence des cellules de la granuleuse avec persistance de la thèque externe.

La destruction des greffons homoplastiques qui n'ont pas pris se produit suivant des modalités semblables, et sous ces deux formes principales. Naturellement, une troisième modalité de destruction est la suppuration, avec formation d'un petit abcès, mais nous ne devons pas nous occuper de cette éventualité, d'ailleurs exceptionnelle.

CHAPITRE VI

ACTION DE L'OVAIRE GREFFÉ SUR LE RECEVEUR

Nous avons déjà observé que l'ovaire qui a été greffé et qui a pris est en mesure d'accomplir soit son ovulation, soit sa fonction endocrine ; nous devons maintenant examiner en détail cette action, et voir quelle est son influence sur l'organisme du receveur.

Je n'insisterai pas davantage sur la possibilité d'une grossesse normale se produisant lorsque l'ovaire est greffé dans un siège qui permet l'expulsion de l'œuf, la pénétration dans les voies génitales, et la fécondation. La parfaite conservation des follicules et des cellules-œufs, dont nous avons parlé dans le chapitre précédent, explique cette possibilité.

En effet, plusieurs auteurs ont constaté des grossesses par fécondation des ovules du greffon (GRIGORIEFF FOA, KNAUER, etc.); des grossesses ont été observées, même sur la femme, mais les cas humains sont toujours douteux à cause de l'absence d'autopsie assurant de l'ablation complète des ovaires de la receveuse.

La grossesse peut se passer normalement, et se terminer par un accouchement ; mais quelquefois on observe, particulièrement dans la première grossesse qui suit la greffe, des avortements précoces, et c'est seulement la grossesse suivante qui arrive à terme.

De l'observation de ces cas, nous pouvons déjà tirer une conclusion importante, même au point de vue de l'action endocrine de l'ovaire : à savoir que l'ovaire greffé est non seulement capable d'accomplir son ovulation et de produire des ovules fécondables et pouvant donner naissance à des fœtus parfaitement conformés, mais qu'il est encore apte à déterminer chez l'hôte toutes les manifestations dues à la gestation, comme chez un animal qui posséderait ses ovaires normaux.

Avant d'examiner cette action endocrine du greffon, il est

nécessaire d'étudier rapidement les symptômes de carence ovarienne, et de voir quelles sont les modifications produites par la castration. En effet, nos greffes ont été faites sur des animaux

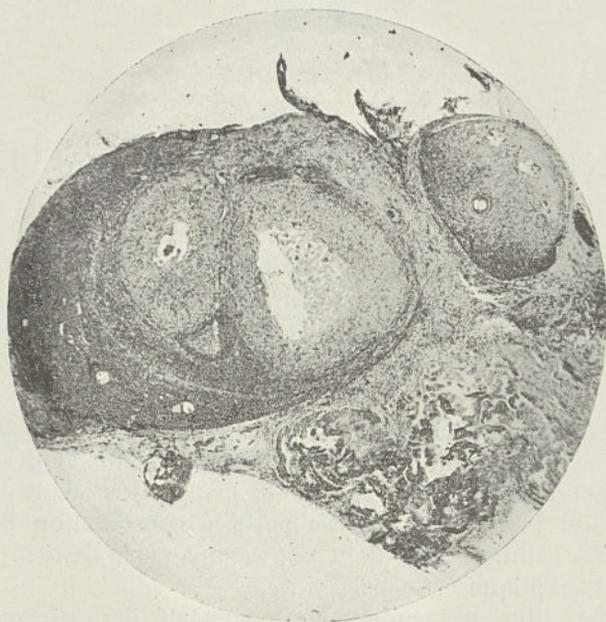


Fig. 77. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée après 45 jours chez le cobaye. Corps jaunes vrais. Follicules en développement et en atresie. Microph.

préalablement castrés, et il est indispensable de connaître exactement leurs caractéristiques pour apprécier les résultats expérimentaux.

SYMPTOMES DE CASTRATION

Je me bornerai à rappeler les faits les plus intéressants en envisageant surtout les symptômes de castration chez le cobaye. Nous pouvons distinguer des phénomènes généraux, et des phénomènes localisés aux organes génitaux et aux caractères sexuels secondaires.

Les premiers sont particulièrement évidents chez les animaux opérés pendant leur jeune âge, avant qu'ils aient atteint leur complet développement.

Chez l'animal adulte, les modifications sont bien plus limitées et n'ont qu'une faible importance.

L'action générale de l'ovaire s'exerce surtout sur le développement du squelette et sur le métabolisme. C'est une action excitante, hormonique dans le vrai sens du mot, et en partie inhibitrice et régulatrice.

Les échanges nutritifs et respiratoires se font chez l'animal castré d'une façon plus lente et incomplète. La respiration est ralentie ; les combustions sont moins actives. Il en résulte une

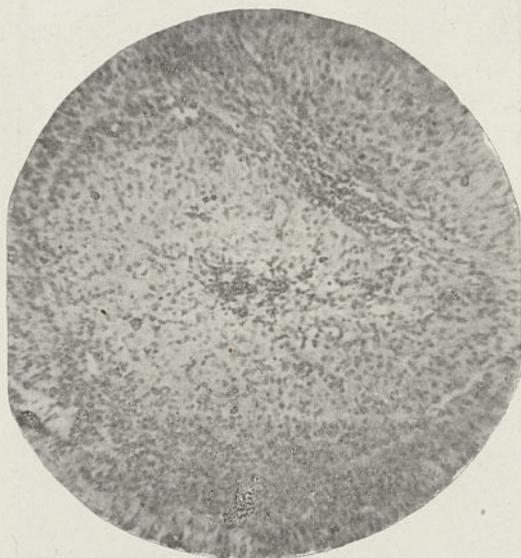


Fig. 78. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez la lapine après 4 mois et 20 jours. Corps jaune vrai avec hémorragie centrale. Microph.

utilisation moins parfaite des aliments, et une forte production de graisse. Celle-ci se dépose surtout, chez les animaux qui nous intéressent, dans la cavité abdominale au niveau de la colonne vertébrale, et dans les parois. La graisse sous-cutanée forme une couche épaisse, surtout sur l'abdomen et les flancs.

La courbe du poids s'abaisse dans les premiers temps après l'opération, et augmente ensuite (MOORE).

Le développement du squelette ne se fait plus suivant le type féminin : « En général les animaux castrés deviennent plus

longs », écrit ARISTOTE, à propos de la chamelle. SELLEHEIM a vu le même phénomène sur les chiennes très jeunes ovariectomisées. La colonne vertébrale et les os longs sont plus développés que chez les témoins. Aux mêmes conclusions sont arrivés TANDLER et KELLER pour les vaches ; au contraire, la tête, le bassin et les autres parties du corps prennent un aspect semblable à celui d'un jeune veau.



Fig. 79. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 18 mois. Corps jaunes vrais et follicules atrétiques. Microph.

Chez le cobaye, on a un allongement surtout des membres postérieurs. Les femelles deviennent plus longues et pèsent davantage que les témoins.

Les modifications locales les plus intéressantes se produisent sur le conduit génital et sur les glandes mammaires.

L'utérus des animaux castrés à la naissance ne se développe pas et garde son caractère infantile ; l'utérus déjà développé suit un lent processus d'atrophie qui le ramène à l'état prépubéral.

Ses dimensions sont très réduites ; il est pâle, anémique, et très mince. Les cornes utérines des cobayes châtrés deviennent filiformes.

A l'examen histologique, on remarque une atrophie de la couche musculaire et une forte augmentation du tissu fibreux ; les vaisseaux sont presque vides et peu nombreux, la muqueuse est très réduite d'épaisseur, les glandes fortement diminuées ou

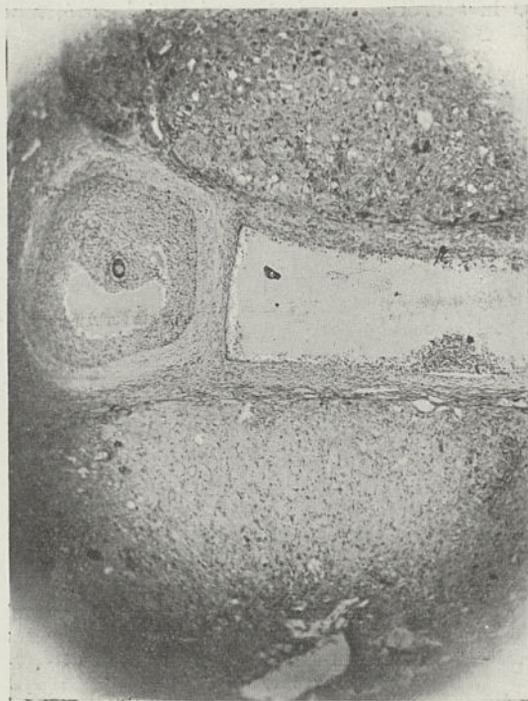


Fig. 80. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 8 mois. Follicule kystique ; follicule en atrophie (phase épithéliale) et deux corps jaunes avec granulations graisseuses. Microph.

même complètement disparues. Leur cavité est vide avec des cellules aplaties ne présentant aucun signe d'activité.

L'épithélium est formé de petites cellules cubiques. Des phénomènes de dégénérescence du même ordre ont lieu dans les trompes, mais ne sont pas si intenses chez le cobaye que chez d'autres animaux (chiennes). L'épithélium perd en partie ses cils, dans le protoplasme apparaissent des granulations gras-

seusés ; les cellules diminuent de volume. Le vagin subit à son tour une régression jusqu'au type impubère, ou bien ne se développe pas chez l'animal castré jeune. Les cellules musculaires sont atrophiées ; la paroi est en état d'involution fibreuse ; les papilles ont disparu.

La couche épithéliale superficielle a diminué de volume ; les cellules sont plus petites et plus basses ; leur protoplasma ne contient pas de grains de sécrétion.

L'étude de la sécrétion vaginale suivant la méthode des frottis

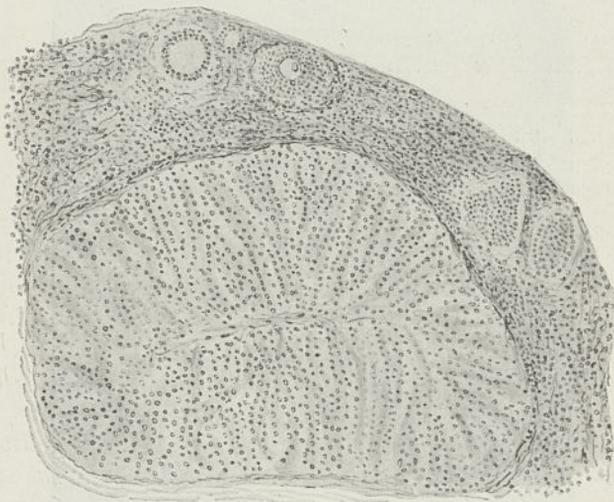


Fig. 81. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois et 20 jours pendant l'hypertrophie mammaire sans sécrétion lactée. Follicules en développement et en atrophie. Corps jaune. Oc. 3, Ob. 3. Chambre Abbe-Zeiss.

ne nous fournit aucun renseignement ; de même la présence de liquide dans le vagin n'a aucune signification spéciale : ce n'est pas un phénomène d'activité sécrétoire, mais simplement de desquamation épithéliale. Les modifications apportées par la castration seraient très précoces chez le cobaye (COURRIER).

Au contraire, les modifications utérines et tubaires évoluent lentement et progressivement. Chez les animaux castrés, toutes les modifications cycliques et œstriennes sont abolies.

Des modifications du même genre se produisent sur les organes génitaux externes : la vulve est pâle, fortement resserrée, réduite

à une simple ligne blanche. Chez le cobaye, elle est fermée par une petite membrane très mince.

L'état des mamelles après la castration a été très discuté. Chez certaines espèces, elles subiraient une augmentation notable. Nous discuterons cette question par la suite (voir chapitre X).

Pour le moment, je me borne à rappeler que chez les animaux qui nous intéressent, l'ovariotomie a une action nette et constante. Chez les animaux jeunes, les glandes mammaires restent à l'état rudimentaire dans lequel elles étaient au moment de l'opération ; chez les animaux adultes, elles regressent très rapi-

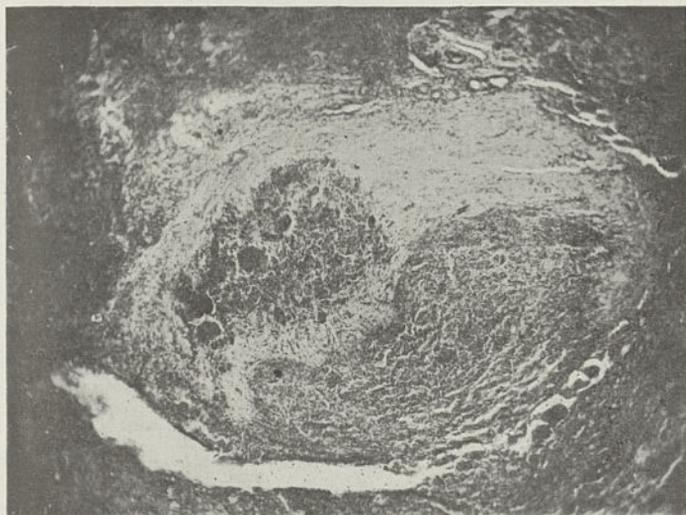


Fig. 82. — Greffe homoplastique homosexuelle dans l'utérus de chienne après 5 mois. Corps jaunes vrais. Microph.

dement. Les mamelons prennent sur les cobayes des dimensions d'un millimètre et demi et ont le même aspect que chez le mâle (fig. 102). Le tissu glandulaire disparaît presque complètement par involution fibreuse.

Le résultat final est toujours le même, qu'on opère des animaux à l'état de repos, ou en rut, ou pendant l'allaitement.

L'action de l'ovariotomie sur l'instinct sexuel de l'animal est plus difficile à suivre. Les cobayes ainsi opérés ne présentent plus les manifestations du rut ; leur attitude vis-à-vis du mâle semble être plus passive que celle d'une femelle normale. Leur

défense contre les tentations de coït apparaît moins vigoureuse. Dans l'ensemble, la femelle châtrée perd son type féminin pour se rapprocher de l'aspect et de l'attitude du mâle châtré.

Chez les cervidés, l'ovariotomie provoque la croissance des cornes, dont la femelle normale est dépourvue, ou de formations analogues.

Les modifications des autres glandes à sécrétion interne sont peu connues et encore controversées. Selon MOORE, l'hypophyse, les surrénales et la rate diminueraient en poids ; le thymus, au contraire, augmenterait et persisterait plus longtemps.

1. — ACTION SUR L'ORGANISME FÉMININ

Nous étudierons successivement l'action sur l'organisme féminin et sur l'organisme masculin. En réalité, cette expression n'est pas très appropriée si l'on songe que nos expériences ont porté sur des animaux castrés, et que les recherches modernes tendent à nous faire admettre une « équipotentialité » de l'organisme castré, qu'il soit originairement masculin ou originairement féminin. Sans toucher, pour le moment, à la question de la forme spécifique asexuée (PÉZARD), dont je parlerai ensuite (chapitre X), je m'en tiendrai à cette division, et je traiterai successivement les modifications de la femelle et du mâle castrés ; car l'action de l'ovaire ne s'exerce pas sur les deux d'une façon absolument identique. Il ne s'agit, comme nous le verrons tout à l'heure, que de différences de degré.

a) *Action sur l'organisme jeune.* — La greffe ovarienne sur les animaux jeunes castrés est capable de les amener à leur complet développement sexuel.

La croissance de l'organisme est égale à celle des individus témoin ; l'utérus, les glandes mammaires évoluent comme normalement.

La greffe se comporte dans ces cas comme l'ovaire normal, et un petit fragment est suffisant pour remplir le rôle endocriné de la glande complète.

Ce qui est intéressant à remarquer, c'est que l'action endocrine du greffon ne se montre pas seulement sur les caractères sexuels, mais s'exerce aussi sur la croissance et le développement de l'organisme.

L'action générale semble s'exercer d'une façon régulière et

graduelle ; et le développement somatique se produit sans secousses, par degré, comme dans le processus normal. Au contraire, les stimulations sur les caractères secondaires se produisent par poussées, avec des pauses et des reprises.

Tous les phénomènes mammaires et utérins que nous décrivons dans les paragraphes suivants peuvent être rencontrés chez les animaux très jeunes

La discordance entre les conditions de leurs organes génitaux

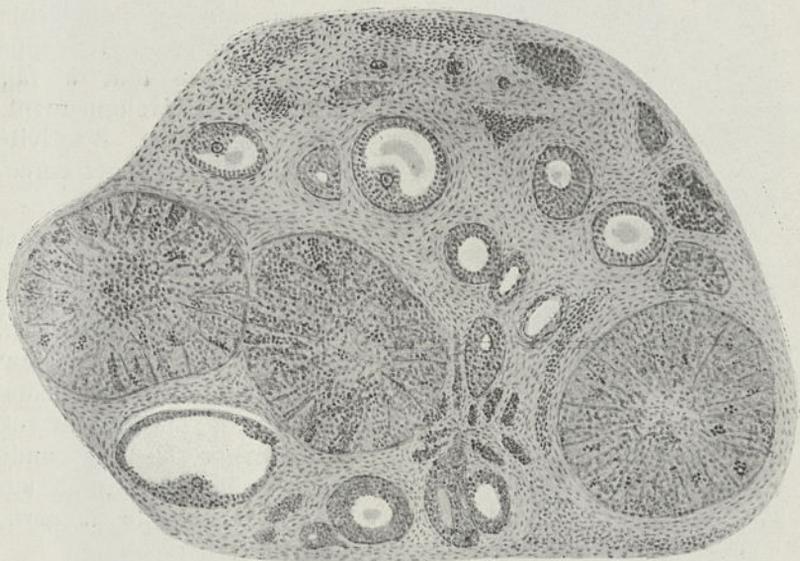


Fig. 83. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois. Corps jaunes. Follicules en développement et en atresie. Oc. 3. Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

et leur développement physique est alors, à certains moments, encore plus évidente.

b) *Action sur l'organisme adulte.* — L'ovaire greffé sur un animal adulte, tout de suite après la castration, empêche l'apparition des symptômes de carence dont nous avons parlé. Greffé sur un animal qui présente ces caractères, il les fait regresser, et amène l'animal à sa parfaite évolution sexuelle.

Les organes génitaux externes et internes apparaissent bien développés ; la graisse anormale disparaît, l'instinct sexuel devient normal.

Si on observe soigneusement les animaux greffés en les suivant jour par jour, on arrive à surprendre des modifications cycliques, oestriennes, comme celles décrites par plusieurs auteurs sur les animaux normaux. Parlant de ces phénomènes, j'ai écrit autrefois que l'ovaire greffé avait tendance à exercer une hyperactivité fonctionnelle. Je désire aujourd'hui compléter et expliquer cette affirmation.



Fig. 84. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 88 jours. Structure alvéolaire des cellules lutéiniques. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

En étudiant les animaux greffés à diverses périodes et à une époque différente après la greffe, on est frappé par l'intensité tout à fait variable de développement, d'évolution, et d'activité fonctionnelle de leurs caractères sexuels.

Les conduits génitaux et les glandes mammaires peuvent se présenter à des stades différents d'évolution, tantôt à l'état de repos, tantôt en évidente activité comme dans la période de rut, tantôt même dans les conditions qu'ils présentent aux premiers temps de la gestation (fig. 103-104).

De même, la façon de se comporter de l'animal varie grandement, et l'acceptation du mâle n'a pas toujours lieu.

L'action de l'ovaire greffé ne s'exerce donc pas d'une façon constante, mais elle présente des variations d'intensité, qui semblent être intimement liées aux modifications histologiques que l'ovaire subit dans l'organisme nouveau.

L'existence de cette étroite dépendance est démontrée par les résultats de l'enlèvement du greffon ou de sa dégénérescence spontanée. Les glandes mammaires et les mamelons régressent ; l'utérus devient scléreux et anémique ; et au bout de quelque temps l'animal prend l'aspect d'un castré.

Le contraste avec les témoins chez lesquels le greffon est encore présent devient alors très net.

Ces modifications se présentent par périodes des plus irrégulières, et pas toujours à la même période après l'opération, parfois au bout de quelques semaines, dans d'autres cas seulement

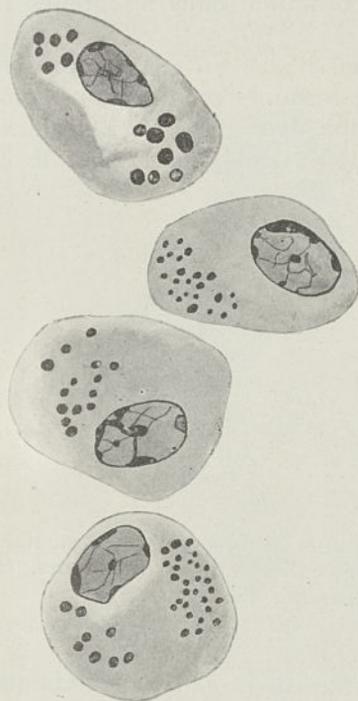


Fig. 85. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye, après 8 mois. Fixation en Flemming. Cellules lutéiniques avec granulations grasses. Oc. 4 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

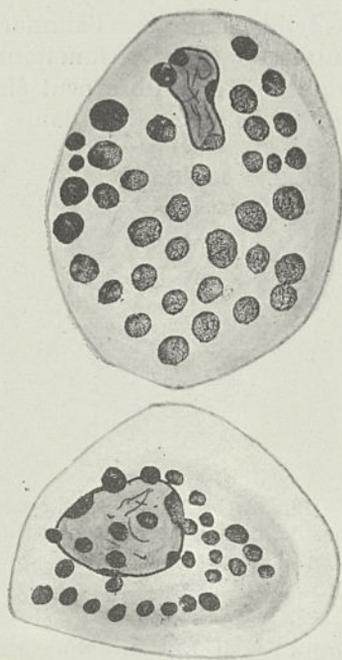


Fig. 86. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 4 mois et 21 jours. Fixation en Flemming. Cellules lutéiniques avec granulations grasses. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

au bout de quelques mois. Le siège du greffon ne semble pas avoir d'influence. Mais au contraire l'état de l'ovaire au moment de la greffe est un facteur de la plus haute importance.

A côté de ces phénomènes qui nous indiquent que le greffon est bien fonctionnel, et qu'il est capable d'exercer une action

analogue à celle de l'ovaire normal, nous rencontrons encore les signes d'une hyperfonction, ou pour mieux nous exprimer, d'une action qui n'est pas en harmonie avec l'état physiologique de l'organisme.

C'est le même phénomène que nous observerons d'une façon plus nette, plus intense et plus constante, dans les greffes sur les mâles.

Tandis que chez l'animal normal il y a un rapport constant entre certains états fonctionnels et certaines modifications somatiques, cet équilibre peut être rompu dans la greffe ; et alors il en dérive une discordance somato-physiologique. C'est le cas

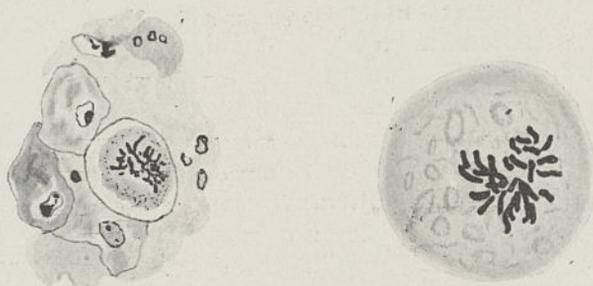


Fig. 87 et 88. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois. Karyokinèse des cellules lutéiniques. Ob. imm. homog. 1/16. Oc. 4 et 8 comp. Chambre Abbe Zeiss.

auquel j'ai fait allusion des modifications à type gravidique. Sans qu'une grossesse ait lieu, les mamelles et les mamelons croissent et deviennent hypérémiqnes, l'utérus augmente de volume et présente des phénomènes sécrétoires.

De ce bref exposé, et de la description que nous avons donnée des phénomènes consécutifs à la castration, il résulte qu'il existe des organes qui sont un excellent réactif de l'action hormonique du greffon.

Ils sont comme un miroir dans lequel se refléchet l'activité fonctionnelle de l'ovaire. Dans cette première série d'expériences, nous avons greffé la glande sexuelle en laissant ses réactifs sexuels à leur place normale ; après avoir étudié leurs rapports d'interdépendance, nous essaierons dans une seconde série d'expériences la greffe simultanée de la glande génitale et de quelques-uns de ses réactifs hormoniques. On pourra de cette façon compléter

l'étude de l'action endocrine de l'ovaire, même sur l'organisme mâle.

Nous nous occuperons donc brièvement des modifications de l'utérus, des trompes, du vagin et des glandes mammaires.

Sur l'attitude psycho-sexuelle des animaux greffés, nous dirons quelques mots après avoir parlé de l'action du greffon sur le mâle. L'action sur l'organisme vieux fera l'objet d'un chapitre à part, vu son importance.



Fig. 89. — Greffe homoplastique homo-sexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Mitose d'une cellule lutéinique. Oc. 8 comp. Ob. $\frac{1}{16}$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

2) *Action sur l'utérus.* — Récemment, Champy a écrit : « Les conduits ne sont pas un bon réactif de l'action endocrine des glandes génitales, car ils ont avec elles des relations vasculo-nerveuses immédiates ; et s'ils regressent fréquemment après castration, il n'est pas très sûr que ce soit pour des raisons hormoniques. »

Cette affirmation est basée surtout sur l'observation d'une regression unilatérale d'une corne utérine après la castration unilatérale chez certains animaux.

Dans mes expériences de castration unilatérale du cobaye, j'ai observé que cet arrêt de développement de la corne utérine du côté opéré est bien loin d'être constant, tandis que les modifications gravidiques se produisent d'une façon absolument certaine et caractéristique.

Mais tout en admettant que des altérations vasculo-nerveuses, en diminuant la nutrition sanguine de l'utérus, puissent produire des altérations (qui d'ailleurs sont toujours facilement réparables et apparaissent d'une façon transitoire seulement dans les premiers mois), il n'en est pas moins vrai que l'ovaire exerce sur l'utérus une action conservatrice et stimulante qui se manifeste d'une façon constante.

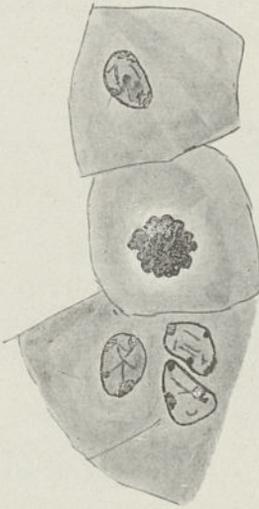


Fig. 90. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 6 mois. Fausse mitose d'une cellule lutéinique. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Toutes nos connaissances expérimentales et cliniques plaident en ce sens : l'arrêt de l'évolution de l'utérus dans les cas d'atrophie génitale, ses dimensions et son développement rudimentaire dans l'infantilisme, les modifications physiologiques dans le rut, dans la menstruation et la grossesse, en relation avec l'activité ovarienne.

Les expériences de greffe apportent une nouvelle contribution à ce point de vue, et nous autorisent à affirmer qu'au contraire l'utérus est un des réactifs les meilleurs de l'activité endocrine de l'ovaire.

Et si quelque doute pouvait encore subsister pour les résultats des greffes sur les femelles castrées, mes expériences de greffe simultanée d'ovaire et d'utérus sur les mâles châtrés résoudraient d'une façon absolue la question, en démontrant que l'utérus, même implanté sur un organisme mâle, loin de ses connexions vasculaires et nerveuses, peut se développer, croître et évoluer, sous l'action de la sécrétion interne de l'ovaire, et seulement en sa présence.

Une étude très soignée des modifications de l'utérus chez les rats châtrés et greffés a été faite par MARSHALL et JOLLY, qui

ont constaté que le greffon empêche l'apparition des altérations de la castration. Le même fait a été constaté par différents auteurs, soit sur les rats, soit sur les lapins, les cobayes, les chiens.

Mais tous ces auteurs ont toujours observé et décrit des utérus à l'état de repos, normalement développés, mais sans phénomènes fonctionnels.

Par une étude attentive d'un grand nombre d'animaux greffés, observés à diverses périodes, j'ai pu au contraire suivre dans toutes ses particularités le développement et les modifications cycliques successives de cet organe chez les animaux greffés, et démontrer comment on passe successivement d'un état de repos à un état de modification à type oestrien et jusqu'à un utérus à type gravidique (fig. 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111).

Lorsque la greffe a été exécutée sur un animal castré depuis longtemps, et en général lorsque le temps de latence (1) s'est beaucoup prolongé, on peut observer un état de développement insuffisant et moindre qu'à l'état normal ; mais il s'agit toujours de périodes transitoires, de phases du cycle évolutif de l'utérus.

L'utérus castré a déjà été décrit dans le paragraphe précédent et je n'y reviendrai pas.

A l'état de repos, l'utérus du cobaye est constitué par un isthme et deux cornes minces.

La paroi, peu épaisse, est formée par un revêtement séreux, une musculaire et une muqueuse.

Les glandes utérines à l'état de repos présentent un épithélium cylindrique disposé en une seule assise qui limite la cavité glandulaire ; celle-ci est restreinte et vide.

Selon COURRIER, les modifications de l'utérus pendant les



Fig. 91. — Greffe homoplastique homosexuelle dans le foie après 6 mois chez le cobaye. Destruction du noyau d'une cellule lutéinique. Oc. 4 comp. Ob. 1/12 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

(1) Voir chapitre VII.

phases sexuelles ne sont pas très marquées. Quand l'ovaire renferme des follicules qui mûrissent, l'utérus se congestionne.

Selon STOCKARD et PAPANICOLAU, le cycle sexuel du cobaye se présente en quatre périodes : proestrium, oestrium, metaestrium et dioestrium. Pendant le dioestrium et la période de repos, l'utérus a un épithélium cubique cilié. Lorsque le rut commence, celui-ci croît et prend un aspect pseudo-stratifié, avec congestion du stroma. Dans la seconde période, on a une infiltration leuco-



Fig. 92. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye, après 6 mois. Altérations protoplasmiques des cellules lutéiniques. Zenker. Hématoxiline ferrique, éosine. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.



Fig. 93. — Greffe homoplastique homosexuelle dans la rate chez le cobaye, après 5 mois. Altération protoplasmique d'une cellule lutéinique. Bouin, Hématoxiline ferrique éosine. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

cytaire abondante et une desquamation épithéliale. La régénération prend origine des glandes, et est complète après 6-12 jours. Les modifications qui ont lieu après la greffe sont du même ordre, mais leur intensité est bien plus grande.

L'utérus se développe jusqu'à prendre des dimensions vraiment énormes. C'est surtout en épaisseur qu'il augmente, jusqu'à 4-5 fois plus qu'à l'état de repos.

Déjà à l'œil nu l'organe apparaît fortement congestionné, la couche musculaire est deux, trois fois plus épaisse que d'habitude, les fibres musculaires sont hypertrophiées. Je n'ai jamais réussi à décélérer des formes de karyokinèse.

L'épithélium superficiel présente une hauteur différente suivant les endroits, avec des invaginations plus ou moins accentuées. Les cellules sont cylindriques, et présentent des modifications

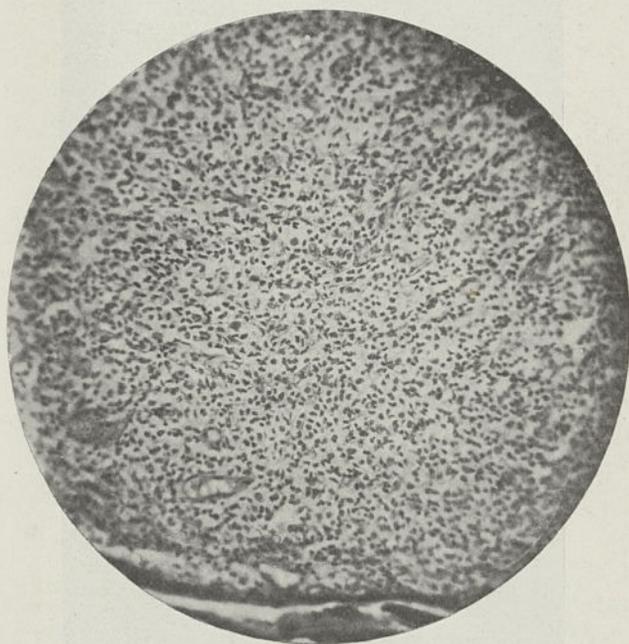


Fig. 94. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 39 mois. Les follicules ont presque disparu. Stroma abondant. Microph.

sécrétoires. Leur protoplasme devient fortement vacuolaire, perd son affinité pour les substances acidophiles, devient neutrophile ou légèrement basophile. En même temps, les réactifs du mucus donnent un résultat positif, les cellules s'enflent jusqu'à doubler leurs dimensions, et le noyau est poussé vers le pôle proximal (fig. 112). A ce moment, elles se détachent et tombent dans la cavité, où on les retrouve aux stades de dégénérescence les plus divers. Simultanément, a lieu le processus de régénération, qui

prend origine de l'épithélium glandulaire ; et lorsqu'une assise cellulaire tombe, la suivante est d'habitude parfaitement constituée.

Le processus ne s'accomplit pas partout avec la même rapidité, et dans le même organe on trouve des phases différentes. C'est ainsi que près d'endroits à épithélium cylindrique vacuolaire, on

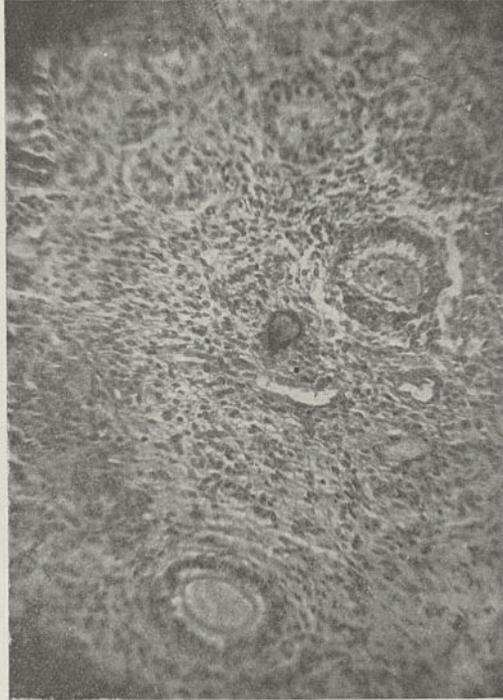


Fig. 95. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 105 jours. Atrésie de follicules au début de développement. Microph.

en trouve d'autres à épithélium cubique, là où la couche primitive a été expulsée, et où une néoformation épithéliale a eu lieu.

Toutes les modifications épithéliales peuvent être suivies une à une. Les cellules commencent par augmenter de volume, les noyaux se portent vers le pôle cellulaire, et forment une ligne irrégulière. L'épithélium devient très serré, et le protoplasme se vacuolise. En même temps les capillaires se dilatent jusqu'à

atteindre des dimensions énormes, et tout l'organe prend un aspect lacunaire, hémorragique (fig. 111). Des dépôts sanguins se forment soit dans la musculaire, soit dans la muqueuse, et arrivent jusqu'à l'épithélium superficiel ; bien souvent ils communiquent entre eux, et l'organe prend un aspect placentaire. A cette période, les vaisseaux sanguins contiennent de nombreux leucocytes qui se répandent dans le stroma et s'insinuent parmi

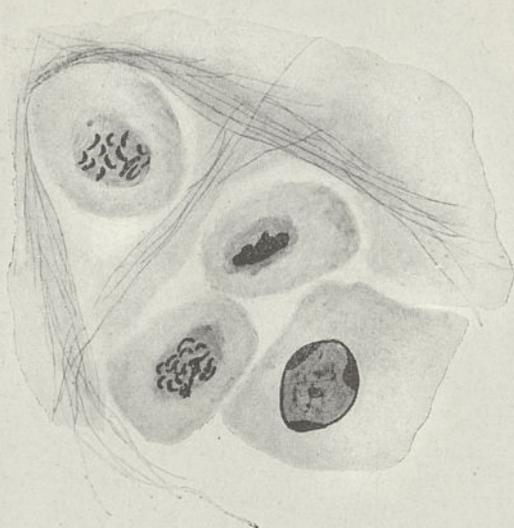


Fig. 96. — Greffe homoplastique hétérosexuelle dans la rate de cobaye après 5 mois et 19 jours. Cellules à caractère thécale avec chromatolise et mitose dans un corps jaune faux en formation (?). Oc. 8, comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

les cellules de l'épithélium. Leur nombre est surtout remarquable sous les fragments d'épithélium en voie de desquamation.

A leur tour les glandes prennent un grand développement et deviennent tortueuses, avec des culs-de-sac et des dérivations. Leur épithélium présente toutes les phases sécrétoires, puis se détruit en grande partie. Pendant la période sécrétoire, les limites cellulaires deviennent moins nettes vers la cavité glandulaire et en certains endroits les deux rangées cellulaires opposées arrivent au contact. La sécrétion passe dans la cavité glandulaire sous forme d'une substance acidophile, et est constituée tantôt par une masse amorphe coagulée, tantôt par de petites granula-

tions et des particules dérivant de la destruction cellulaire. Certaines glandes sont fortement distendues (fig. 108-109). Par suite de la pression du produit de sécrétion l'épithélium est alors aplati.

Autour de la couche destinée à s'éliminer, une deuxième se

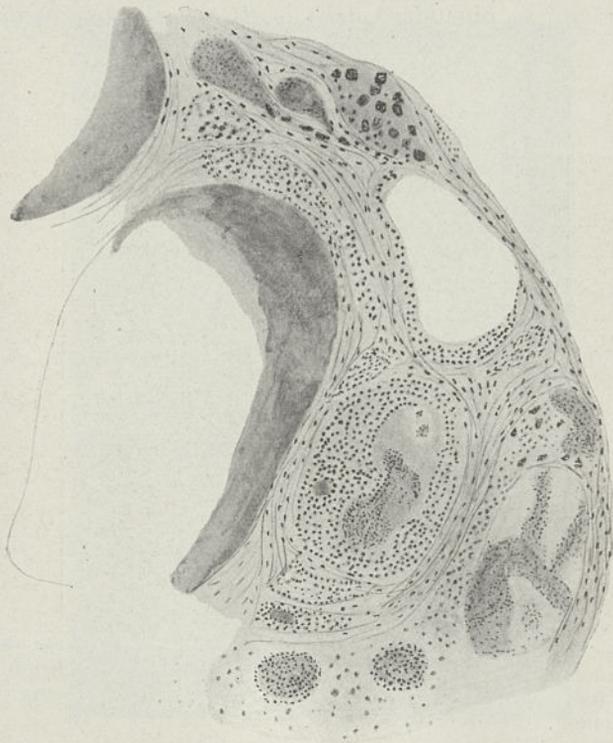


Fig. 97. — Greffe homoplastique hétérosexuelle dans la rate de cobaye après 5 mois et 19 jours, au moment de l'apparition de la sécrétion lactée. Gros follicules hémorragiques et atrétiques. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

forme et la remplace. Dans la cavité, on observe souvent des leucocytes qui y ont émigré; même à travers l'épithélium.

Lorsque la dilatation glandulaire devient excessive, les glandes prennent un aspect kystique. Dans le stroma on rencontre de grosses cellules à protoplasme clair et à aspect décidual.

L'étude des modifications utérines à la suite de la greffe ovarienne est complétée par les résultats obtenus par RETTERER, en

collaboration avec VORONOFF. A la suite de greffes ovariennes sur l'utérus de chèvre, ces auteurs ont observé la formation d'un placenta maternel résultant d'une hyperplasie et d'une hypertrophie des cellules épithéliales de la muqueuse utérine.

Cette donnée expérimentale reçoit maintenant, d'après mes recherches, sa pleine valeur, et nous démontre que l'action de la greffe ovarienne sur l'utérus est un phénomène d'ordre général.

L'étude de l'action de l'ovaire sur l'utérus est encore complétée par les recherches d'ATHIAS sur la motilité utérine. Les contrac-



Fig. 98. — Greffe autoplastique sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Les follicules se développent et sont frappés d'atrésie en grand nombre. Microph.

tions automatiques sont fortement affaiblies à la suite de la castration, et peuvent même disparaître complètement. Mais si on exécute une greffe ovarienne après l'ovariotomie, elles reprennent leur rythme normal. D'après ses observations, il résulte même qu'elles sont souvent très prononcées.

Avant de terminer, je rappelle encore que les expériences de BOUIN de greffes testiculaires sur des femelles castrées ont démontré que la glande masculine n'exerce à l'inverse de l'ovaire, aucune action empêchante sur l'atrophie utérine. C'est une démonstration nouvelle, s'il en eut été encore besoin, du caracté-

tère spécifique de l'action de l'ovaire sur cette partie du tractus génital.

β) *Action sur l'oviducte et sur le vagin.* — L'action de la greffe ovarienne sur ces deux organes n'est pas aussi évidente que l'action sur l'utérus. Surtout la trompe ne présente pas en effet chez l'animal qui a fait l'objet de nos études (cobaye) des modifications assez nettes aux diverses périodes de la vie sexuelle.



Fig. 99. — Greffe homoplastique homosexuelle dans un ganglion lymphatique de cobaye après 3 mois. Deux gros follicules en atresie kystique. D'autres follicules en développement et atretiques. Microph.

Selon COURRIER, l'oviducte du cobaye présente des phénomènes glandulaires dès la naissance ; l'épithélium est alors formé par des éléments cylindriques élevés, avec des granulations sidérophiles d'aspect un peu variable selon les différentes parties de la trompe.

Les phénomènes glandulaires s'accroissent avec l'âge et sont

toujours très nets bien avant la puberté. D'un autre côté, la castration n'amène pas de modifications très claires ; même un an après l'opération, les cellules contiennent encore des granules sécrétoires, et le seul signe d'involution probable est la présence de quelques grosses boules osmiophiles.

D'autres expériences sont donc nécessaires, car il est impossible d'étudier les modifications produites par la greffe là où l'on ne connaît pas parfaitement le cycle tubaire normal et les modifications qui suivent l'ovariotomie.

Des doutes existent aussi pour le vagin.

STOCKARD et PAPANICOLAU ont étudié les modifications sécrétoires du vagin chez le cobaye par la méthode des frottis vaginaux, qui, introduite par eux, a eu un grand succès. Comme le cobaye ne montre qu'exceptionnellement du flux vaginal, ils ont eu recours à l'introduction d'un petit spéculum pour recueillir la sécrétion aux différentes périodes du cycle sexuel.

A la suite de ces recherches, ils ont distingué quatre stades :

1° Liquide formé par une sécrétion muqueuse et des cellules vaginales (durée 6-12 heures) ;

2° Sécrétion crémeuse avec un grand nombre de cellules vaginales (durée 2-4 heures) ;

3° Sécrétion séreuse avec des leucocytes (durée 4-6 heures) ;

4° Stade hémorragique, très bref et inconstant.

Ils ont mis ces différents stades en rapport avec les différents stades ovariens, mais ils n'ont pas réussi à décèler des modifications après la castration. Le cycle continue avec la même intensité et les mêmes caractéristiques.

COURRIER en étudiant histologiquement, et par la méthode des frottis, l'épithélium vaginal est arrivé aux conclusions suivantes :

Le vagin embryonnaire est constitué par de petits éléments disposés en deux couches. Après la naissance, les cellules superficielles se différencient en cellules cylindriques muqueuses. Pendant le cycle sexuel, l'existence de follicules mûrs entraîne une prolifération de la couche profonde, tandis que les cellules superficielles sont hypertrophiées. Après la ponte ovarique, elles se détruisent et le cycle reprend. Entre les périodes de rut, pendant la grossesse et après la castration, l'épithélium reprend les caractères pré-pubéraux.

Pour contrôler les modifications déterminées chez le cobaye par la greffe ovarienne, j'ai essayé la méthode des frottis. Mais je

me suis tout de suite aperçu que les résultats que l'on obtient de cette façon sont facilement trompeurs. En effet, l'introduction d'un spéculum, d'un bâtonnet ou d'un autre instrument quelconque provoque une irritation très forte avec exsudation et desquamation. Chez les animaux châtrés, le phénomène est encore plus marqué à cause de l'étroitesse du vagin.

La figure (fig. 113) ci-jointe, qui représente la sécrétion obtenue par cette méthode sur une femelle châtrée depuis 3 mois, démontre la véracité de mon affirmation : la sécrétion y apparaît très abondante, formée par des cellules vaginales et des leucocytes, ces derniers pénétrant en grand nombre dans les premières.

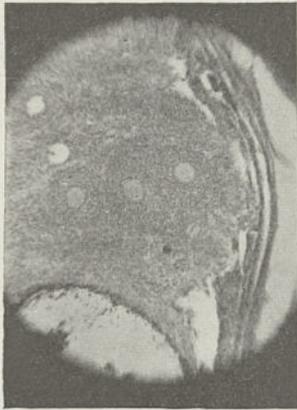


Fig. 100. — Greffe homoplastique hétérosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 45 jours. Follicules en développement Microph.

Selon le degré d'irritation, l'instrument choisi, et les dimensions du canal génital, on peut voir des sécrétions correspondant aux types décrits par PAPANICOLAU et STOCKARD. Non seulement par ce traitement on peut déterminer artificiellement la production de sécrétion, mais même un léger écoulement vaginal. J'ai donc dû renoncer à cette méthode, et recourir à l'examen histologique.

Comme nous l'avons déjà rappelé, le vagin des animaux ovariectomisés est pâle, étroit, et fermé par une mince membrane (COURRIER) analogue à celle qui se trouve chez l'animal vierge, et qui se reconstitue après chaque rut et la parturition (LACOSTE,

STOCKARD et PAPANICOLAU). Chez les animaux greffés, l'aspect extérieur du vagin varie selon les moments de l'observation, et présente les mêmes modifications que chez l'animal en rut ou en gestation. Mais, de même que le rythme utérin, ces modifications vaginales ne se présentent pas par périodes régulières ; elles subissent les mêmes variations que le premier, et alternent par intervalles plus ou moins longs et très variables.

La vulve s'entr'ouvre, la muqueuse apparaît rouge, congestionnée, humide, et parfois laisse suinter une très petite quantité de sécrétion crémeuse, séreuse, ou plus rarement sanguinolente.

L'examen histologique démontre l'absence des modifications de type régressif. A certains moments, on peut même observer des phénomènes évolutifs analogues à ceux décrits par COURRIER chez l'animal normal. Tandis que celui-ci ne présente que d'une façon exceptionnelle un écoulement vaginal spontané (STOCKARD et PAPANICOLAU), chez l'animal castré et greffé on observe bien

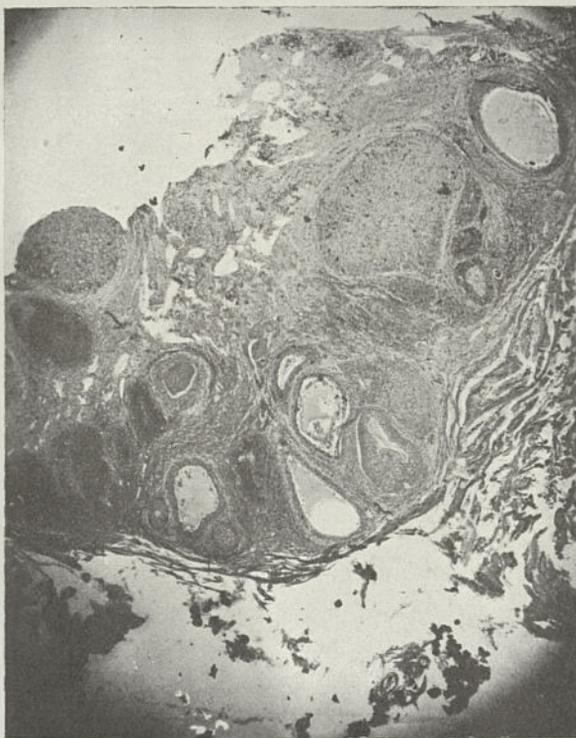


Fig. 101. — Greffe homoplastique homosexuelle sous-cutanée chez le cobaye après 13 mois. Corps jaunes vrais avec granulations graisseuses. Nombreux follicules en atrophie et en développement. Microph.

souvent un écoulement qui continue pendant plusieurs jours. Particulièrement remarquable est la période de la sécrétion crémeuse, épaisse, avec émission de gros fragments d'épithélium. L'examen histologique démontre la présence de nombreux leucocytes. Le vagin est alors hyperémique, œdémateux ; sa cavité est dilatée et pleine de globules blancs, épithéliums desquamés, et un petit nombre de globules rouges. Dans l'épithélium

il y a du mucus ; et le mucus se répand en des petites masses parmi les cellules, il passe aussi dans la cavité. Un phénomène très caractéristique est l'accumulation remarquable de leucocytes, lesquels se disposent en de gros nids parmi les différentes couches jusqu'à la surface d'où ils se versent dans la cavité vaginale pour être éliminés. Parallèlement les couches épithéliales se détruisent et se renouvellent pour régénération des couches les plus profondes (fig. 114-115).

Par des examens nombreux et systématiques, il est possible de suivre les stades différents du passage des périodes d'activité maxima aux périodes de repos. On rencontre alors une réduction progressive de l'infiltration leucocytaire neutrophile (les éosinophiles assez nombreux sont d'habitude isolés ou se réunissent en de petits groupements), un arrêt des phénomènes de destruction et de régénération épithéliale, etc.

Il faut remarquer qu'à la différence de l'animal normal on observe chez le greffé la simultanéité des phénomènes qui sont chez le premier successifs. En effet, au moment de l'activité maximale, à côté des phénomènes épithéliaux on a toujours et très intense la réaction leucocytaire et la production de mucus.

γ) *Action sur la glande mammaire.* — L'action de la greffe sur les glandes mammaires est des plus évidentes. Chez l'animal normal, les mamelons ne sont pas très développés, et atteignent la longueur de quelques millimètres seulement. Leur augmentation dans la période du rut n'est pas très accentuée, et les phénomènes mammaires les plus remarquables se révèlent à cette période par une hyperémie de la glande, une turgescence, et la dilatation des vaisseaux sanguins de l'aréole.

L'étroite dépendance entre la glande et l'ovaire est démontrée par sa régression après l'ovariotomie. Chez les animaux châtrés, la glande se réduit de dimensions et devient anémique. Les mamelons régressent à leur tour, et prennent des dimensions qu'ils ont ordinairement chez le mâle.

L'influence trophique de la greffe est constante : l'organe ne subit pas l'involution caractéristique de l'ovariotomie, les mamelons gardent leur développement normal et la glande est bien conservée.

A ce phénomène à action continue d'autres se superposent du même type que ceux que nous venons de décrire pour le tractus génital.

A des moments donnés tout l'organe subit une poussée, la

glande devient hyperémique, l'aréole s'élargit, le mamelon grossit jusqu'à atteindre des dimensions plus grandes que chez l'animal en rut (fig. 103) et la glande présente une structure gravidique (1) (fig. 116). Mais on n'arrive jamais à la sécrétion lactée.

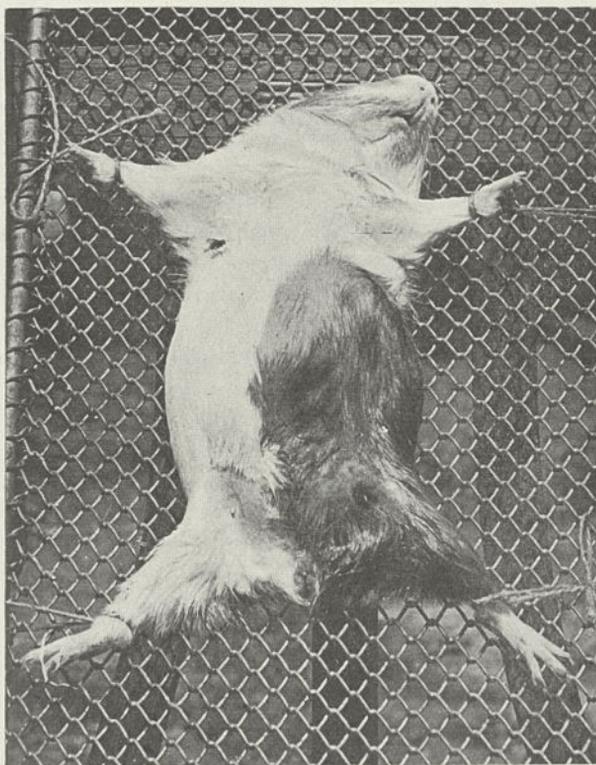


Fig. 102. — Cobaye femelle trois mois et demi après la castration.
Atrophie de la glande mammaire et des mamelons.

L'étroit rapport entre les phénomènes mammaires et la présence du greffon est démontrée par les faits suivants lors de son enlèvement ou de sa destruction spontanée. Ces animaux à caractères sexuels très développés présentent un changement complet ; les glandes mammaires et les mamelons régressent

(1) LISCHÜTZ a récemment confirmé cette donnée.

très rapidement, et tous les caractères de l'animal châtré apparaissent.

Un autre phénomène intéressant observé par moi est l'apparition de mamelons accessoires (fig. 117-118-119).

L'apparition de mamelons accessoires après la naissance n'est pas rare chez les cobayes femelles normales au moment de la grossesse ; au contraire je n'ai jamais pu constater pareil phénomène chez les mâles normaux ou chez les femelles châtrées ; il paraît donc être sous la dépendance de la fonction ovarienne.

Même sur les animaux castrés et greffés, c'est une trouvaille assez rare que j'ai observée seulement sur le cobaye et chez un petit nombre d'animaux, tout en ayant suivi dans ce but plus de 350. Plus fréquente chez la femelle, elle est presque exceptionnelle chez le mâle.

L'aspect macroscopique est analogue à celui du mamelon normal ; malgré tout ils sont d'habitude plus minces, et ils ont toujours une petite base d'implantation, même lorsqu'ils atteignent une longueur de $4-5^m/m$, dépassant de cette façon les dimensions des mamelons des mâles et des femelles châtrés.

Ils possèdent une aréole, quelquefois pigmentée, et ils sont placés d'habitude sur le prolongement de la ligne mammaire, le plus souvent à gauche, à la distance d'un, deux centimètres du mamelon principal. En quelques cas très rares, ils peuvent avoir une position irrégulière ; c'est un problème qui demande d'ultérieures études pour en préciser la signification.

Le moment où ils deviennent visibles est variable par rapport au temps de latence du greffon, mais est en relation avec ce que j'appelle la première poussée physiologique de la greffe, c'est-à-dire avec cet ensemble de phénomènes d'activité maxima que je viens de décrire.

Ils suivent ensuite le sort des deux mamelles et présentent les uns à côté des autres des périodes d'hyperémie et de turgescence relative. On n'observe jamais sécrétion lactée ou colostrale.

L'examen histologique démontre une structure analogue à celle du mamelon normal avec des différences de détail, surtout à cause du manque de fonction et de rapport avec le tissu glandulaire (fig. 120). Les canaux galactophores sont quelquefois oblitérés ; d'autres fois au contraire sont bien développés et possèdent un épithélium à plusieurs couches (fig. 121). Ils sont environnés par du tissu conjonctif adulte, avec des faisceaux musculaires lisses et des vaisseaux sanguins plus ou moins nom-

breux et dilatés. Dans la peau on rencontre des glandes sébacées.

Donc l'aspect macroscopique et la conformation anatomique confirment la nature exacte de ces formations ; il s'agit de véritables mamelons qui ne peuvent pas être confondus avec des chéloïdes, comme LIPSCHÜTZ l'a supposé. Ces formations ont une structure complètement différente, ne possèdent pas une aréole, ont leur siège d'implantation sur une plaie opératoire; leur forme est irrégulière, leur coloration diverse, et ils ne sont pas d'habitude isolés, à l'inverse des mamelons accessoires, dont je n'ai jamais observé plusieurs sur le même animal.

Du reste j'ai vu apparaître des mamelons accessoires chez des animaux opérés uniquement sur le dos, qui n'avaient eu aucune lésion à l'endroit de leur apparition.

Aux données morphologiques correspond enfin la dépendance hormonique ; cette stimulation que le greffon exerce sur des ébauches latentes est une confirmation nouvelle de la tendance du greffon à exercer soit sur la femelle, soit sur le mâle, une action maxima et irrégulière.

2. — ACTION SUR L'ORGANISME MASCULIN

L'action du greffon sur l'organisme masculin châtré s'exerce d'une façon apparemment autre que sur l'organisme féminin, et détermine une série de modifications qui constituent ce que STEINACH a appelé féminisation ou hyperféminisation (1).

Par la greffe sur les mâles, on arrive à créer des hermaphrodites expérimentaux, comme il a été démontré par STEINACH et par SAND.

Nous traiterons successivement des deux phénomènes.

Féminisation. — J'ai déjà brièvement résumé les expériences de STEINACH et des chercheurs qui ont étudié la question après lui (MOORE, SAND, ATHIAS, HARMS, LIPSCHÜTZ et ses collaborateurs, etc.) ; sans y revenir, je donnerai la description du phénomène comme il a été observé par moi. Le tableau correspond à peu près à celui des auteurs cités.

(1) J'emploie les termes hyperactivité, hyperfonction, hyperféminisation, bien qu'ils ne soient pas satisfaisants. Par ces mots, je veux simplement indiquer que les modifications des organes réactifs de l'hormone ovarienne sont maxima, sans dépasser tout de même les phénomènes de certains états physiologiques (grossesse, puerpéralité). En réalité, il n'existe pas une hyperféminisation au sens absolu du terme.

a) *Action sur la glande mammaire et les mamelons.* — Du point de vue morphologique, le phénomène qui caractérise le mieux la féminisation est sans aucun doute le développement de la glande mammaire et des mamelons qui croissent jusqu'à la sécrétion lactée. Les mamelons, qui chez un cobaye mâle adulte ont une longueur de 1 ou 2 millimètres (fig. 122-123), atteignent



Fig. 103. — Cobaye femelle castrée simultanément au 102 et porteur d'un greffon homoplastique d'ovaire. Développement de la glande mammaire et des mamelons comme pendant la grossesse.

chez un mâle féminisé 8-9 et même 10 millimètres (fig. 124-125-126), et deviennent turgescents, hypérémiés, avec une grande aréole pigmentée. En même temps, le tissu glandulaire prolifère. La mamelle, qui n'était qu'une ébauche rudimentaire, devient un organe bien développé et fonctionnel.

L'accroissement des deux glandes mammaires est tel qu'elles arrivent au contact sur la ligne médiane, et forment un ruban

glandulaire qui s'étend sous la peau de la partie inférieure de l'abdomen. Au toucher, on distingue le tissu mammaire par la sensation caractéristique que donnent à la palpation les acini. La glande est compacte, de consistance presque parenchymateuse, de couleur rose par suite de l'abondante circulation sanguine.

Par l'examen microscopique, il est possible de suivre tous les processus d'hyperplasie et d'hypertrophie, ainsi que les phases de développement des acini. Dans un premier temps, ceux-ci augmentent de nombre, mais sont composés de petites cellules régulières à l'état de repos, avec des alvéoles adossées les unes aux autres, une cavité vide et restreinte. Dans un second temps, les cellules s'hypertrophient alors que les vésicules se dilatent (fig. 127). Des granulations sécrétoires commencent à apparaître et s'accumulent dans les cellules. Celles-ci tombent dans les alvéoles, dans lesquelles on rencontre des cellules du colostrum, très abondantes, et des épithélium dégénérés (fig. 128).

D'autres sont au contraire remplies par une substance amorphe. Ensuite, du véritable lait est produit. Il remplit les acini et distend fortement les canaux galactophores, qui atteignent d'énormes dimensions (fig. 129-130). Les cellules se trouvent dans les alvéoles à des stades fonctionnels différents : aplaties et cubiques, ou bien enflées et proéminentes ; elles présentent çà et là des formes mitosiques (fig. 128).



Fig. 104. — Cobaye femelle châtrée ; greffe ovarienne depuis 6 mois. Développement des mamelles.

Le stroma conjonctif, qui constitue chez le mâle la quasi totalité de la glande, a presque complètement disparu ; il est réduit à des fibres disposées entre les alvéoles. Dans le stroma, et plus rarement parmi les cellules des acini, se trouvent des leucocytes en grande partie éosinophiles. Ils forment des groupements aux carrefours des acini. Dans tout l'organe, les vaisseaux sanguins sont abondants et dilatés.

En d'autres mots, la mamelle prend le type d'une glande puerpérale, après être passée à travers toutes les phases gravidique. Rien ne distingue cet organe de l'organe de la femelle en ces deux états physiologiques.

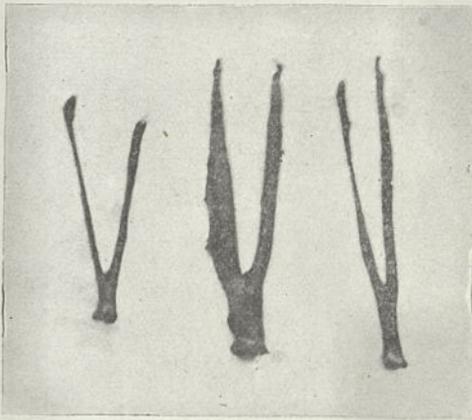


Fig. 105. — A gauche utérus de cobaye femelle castrée depuis 3 mois ; au milieu utérus de cobaye castré et greffé depuis 3 mois ; à droite utérus d'un cobaye normal témoin.

La sécrétion lactée ne se reproduit pas toujours au bout d'un même temps, après l'opération. Quelquefois, le développement mammaire se fait très vite, et la sécrétion apparaît de 25 à 40 jours après la greffe. D'autres fois, au contraire, le développement est rapide, mais après avoir atteint un certain degré, il reste stationnaire, pour reprendre tout à coup,

même au bout de 6 ou 7 mois. Dans d'autres cas, enfin, la croissance se produit lentement, avec des arrêts et des reprises ; ou plus fréquemment encore, elle a lieu très rapidement et d'une façon soudaine, après plusieurs mois de repos complet. La croissance glandulaire et l'apparition de la sécrétion sont deux phénomènes dissociés, mais l'une et l'autre se font d'habitude par poussées, bien plus rarement d'une manière progressive. La sécrétion lactée est précédée de l'émission d'un liquide clair, séreux, à caractère de colostrum. Une fois apparue, elle continue quelques jours (chez mes animaux l'allaitement n'a pas eu lieu) et disparaît. Après un arrêt plus ou moins long, les mêmes phénomènes se reproduisent, et l'organe recommence spontanément à sécréter.

Le lait est d'habitude abondant, et sort par larges gouttes lorsqu'on exerce une pression sur la glande. A l'examen microscopique, il se montre constitué par de nombreux globules graisseux toujours mêlés de débris épithéliaux et de cellules de colostrum.

Une excitation mécanique peut prolonger la période de lactation, qui est de durée variable, mais ne dépasse pas d'habitude 8 à 10 jours au maximum. STEINACH et après lui MOORE en ont prolongé la durée en donnant à l'animal féminisé des petits à allaiter. Ceux-ci ont été élevés par le mâle d'une façon tout à fait normale.

Un autre phénomène intéressant dont j'ai déjà parlé à propos des greffes homosexuelles, c'est l'apparition de mamelons accessoires (fig. 118). Ils sont placés soit irrégulièrement sur l'abdomen, soit, comme il arrive quelquefois dans la grossesse, sur la ligne mammaire. Mais on ne trouve pas d'habitude de tissu mammaire, au moins en quantité appréciable, il s'agit donc d'une polithélie secondaire à la greffe ovarienne.

Les expériences de féminisation sur les rats ne sont pas aussi démonstratives que sur les cobayes, du fait de l'impossibilité d'obtenir le développement des mamelles.

Celles-ci sont de dimensions microscopiques chez le mâle, et il n'y a aucune ébauche aux dépens de laquelle l'organe puisse régénérer. De même, les expériences sur les lapins et sur les chiennes m'ont toujours donné des résultats négatifs.

Sur ce dernier animal surtout, la prise du greffon est relativement difficile.

Au contraire, BRANDES a obtenu la féminisation d'un cerf (1914). L'animal n'a pas présenté le développement normal des cornes ; sa pomme d'Adam n'était pas si développée que chez les mâles, et les glandes mammaires s'hypertrophiaient.

Il est dommage que ces intéressantes expériences n'aient pas été publiées en détail, et qu'il ait été interdit de continuer ces recherches pour des considérations d'ordre tout à fait étranger.

b) *Action générale sur le développement.* — Selon STEINACH, d'autres modifications importantes ont lieu dans tout l'organisme, mais elles ne sont pas si évidentes que celles dont nous venons de parler et sont encore discutées ; d'ordre différent, elles concernent surtout le développement de l'organisme.

L'animal féminisé aurait tendance à prendre des formes fémi-

nines. La taille resterait plus petite par suite d'un arrêt de développement du squelette.

En même temps, le poil deviendrait plus souple, ce qui est particulièrement évident sur les rats. LIPSCHÜTZ avait même observé une différence de température, mais il a convenu récemment que le phénomène n'est pas certain et que les causes d'erreur sont trop nombreuses dans ces déterminations pour qu'il soit possible d'y ajouter une foi absolue, d'autant plus que



Fig. 106. — Greffe homoplastique intra-utérine chez le cobaye après 14 mois. Les follicules en développement et en atresie sont très nombreux. Absence du corps jaune. Utérus parfaitement développé. Microph.

les recherches de BORMONN, BRUNNOW, SAVARY et OCARANSA ont démontré que, même dans les conditions normales, il n'existe pas de différences de température entre les cobayes mâles et femelles.

Ces dernières observations ont été faites naturellement sur des animaux très jeunes.

D'ailleurs, STEINACH et la plus grande partie des chercheurs ont toujours employé des cobayes de quelques semaines. Mes recherches ont été faites au contraire sur des animaux adultes à caractères sexuels très développés.

Le résultat a été le même pour le développement et la sécrétion lactée, ce qui nous démontre que le soma masculin neutralisé est récepteur des hormones ovariennes à tous les stades de son évolution.

Je n'ai au contraire décélé aucune modification dans la croissance de l'organisme. Mais mes recherches n'ont pas été particulièrement dirigées en ce sens, et je me suis borné à la simple observation sans faire appel à des méthodes spéciales (Rayon X, etc.).



Fig. 107. — Utérus de cobaye châtré et greffé depuis trois mois. Hyperhémie ; fort développement et tortuosité des glandes. Microph.

STEINACH a encore observé l'accumulation de la graisse dans la région pelvienne comme cela se passe normalement chez les femelles ; LIPSCHÜTZ n'a pas confirmé ce phénomène.

HARMS a parlé de l'utérus masculin, et a affirmé que l'ovaire greffé n'exerçait aucune influence sur son développement ; mais ses figures montrent évidemment qu'il désigne sous ce nom les vésicules séminales, c'est-à-dire des organes qui ne dérivent pas du conduit de Müller.

Pour le véritable utérus masculin, nous n'avons aucune observation.

c) *Instinct sexuel.* — C'est surtout STEINACH qui a étudié cette question et a mis en évidence l'action de la greffe ovarienne sur l'instinct sexuel.

De ses expériences très minutieuses, il résulte que l'animal féminisé n'éprouve aucun attrait pour la femelle. Il prend au contraire un instinct sexuel féminin, et il présente devant les tentatives de coït des mâles le réflexe défensif de la femelle aux



Fig. 108. — Un endroit de la même préparation à grossissement plus fort. Remarquable développement glandulaire et dilatation vasale. Microph.

périodes dans lesquelles elle n'est pas en chaleur, c'est-à-dire le soulèvement d'une des pattes postérieures.

Les animaux féminisés allaitent de même les petits, et les soignent comme des mères.

Cette dernière donnée a été confirmée par MOORE, qui n'a pas observé au contraire de modifications psychiques.

Nous reverrons tout à l'heure la question en parlant de l'hermaphroditisme expérimental.

d) *Action sur les caractères du sexe opposé.* — D'après ses expériences sur la féminisation, STEINACH a affirmé que l'ovaire,

à côté de son action stimulante sur les caractères sexuels homologues, exerçait une action empêchante sur le développement des caractères du sexe opposé.

Le pénis, les vésicules séminales et la prostate des mâles féminisés s'atrophieraient.

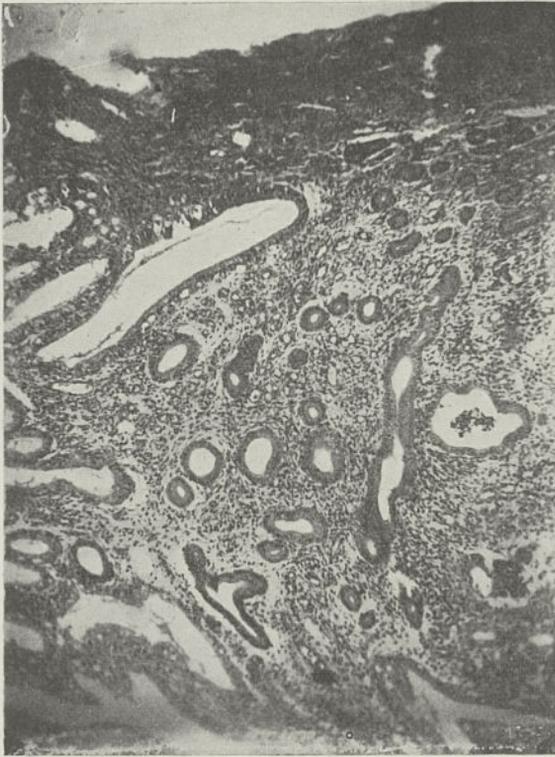


Fig. 109. — Utérus de cobaye castré et greffé depuis 6 mois. Dilatation et fort développement glandulaire ; leucocytes et épithéliums desquamés dans une cavité glandulaire. Microph.

Je n'ai jamais pu observer ce phénomène. Le développement de ces organes, inférieur à ceux des témoins, n'est pas dû à une influence ralentissante de la glande féminine, mais à l'absence de l'action du testicule.

Leur atrophie n'est pas plus remarquable que celle des animaux simplement castrés.

D'ailleurs, nous verrons tout à l'heure que les hermaphrodites,

tout en étant porteurs d'ovaires, conservent leurs caractères sexuels masculins.

e) *Action sur l'utérus et les trompes simultanément greffés.*

— L'étude de l'utérus et des trompes simultanément greffées présente un haut intérêt, en rapport avec plusieurs problèmes de la physiologie ovarienne. En transportant sur un terrain neutralisé, non seulement la glande endocrine, mais aussi ses réactifs hormonaux, il était possible de contrôler les résultats obtenus sur la femelle, en supprimant toute action du soma féminin.

L'expérience se réalise de cette façon dans les conditions les plus favorables pour isoler l'action propre de l'ovaire, d'autant plus que l'utérus et les trompes sont alors dépourvus de ces

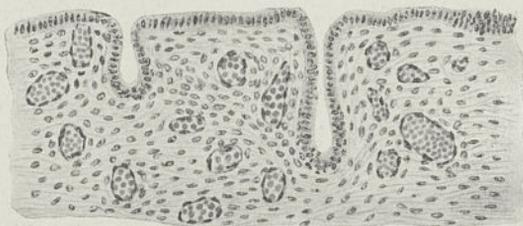


Fig. 110. — Utérus de cobaye castré et greffé depuis 5 mois. Muqueuse bien développée ; hyperhémie. Oc. 2, Ob. 5. Chambre Abbe-Zeiss.

connexions vasculo-nerveuses normales auxquelles certains auteurs ont attribué une grande importance.

Le soma masculin et le soma neutralisé ne sont pas des terrains favorables à la prise de ces deux organes. Une série d'expériences de greffes sous-cutanées ou intrapéritonéales d'utérus, soit sur le mâle, soit sur le châtré, ont donné un résultat négatif. Les greffons dégénèrent rapidement. Ils se réduisent alors à un petit nodule cicatriciel avec une forte infiltration de globules blancs et quelques débris glandulaires presque méconnaissables.

La greffe sur le mâle féminisé donne au contraire des résultats bien différents.

Le sort des deux greffons reste lié : si l'ovaire se résorbe, l'autre aussi dégénère ; si au contraire on obtient la prise du premier, le second peut non seulement se maintenir, mais subit une série de modifications très importantes jusqu'à une transformation en utérus à type gravidique. Dans la couche périphé-

rique, les fibres musculaires s'hypertrophient et deviennent adhérentes aux tissus environnants. Des vaisseaux sanguins se forment. L'infiltration leucocytaire n'est pas très abondante, et peut même manquer au bout de quelques mois.

En même temps, les glandes augmentent de nombre et de volume et présentent des phénomènes de sécrétion (fig. 131-132-136-137). Les cellules de leur épithélium croissent, et forment des bourgeons qui font saillie dans la cavité, déversant en elles des



Fig. 111. — Utérus de cobaye castré et greffé depuis 6 mois. Hémorragies et lacunes sanguines dans le stroma. Microph.

granulations. L'aspect de l'épithélium est différent dans les diverses glandes. Quelquefois cubique, d'autres fois cylindrique avec de gros noyaux ronds riches en chromatine et intensément colorables (fig. 138). En quelques endroits les glandes subissent une dilatation kystique (fig. 139-140) ; elles sont alors formées par une assise de cellules aplaties, entourées de tissu conjonctif. À l'intérieur on remarque une substance amorphe. Quelques cellules glandulaires présentent des mitoses.

Je ne pourrais pas dire si ces modifications utérines sont cycliques, comme chez la femelle, mais c'est très probable.

Mon observation la plus longue a duré 6 mois. A ce moment, l'utérus était dans un état de conservation si parfaite que rien ne pouvait faire prévoir une résorption prochaine.

Il faut tout de même dire que la prise n'est pas si constante que celle de l'ovaire ; en tout cas, il est toujours mieux de faire la greffe sur un animal présentant déjà tous les signes de la féminisation, de façon que l'organe puisse recevoir tout de suite les stimulations nécessaires à son développement.

La greffe des trompes a été faite en même temps que la greffe ovarienne, et de préférence dans les organes (rate). L'épithélium tubaire a été trouvé parfaitement conservé après plus de 5 mois. La trompe avait conservé son aspect et sa disposition normale :



Fig. 112. — Utérus de cobaye castré et greffé depuis 8 mois. Transformation muqueuse et altération des cellules épithéliales de la couche superficielle avant la desquamation. Oc. 8 comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

la cavité vide, les cellules hautes avec de longs cils, les noyaux intensément colorables (fig. 141).

Ces résultats justifient l'essai de créer un hermaphrodisme complet par la greffe simultanée de la glande féminine et du tractus génital. S'il était possible de réaliser cette implantation de façon à reproduire les conditions normales, c'est-à-dire en faisant communiquer la cavité utérine à l'extérieur, et en la laissant en rapport avec les ovaires, il ne serait pas absurde de songer à obtenir la fécondation du mâle.

Cette tentative mérite d'attirer l'attention des chercheurs. Des essais répétés de fécondation artificielle pourraient peut-être atteindre ce but.

3. — HERMAPHRODISME EXPÉRIMENTAL

L'étude de l'hermaphrodisme (1) peut à première vue sembler déplacée ici dans une étude sur la greffe ovarienne et sur l'ovaire. Mais au contraire il est impossible de s'en passer, non seulement parce que c'est surtout par la greffe ovarienne qu'on arrive à

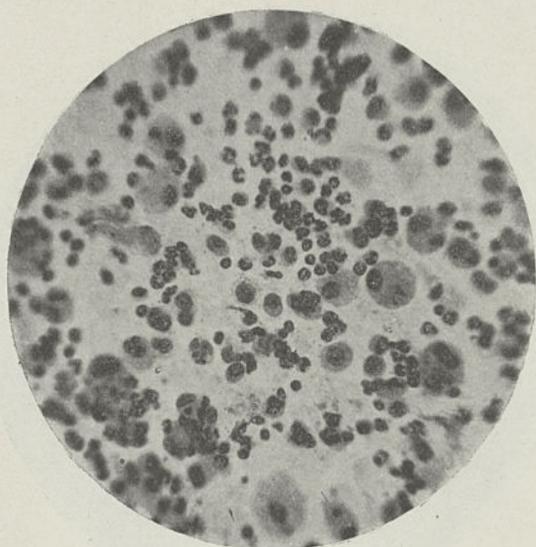


Fig. 113. — Frottis vaginal d'après la méthode de STOCKARD et PAPANICOLAU, chez un cobaye castré depuis 3 mois. Production artificielle d'une desquamation épithéliale et d'une exsudation. Microph.

déterminer un hermaphrodisme expérimental, mais aussi parce que les plus importants problèmes de physiologie sexuelle lui sont liés.

(1) Certains auteurs (LIPSCHUTZ) ont adopté le mot d'intersexualité, qui a été introduit par GOLDSCHMIDT (1918) pour désigner l'hermaphrodisme, l'homosexualité et d'autres états sexuels anormaux. Je crois que ce terme doit être abandonné. La conception de sexualité est une conception générale et abstraite, qui comprend les qualités des deux sexes dans leur ensemble. Il n'existe pas deux sexualités ; il n'est donc pas possible d'ajouter le préfixe inter qui implique nécessairement une pluralité d'objets. Le mot bisexualité est entré dans l'usage, mais il n'est pas correct non plus.

L'hermaphrodisme peut être défini : la présence chez le même individu des caractères des deux sexes.

Nous verrons par la suite comment ces caractères peuvent être plus ou moins nombreux et importants, et comment, d'après certains auteurs, on peut passer graduellement d'un état d'hermaphrodisme somatique à un simple hermaphrodisme psychique, et comment le passage de celui-ci à l'homosexualité est tout à fait insensible.



Fig. 114. — Vagin de cobaye castré et greffé depuis 3 mois. Transformation muqueuse des cellules vaginales ; desquamation épithéliale ; nids leucocytaires ; cellules dans la cavité. Microph.

C'est pourquoi des distinctions différentes dans l'hermaphrodisme sont justifiées et nécessaires à la clarté de l'étude.

a) *Modalités de production de l'hermaphrodisme expérimental.*

Les premiers à résoudre expérimentalement le problème de l'hermaphrodisme ont été STEINACH et SAND, qui en travaillant séparément sont arrivés presque en même temps aux mêmes résultats.

Ils ont observé qu'avec la greffe simultanée d'un ovaire et d'un testicule sur un individu châtré, il était possible d'obtenir,

quoique avec un faible pourcentage, la prise des deux glandes et leur action hormonique en sens masculin et féminin. Et Sand est arrivé aux mêmes résultats avec la greffe intratesticulaire.

Ces résultats ont été tout de suite confirmés par d'autres chercheurs (MOORE, LIPSCHÜTZ, avec KRAUSE et VOSS, etc.).

La greffe simultanée ne réussit qu'exceptionnellement, et le plus fréquemment lorsqu'elle est faite sur un organisme jeune. Sa durée est toujours très limitée.

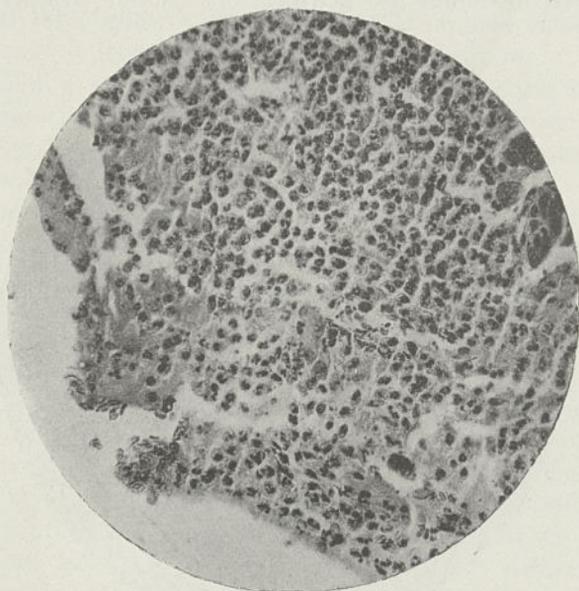


Fig. 115. — Les éléments libres dans la cavité vaginale de la préparation précédente observés à grossissement plus fort ; épithéliums et leucocytes. Microph.

La méthode de Lipschütz, récemment proposée (greffe intrarénale et lésions variées du testicule), a d'autant plus de chances de réussite que les lésions testiculaires sont plus étendues. Elle ne réussit jamais avec la conservation des deux testicules (1), tandis que le pourcentage des cas positifs est très élevé lorsqu'on en enlève entièrement un et surtout si on produit en même temps une lésion de l'autre.

(1) V. Chap. VII. Tout ce que je dis se rapporte aux mammifères, chez les oiseaux au contraire cette condition est réalisable (PÉZARD, etc.).

La quantité de glande conservée est souvent suffisante pour maintenir les caractères du mâle, mais on a une féminisation plutôt qu'un vrai hermaphrodisme. On arrive aux mêmes résultats par le cryptorchisme expérimental. Dans mes essais, j'ai suivi la méthode de Sand, déjà décrite ailleurs.

Les opérations ont porté sur quelques animaux jeunes, mais surtout sur de gros mâles adultes (cobayes 600-700 gr.). Ces derniers se sont montrés également propres à la prise de l'ovaire et ont présenté toutes les modifications caractéristiques de l'her-



Fig. 116. — Glande mammaire de cobaye femelle castré et greffé depuis 3 mois. Transformation gravidique. Microph.

maphrodisme. Au contraire, les essais sur les chiens et les lapins ont toujours échoué. Par les différentes modalités d'expériences déjà indiquées, j'ai obtenu les résultats suivants :

1. Greffes dans les différents organes et tissus en laissant les deux testicules en place : résultats négatifs.
2. Greffes dans les sièges les plus divers en enlevant un testicule : résultat négatif.
3. Greffe dans un testicule en laissant l'autre en place : résultats positifs exceptionnels.

4. Greffes dans les deux testicules : environ 1 résultat sur 4.
5. Greffe dans un testicule avec enlèvement de l'autre : environ 1 résultat sur 2.
6. Greffes dans un seul testicule (avec ou sans enlèvement de l'autre), ou dans les deux, et dans les différents organes et tissus. Pourcentage de prise comme dans les cas précédents ; en général résorption des greffons extra-testiculaires.

Les greffes hétéro-plastiques ont toujours échoué.

Un problème intéressant, qui se présente d'abord et qui est soulevé par les résultats ci-exposés, c'est le rapport entre l'ovaire et le testicule et leur action hormonique réciproque.

La question a été soumise par moi à de nombreuses investigations analogues à celles que Lipschütz vient de publier.

Cet auteur donne une grande importance aux rapports quantitatifs entre les deux organes.

En augmentant la masse ovarienne par rapport à celle du testicule, il a obtenu des variations du temps de latence, qui devient d'autant plus petit que la première augmente. Un quart d'ovaire est déjà suffisant pour une féminisation complète. A son tour, l'action hormonique d'un fragment de testicule n'est pas inhibé par la présence de deux ovaires.

Dans mes expériences, j'ai eu occasion de m'apercevoir des grandes variétés du temps de latence. Quelquefois, l'action hormonique de l'ovaire se révèle après 25-30 jours, en d'autres cas au contraire seulement après un délai de plusieurs mois.

Pour la production de l'hermaphrodisme, comme pour la féminisation, une quantité minima d'ovaire est suffisante pour déterminer les phénomènes à leur degré maximum ; lorsque ceux-ci se manifestent on est surtout frappé par la soudaineté de leur apparition. Le développement mammaire, une fois commencé, procède d'habitude avec une grande rapidité.

Dans la grande majorité des cas, ces modifications sont plus précoces si l'on augmente la masse ovarienne (en laissant intacte celle du testicule). La diminution de la masse testiculaire au contraire, sans augmentation de la masse ovarienne, n'exerce aucune influence accélérative sur l'apparition du phénomène, tout en ayant une action bien nette sur la facilité de la prise.

Les deux phénomènes sont complètement distincts et il ne faut pas seulement considérer leur rapport réciproque de masse, mais aussi le volume absolu de chacun d'eux.

Je dois même dire que ce rapport n'a pas une grande valeur

considérée isolément. En réalité, le minimum ovarien capable d'action hormonique et le minimum de testicule permettant la prise de la greffe ovarienne, ne semblent pas varier l'un par rapport de l'autre, c'est-à-dire que par exemple un quart d'ovaire donne la féminisation en présence d'un seul testicule, tandis qu'en



Fig 117. — Cobaye femelle castré et greffé depuis 5 mois et 18 jours. Apparition d'un mamelon accessoire.



Fig. 118. — Cobaye mâle castré et greffé depuis 4 mois et demi. Apparition d'un mamelon accessoire.

présence de deux glandes masculines son effet est nul ; en augmentant la masse ovarienne par rapport aux deux testicules, le résultat ne varie pas ; la greffe d'un ovaire entier, ou même de deux ovaires, échouera de même.

Le rapport entre les deux présente au contraire une importance pour la durée du temps de latence ; mais le fait n'est pas constant,

et souvent les causes de ces modifications doivent être plutôt recherchées ailleurs (structure du greffon, etc.)

La notion du minimum testiculaire permettant la prise et l'action hormonique de l'ovaire est très importante. Malheureusement, étant donnée notre ignorance sur la valeur au point de vue sécrétion interne des différents éléments constitutifs du testicule, cette expression ne peut avoir une valeur concrète. C'est pourquoi la simple mensuration (poids, dimensions, etc.) est une méthode illusoire, d'autant plus que nous ne pouvons pas établir exactement la portée des lésions que nous causons par nos interventions.

Pour la même raison, on ne peut indiquer avec une précision plus grande le minimum ovarien. Dire $1/2$, $1/3$, $1/4$ n'est pas suffisant, ce n'est pas la masse totale qui présente un intérêt, mais ce sont les éléments actifs, variables selon la constitution de la partie considérée.

Nous reviendrons plus amplement sur la question en traitant de l'antagonisme des glandes sexuelles (Chapitre VII).

b) Modifications somatiques dans l'hermaphrodisme expérimental.

La greffe ovarienne dans le testicule détermine dans l'organisme mâle des modifications analogues à celles que nous avons vu se produire sur l'animal châtré.

c) Modifications mammaires.

Le phénomène le plus apparent est encore ici le développement de la glande mammaire et des mamelons (fig. 142-143-144-145-146) et la production d'une sécrétion lactée. Tout ce que nous avons dit à ce propos dans le paragraphe précédent peut être répété. L'époque de son apparition est très variable (entre 20-25 jours et 5-6 mois), ainsi que la durée, laquelle ne dépasse jamais (je n'ai pas essayé l'allaitement) 8 à 10 jours. Elle se produit d'habitude d'une façon soudaine et ne semble pas être un phénomène dépendant directement de l'hypertrophie mammaire.

J'ai eu en effet des hermaphrodites qui, tout en ayant une forte hypertrophie de la mamelle, n'ont jamais présenté aucune sécrétion pendant le temps de leur observation (7 mois). Probablement cette forme d'activité glandulaire se serait manifestée plus tard si l'observation avait duré plus longtemps, du moins nous sommes autorisés à l'admettre d'après les résultats de la féminisation. Quelquefois on n'obtient pas une véritable sécrétion

lactée, mais seulement quelques gouttes séreuses, colostrales, durant quelques jours.

A son tour, la sécrétion lactée apparaît par périodes irrégulières séparées par des arrêts.

Comme dans la féminisation, on trouve quelquefois des mamelons accessoires (fig. 143).

En résumé, les phénomènes mammaires sont les mêmes que dans la féminisation, la présence du testicule ne semble les influencer en aucune façon.

d) *Action générale sur le développement.*

Il n'existe pas à ce propos d'opinions précises. Dans mes observations, je n'ai pas réussi à déceler de différence entre les hermaphrodites et les mâles normaux témoins.

Le poids et la taille sont les mêmes ; le développement des os et de la tête ne se fait pas suivant le type féminin.

Le développement de l'organisme maintient son caractère masculin ; c'est le testicule qui continue à le régler, tandis que l'ovaire n'y semble prendre aucune part.

De même, on n'a pas de dépôts anormaux de graisse.

e) *Caractères sexuels masculins.* — Tous les caractères sexuels masculins atteignent leur complet développement. Le pénis, la prostate, les vésicules séminales sont parfaitement développés. Le liquide vésiculaire est normalement coagulable (LIPSCHÜTZ) par le suc prostatique.

L'enlèvement du testicule produit leur régression, et l'apparition des caractères du châtré.

f) *Instinct sexuel.* — SAND qui s'est occupé particulièrement de la question, a attiré l'attention sur la bisexualité de ces hermaphrodites expérimentaux. Cet instinct sexuel dans le sens masculin et féminin ne se maintient pas d'habitude très longtemps. Quelquefois, le caractère femelle prédomine aux périodes de développement maxima des caractères féminins (mamelles). En général, le caractère mâle finit par prévaloir.

Surtout chez les animaux opérés vers la fin de la puberté, l'instinct féminin n'apparaît que comme un phénomène transitoire.

D'ailleurs, les deux types sont très instables, et en l'espace de quelques heures l'animal passe de l'un à l'autre. De cette façon, un hermaphrodite placé près d'un mâle se laisse poursuivre et couvrir ; mais si tout de suite après on le met avec une femelle, il la poursuit et la couvre à son tour (SAND).

De même, deux hermaphrodites peuvent présenter l'un vis-à-vis de l'autre les réactions du sexe opposé ; et le plus féminin se laisse couvrir par l'autre.

L'interprétation de ces phénomènes est à mon avis très incertaine.

Au cours de mes recherches, j'ai eu l'occasion de faire des observations qui me laissent assez perplexes.

L'instinct sexuel de ces animaux est très difficile à suivre, même en conditions normales. Mes hermaphrodites ont toujours

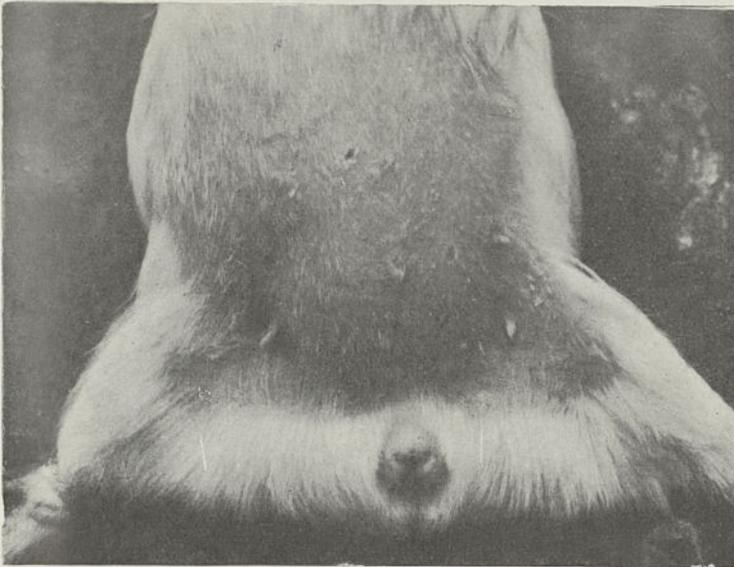


Fig. 119. — Cobaye femelle castré et greffé depuis 3 mois. Apparition d'un mamelon accessoire. Fort développement des mamelons normaux.

montré des aptitudes masculines très nettes ; ils présentaient non seulement un instinct masculin, mais aussi le pouvoir de fécondation. Au contraire, je n'ai jamais observé un instinct féminin. A ce propos, je rappelle que la plupart de mes opérés étaient des animaux adultes déjà très développés.

D'un autre côté, j'ai plusieurs fois vu des animaux castrés avec une attitude passive analogue à ce que Sand a décrit comme instinct féminin.

La castration est déjà suffisante pour changer le caractère. De combatifs et ardents, les castrés deviennent faibles et craintifs ;

la facilité avec laquelle ils se laissent couvrir c'est la conséquence logique de cet état de passivité et de faiblesse. En d'autres mots, la perte des attributs masculins et l'état d'indifférence sexuelle qui en dérive suffisent à expliquer leur soumission.

Quant à l'attitude des mâles vis-à-vis d'eux, elle nous démontre que l'excitation sexuelle peut se réveiller indépendamment de la présence des organes féminins. Les mâles cherchent du reste à couvrir les femelles qui ne sont pas en rut et ont le vagin fermé, et même les mâles castrés.

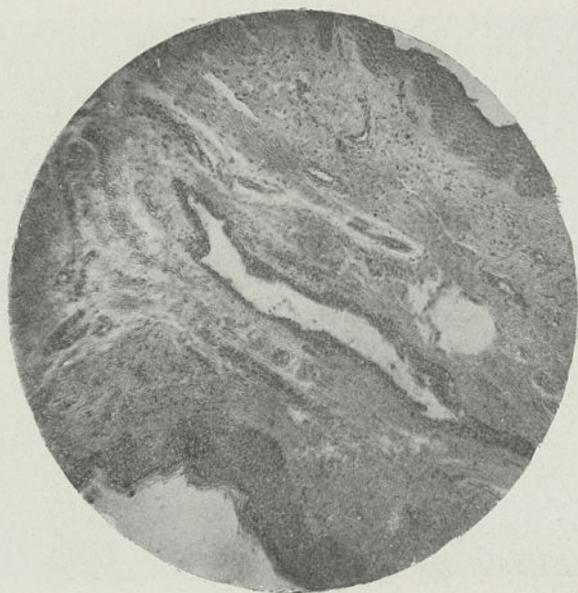


Fig. 120. — Coupe histologique du mamelon accessoire de la figure précédente. Canal galactophore central. Microph.

Cela nous porte à infirmer complètement la valeur des observations sur l'instinct des animaux féminisés. Leur état de châtrés est suffisant à provoquer tous ces phénomènes qui n'ont pas été d'ailleurs observés d'une façon constante.

De plus, il ne faut pas méconnaître les grandes variations individuelles. Récemment, CALVIN STONE a présenté deux rats mâles qui se laissaient couvrir et présentaient l'attitude caractéristique de la femelle en rut. ANCEL et VIRITEMBERGER ont démontré que le coït peut avoir lieu dans des cas où les ovaires ne sont pas

développés ; des lapines en état de repos sexuel peuvent s'accoupler.

Il ne faut pas oublier encore que la greffe intratesticulaire est un traumatisme pour la glande sexuelle du mâle, que l'instinct féminin est transitoire, et se présente justement à la période où ces altérations sont plus récentes et surtout chez les animaux prépubères. Chez les adultes, la prédominance du sexe masculin est toujours très nette.

D'ailleurs, l'instinct sexuel des mâles, surtout prépubères ou



Fig. 125 — Le même à grossissement plus fort. Le canal galactophore est revêtu par un épithélium pluristratifié. Microph.

à la puberté, n'est pas assez connu pour pouvoir exclure les tendances bisexuelles.

Par ces réserves je ne veux pas nier que la glande génitale féminine exerce une influence sur l'instinct sexuel, mais seulement affirmer que les observations sur les cobayes ne sont pas suffisantes pour en donner la démonstration expérimentale.

Ces mêmes raisons sont valables pour l'interprétation des résultats obtenus sur la femelle. Il est certain que les animaux greffés se comportent vis-à-vis du mâle comme des femelles normales, et se laissent poursuivre et couvrir, mais il est impossible d'affirmer si cela est la conséquence de l'action de la greffe.

4. — DIFFÉRENCES SEXUELLES DANS LA RÉACTION DU SOMA

Les recherches de STEINACH semblaient avoir démontré que la réaction du mâle châtré à la greffe ovarienne a lieu d'une façon tout à fait particulière et qu'entre la réaction du mâle et de la femelle il existe des différences absolues.

Le terme qu'il a employé, « hyperféminisation », exprime

cette idée. J'ai déjà démontré que ce terme est impropre et doit être refusé. Les modifications somatiques du mâle ne dépassent pas celles qui ont lieu chez la femelle dans des conditions physiologiques déterminées. D'ailleurs, la permanence d'un état puerpéral ou gravidique des organes sexuelles réceptives, est la conséquence d'un dysovarisme, c'est-à-dire d'un trouble endocrinien non seulement quantitatif, mais en même temps qualitatif. En effet, cette « hyperféminisation » ne peut pas être considérée comme dépendante d'une sécrétion ovarienne augmentée en totalité, mais comme la conséquence d'un rapport endocrinien modifié des parties différentes qui constituent l'ovaire.



Fig. 122. — Cobaye mâle normal
Mamelons atrophiques.

En deuxième lieu, les recherches que je viens d'exposer ont démontré que chez la femelle on observe aussi des phénomènes hyperactivité ovarienne parfaitement analogues, quoique non identiques, à ceux qui ont lieu chez le mâle.

Récemment, LIPSCHÜTZ, après avoir contrôlé mes recherches sur les modifications des glandes mammaires, a abandonné la

distinction qu'il avait adoptée d'hyperféminisation pour le mâle et de féminisation pour la femelle, et a admis que chez cette dernière aussi on trouve une accentuation des caractères sexuels secondaires. A la différence de moi, il n'a pas observé l'apparition des mamelons accessoires ni les modifications de l'utérus à type gravidique. La caractéristique principale des réactions somatiques du mâle et de la femelle est celle d'avoir lieu d'après le type normal de l'action endocrine de l'ovaire, mais avec une tendance à l'accentuation maxima (chap. X), plus grossièrement évidente chez le mâle, mais démontrable aussi chez la femelle.

Aucune réaction spéciale, différente de celles physiologiques, n'a lieu ni chez l'une ni chez l'autre, mais il se produit une modification des rapports normaux entre soma et gonades.

Chez l'animal normal, il existe un rythme sexuel qui a lieu d'une façon constante et durant lequel des états physiologiques particuliers et subséquents peuvent avoir lieu, tels que la grossesse et la puerpéralité, mais toujours liés à une cause déterminante : la grossesse et l'accouchement. Cette dépendance absolue et constante en conditions normale, n'existe pas pour le soma neutralisé et greffé, soit-il originellement masculin ou féminin.

La stimulation qui dans le premier cas était originellement extérieure, liée à la présence du germe masculin fécondant,

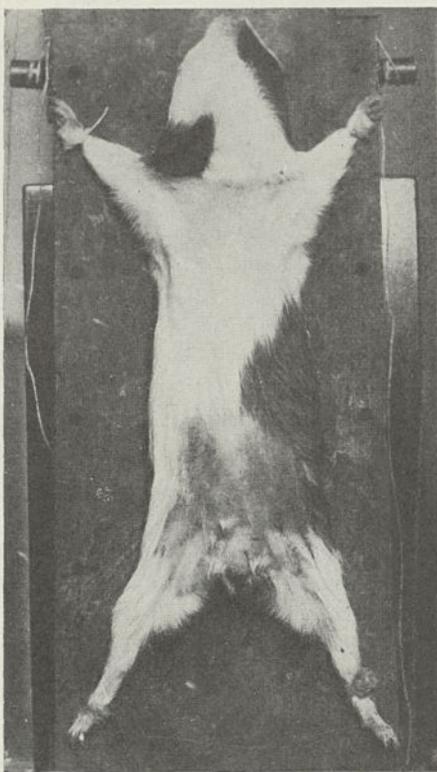


Fig. 123. — Cobaye mâle castré depuis 5 mois et 20 jours. La castration seule n'influence nullement le développement mammaire.

devient autochtone. Les modifications cycliques qui étaient un épisode transitoire et limité, acquièrent avec la greffe un caractère permanent et progressif et ont en elles-mêmes, lorsqu'elles ont commencé, une libre possibilité d'évolution. Rien de nouveau n'est créé par la greffe, mais alors qu'en conditions normales ce développement maximum n'est atteint qu'à des moments



Fig. 124. — Cobaye mâle castré et greffé (sous la peau) depuis 44 jours. Développement des mamelons.

déterminé, le soma neutralisé peut rester d'une façon durable en état de réactibilité accentuée.

Entre le mâle et la femelle, il n'existe pas des différences essentielles mais seulement des différences de degré. Si la réaction du mâle est plus soudaine et plus brusque, la ligne du diagramme de l'accroissement mammaire est plus rapide ; chez la femelle, les modifications vaginales ont une soudaineté pareille. De même, le rythme irrégulier avec lequel a lieu la sécrétion lactée chez le mâle est, au fond, analogue au rythme irrégulier avec lequel se présentent les modifications sexuelles de la femelle greffée. Et la même accentuation

des caractères secondaires reste chez l'une et l'autre pendant les pauses. Les deux réactions sont donc analogues sans être identiques (sécrétion lactée chez le mâle) et les pouvoirs régulateurs somatiques sont plus forts chez la femelle tout en étant troublés (chap. VII).

LIPSCHÜTZ a interprété les modifications du mâle comme le

signe d'un rut prolongé et les a mises en rapport avec la présence des gros follicules kystiques.

Moi aussi j'ai observé (chap. V) que les greffons prélevés au moment de la sécrétion lactée présentaient des gros follicules éclatés et pleins de sang sans aucune tendance à l'évolution lutéinique, et que ces follicules n'étaient jamais présents lorsque le prélèvement était fait en dehors de la période sécrétive. Peut-être cette évolution particulière (laquelle n'a pas lieu chez la femelle parce que à l'éclatement du follicule suit la transformation lutéinique) stimule la sécrétion lactée. Je crois tout de même que le fait le plus important dans cette fonctionnalité différente, est constitué par le corps jaune, qui est très rarement présent chez les mâles et ne manque presque jamais chez les femelles. Non seulement il semble exercer (au moins à certains stades évolutifs) une action contraire à la lactation (chap. X), mais très probablement il a une influence régulatrice très nette sur le développement des follicules qui conditionnent à la fois les modifications mammaires.

En tout cas, quoi qu'elle soit la base anatomique du phénomène, elle ne reste tout de même qu'un côté du problème dont la raison biologique doit être cherchée dans la sensibilité du soma et dans son action sur le greffon.

Les conditions métaboliques et endocriniennes ne sont pas parfaitement identiques chez le mâle et la femelle castrés ; les différences dans l'évolution des greffons sont justement dues aux différentes influences qui agissent chez les deux hôtes.



Fig. 125. — Cobaye mâle castré et greffé (sous la peau) depuis 4 mois et 20 jours. Développement des mamelons.

De même en variant les conditions d'équilibre endocrinien et de régulation hormonale, l'action même du greffon varie, car l'ambiance humorale où il déverse sa sécrétion est différente, et des interrégulations, des neutralisations, ou des inhibitions peuvent avoir lieu.

Lipschütz n'a pas exactement interprété ma pensée et, à mon avis, il a trop négligé ce côté du problème.

Lorsque je parle de sensibilité du soma, je n'entends pas parler des propriétés spéciales du germe mammaire, mais de la réaction générale de tout l'organisme.

Entre la forme neutre masculine et féminine il n'existe pas seulement des différences grossières anatomiques (organes génitaux), mais des différences biologiques plus intimes qui ne sont pas complètement modifiables, lesquelles distinguent encore les deux sexes même en absence des gonades. Masculinité et féminité ne peuvent pas être considérées comme des simples attributs accidentels liés transitoirement à la présence de la glande sexuelle correspondante. Il n'y a pas seulement des caractères somatiques irréversibles, mais aussi des propriétés générales de l'organisme peu étudiées qui ne peuvent pas être complètement éliminées, lesquelles distinguent encore les deux sexes, même en absence des gonades.

Les différences évolutives des greffons chez les deux sexes, les variations du temps de latence et d'action physiologique, de même que certaines différences dans les conditions de prise (influence de l'utérus chez la femelle, etc.) nous en donnent la démonstration la meilleure.

CHAPITRE VII

ACTION DU RECEVEUR SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DE LA GREFFE ET SES LOIS

Dans l'étude biologique de la greffe, il ne faut jamais oublier que si, comme nous l'avons vu tout à l'heure, l'ovaire exerce une influence très nette et caractéristique sur le receveur, celui-ci exerce de son côté sur le greffon une action également importante, quoique moins connue et plus difficile à apprécier.

Le système soma-gonades importe deux facteurs distingués intimement et réciproquement liés, qui doivent être étudiés non seulement séparément, mais aussi dans leurs relations.

La question, quoique très importante, n'a été jusqu'ici qu'effleurée dans quelques-uns de ses aspects. Jusqu'ici, l'attention des chercheurs a porté sur la technique et sur la modification de certains de ces détails. Je crois que dorénavant une nouvelle orientation sera nécessaire, et que ce sera de l'étude de l'influence du soma sur le greffon qu'il faudra attendre un progrès sensible, et la résolution des inconnues que nous rencontrons à tous les pas.

Le premier qui a arrêté son attention sur ce problème biologique a été Foà, qui a démontré qu'en greffant des ovaires embryonnaires sur des individus adultes ces ovaires mûrissent avec une rapidité bien plus grande, et qu'au bout de quelques semaines ils atteignent le degré de développement de l'organisme du receveur, ce qui a été confirmé ensuite par LONG et EVANS. Voilà donc une première action du soma sur le greffon. Mais le même phénomène se produit-il aussi chez les adultes, et peut-il avoir une signification biologique générale ?

En parlant de la prise de la greffe, j'ai rappelé que, d'après mes recherches, les différents états fonctionnels du receveur ne sem-

blaient modifier d'aucune façon le pourcentage des réussites ; de même j'ai toujours remarqué qu'en greffant des ovaires d'animaux en gestation ou en lactation, non seulement les phénomènes utérins et mammaires de cet état n'apparaissaient pas, mais encore la période de latence n'était pas abrégée, et les modifications du tractus génital et des mamelles n'étaient pas plus accentuées que d'habitude.

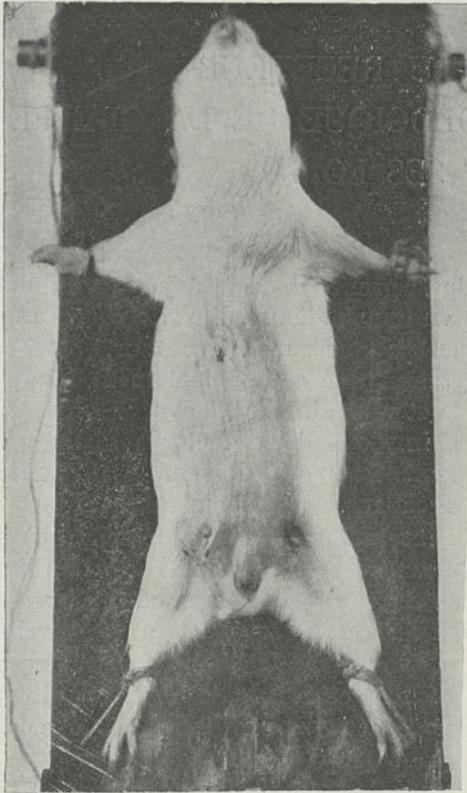


Fig. 126. — Cobaye mâle castré et greffé dans le foie (5 mois et demi). Développement des mamelons.

Ce n'est donc pas une modification somatique qui rétablit l'équilibre entre les deux états fonctionnels, mais au contraire c'est l'ovaire qui s'adapte aux conditions de l'hôte, ou au moins est inhibé dans une action hormonique irrégulière.

Nous pouvons donc affirmer que *dans certains cas le soma du receveur exerce une influence sur l'ovaire greffé, de façon à établir une harmonie entre son état physiologique et celui de l'organe implanté, et tend à empêcher ou à limiter une action hormonique capable de troubler brusquement son équilibre.* (C'est un aspect de ce que nous appellerons plus loin la loi du seuil de saturation hormonique.)

Le phénomène est en réalité bien plus complexe que ce qui peut apparaître à un examen superficiel, et cette loi non seulement est assez variable, *mais ne semble pas toujours vérifiable.*

Je ne veux pas apporter contre elle les résultats négatifs que j'ai obtenus en greffant des ovaires en différentes conditions physiologiques sur des femelles pleines qui étaient en même temps

châtrees, parce que les avortements qui suivaient l'opération devaient être imputés à l'intervention même, et non au manque d'une sécrétion ovarienne appropriée à la gestation. Mais il y a d'autres cas dont l'interprétation est difficile. Si dans les greffes homosexuelles sur des animaux adultes, il y a d'abord une tendance à un état d'équilibre fonctionnel somato-ovarienne par action du soma sur le greffon, dans une seconde période c'est le soma qui s'adapte à l'état fonctionnel de ce dernier et subit toutes



Fig. 127. — Glande mammaire de cobaye mâle castré et greffé depuis trois mois et demi. Transformation gravidique. Oc. 3. Ob. 6. Chambre Abbe-Zeiss.

les modifications que nous avons indiquées dans le chapitre précédent.

D'ailleurs, dans les greffes sur les animaux vieux, c'est seulement le second phénomène qui se vérifie ; et les échecs doivent être probablement dûs en grande partie à ce que le soma, trop vieux et incapable de réagir à l'action hormonique, influence de son côté le greffon, et empêche sa prise. Il faut encore observer que les résultats obtenus par les greffes homosexuelles ne peuvent pas être généralisées aux greffes hétérosexuelles. Le mécanisme régulateur semble être plus parfait chez les femelles que chez les mâles. L'influence du greffon s'exerce sur les premières d'une façon plus graduelle et plus régulière et ne se soustrait pas complètement à un certain contrôle général de l'organisme. Les

modifications à type gravidique de l'utérus ne sont en dernière analyse qu'une accentuation des phénomènes oestriens, et le développement mammaire est assez modéré ; chez les mâles, au contraire, l'action du greffon apparaît tout à coup d'une façon brusque, sans graduation apparente.

Nous venons de voir que l'évolution des greffons ne présente pas sur les mâles et sur les femelles de différences tellement importantes justifiant d'une façon absolument satisfaisante et complète cette différence d'action physiologique. Il est vrai qu'il



Fig. 128. — Glande mammaire en sécrétion 6 mois après la greffe ovarienne dans le foie d'un cobaye mâle castré. Oc. 3, Ob. $1/12$ imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

ne s'agit que d'une différence quantitative, et non d'une différence essentielle ; et il est vrai qu'histologiquement nous avons pu décèler dans les deux cas une différence quantitative entre les phénomènes évolutifs des follicules et les phénomènes d'atrésie, mais il est de même vrai qu'il y a des cas dans lesquels les phénomènes atrétiques sont également accentués dans les greffes homosexuelles que dans celles hétérosexuelles, tout en étant différentes les modifications physiologiques.

Il faut donc admettre les deux faits : c'est-à-dire qu'il existe une différence dans l'influence du soma masculin et du soma féminin sur l'évolution histologique du greffon ; et que la réac-

tion des deux somas à une stimulation hormonique probablement identique est différente.

Nous savons d'un autre côté que la résistance du soma féminin n'est pas absolue, et que les modifications produites sur les mâles par les greffes sont déterminées également chez la femelle par certaines conditions physiologiques (grossesse, état puerpéral).

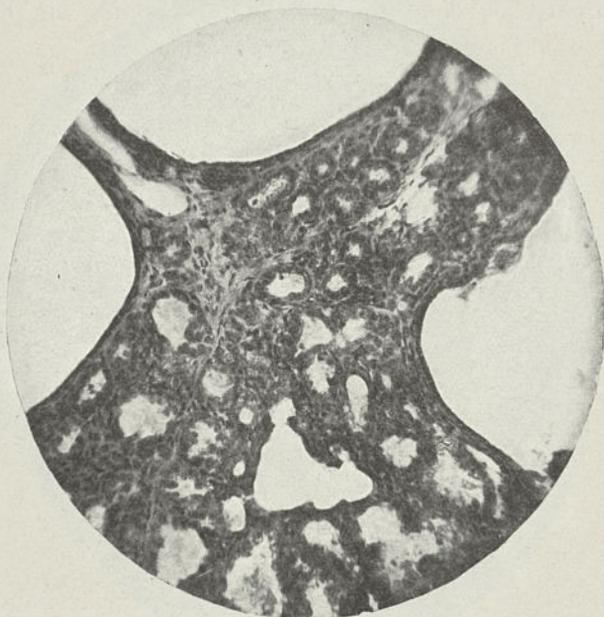


Fig. 129. — Glande mammaire de cobaye mâle castré et greffé depuis 8 mois. Développement des acini. Enorme dilatation des canaux galactophores. Microph.

La conclusion logique qui en découle, c'est que le soma féminin exerce une action régulatrice sur l'action endocrine de l'ovaire greffé ; cette régulation n'est pas aussi parfaite que chez l'animal normal, probablement parce qu'elle n'arrive pas à influencer complètement les transformations du greffon, qui sont bien plus intenses que d'habitude.

Le soma hétérosexuel, au contraire, ne semble pas exercer une action aussi nette ; l'ovaire greffé sur le mâle castré ne paraît pas rencontrer d'obstacle à son développement ou d'inhibition à son action ; tout de même les énormes différences du temps de latence peuvent bien être en rapport avec les conditions parti-

culières du greffon (masse, structure, etc.), mais semblent aussi dépendre d'une action empêchante quelconque d'origine somatique.

Il faut encore rappeler qu'avec la greffe d'ovaires de femelles en lactation, je n'ai pas pu découvrir une accélération dans l'apparition des phénomènes mammaires et de la sécrétion lactée. Il serait maintenant intéressant d'étudier l'évolution des ovaires embryonnaires ou d'animaux très-jeunes greffés sur des mâles



Fig. 130. — Glande mammaire d'un cobaye mâle castré et greffé depuis 2 mois. Transformation puerpérale. Microph.

adultes, et voir si on a une maturation aussi rapide que sur les femelles.

L'étude des hermaphrodites expérimentaux nous permet de chercher si le soma masculin normal exerce une action quelconque sur le greffon, ce qui nous amène à aborder un autre problème, qui, à cause de sa grande importance, mérite d'être traité à part : le problème de l'antagonisme des glandes sexuelles.

L'existence d'une influence particulière du soma masculin sur la greffe ovarienne est indéniable, et nous l'avons déjà mise en évidence lorsque nous avons démontré qu'il est impossible de

faire prendre la glande sexuelle féminine sur un mâle normal sans certaines particularités de technique.

Le fort pourcentage de prise qu'on obtient au contraire sur le mâle châtré nous démontre que cette action empêchante est exercée par la glande sexuelle mâle, et que c'est dans sa présence

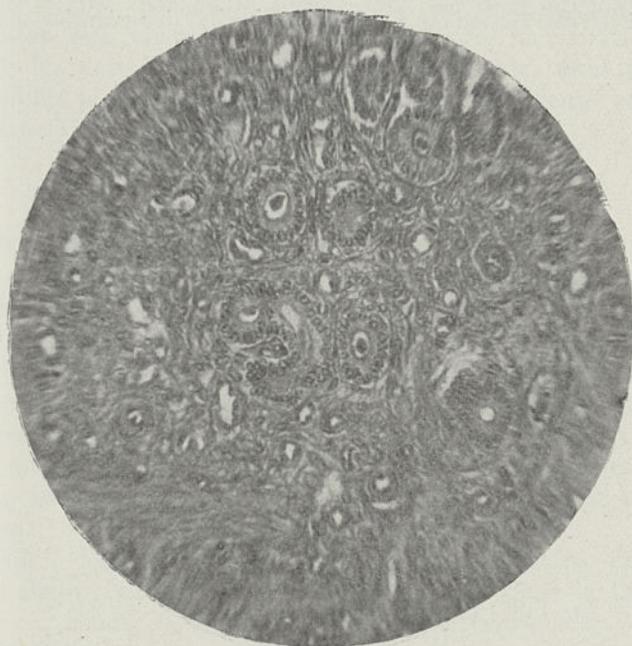


Fig. 131. — Utérus greffé chez un cobaye mâle féminisé. Glandes utérines parfaitement conservées et fortement développées 6 mois après la greffe. Microph.

qu'il faut chercher la cause de cette résistance du soma à la féminisation.

Mais avant de traiter ce problème, il est nécessaire que nous étudions de plus près les modalités d'action de la greffe.

1. — MODALITÉS D'ACTION DE LA GREFFE

C'est surtout le mérite de PÉZARD d'avoir attiré l'attention des chercheurs sur cette question importante par une série de recherches sur les oiseaux.

Ses expériences, continuées avec CARIDROIT et SAND, ont posé d'une façon très nette quelques-uns des plus intéressants problèmes biologiques relatifs à la greffe.

Les animaux employés, qui réagissent aux hormones sexuelles par des modifications constantes, facilement reconnaissables, et passibles d'une mensuration précise (crête, ergots, plumage), leur ont permis de suivre l'action endocrine des glandes sexuelles,

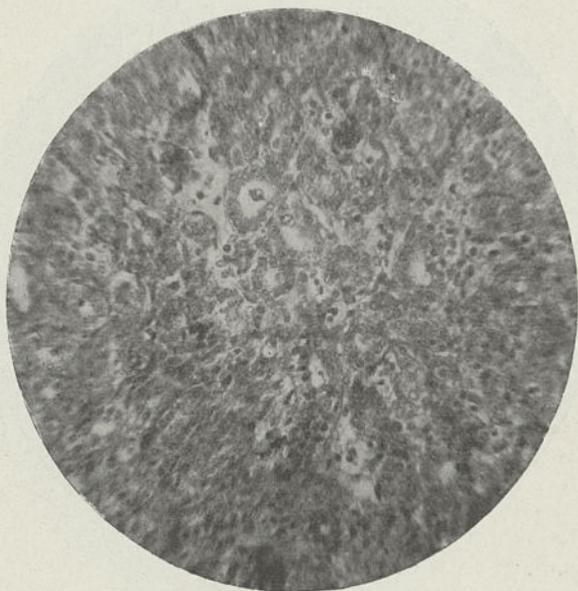


Fig. 132. — Un autre endroit de la même préparation. Microph.

et de tracer la courbe de son action, de façon à la pouvoir facilement analyser dans son ensemble et à chaque moment de sa manifestation.

Les lois numériques qui en sont dérivées ont apporté dans le champ biologique une précision remarquable, tandis que le rapport constant entre une disposition expérimentale déterminée et les résultats qu'elle produit ont permis de donner à certains phénomènes observés la valeur d'une règle générale.

Quel que soit le jugement définitif sur l'importance et l'exactitude des principes énoncés par ces auteurs, il est certain que, d'après leurs recherches, une infinité de problèmes très importants pour toute la physiologie sexuelle sont posés d'une façon scientifique, avec une terminologie bien nette et précise.

Malheureusement, pour les mammifères le problème n'est pas aussi simple que pour les oiseaux. Nos résultats expérimentaux ne sont pas aussi constants, et nous ne possédons pas des réactifs hormonaux si sensibles et si facilement accessibles à nos moyens d'investigation.

L'utérus serait un réactif excellent, mais sa position profonde ne nous permet pas de le suivre dans ses modifications, et les mamelons, tout en étant à la portée de notre mensuration, présentent des variations notables dans l'ensemble, mais toujours trop faibles pour être parfaitement suivies dans leurs variations successives.

2. — TEMPS DE LATENCE

Nous venons de voir que l'action physiologique de la greffe ne s'exerce pas immédiatement après l'implantation de l'ovaire, mais qu'il s'écoule toujours une certaine période entre l'opération et l'apparition des premiers résultats physiologiques.

On pourrait songer que dans cette période la greffe, tout en exerçant son action conservatrice sur les caractères sexuels, n'a pas encore une action stimulatrice, c'est-à-dire que son influence serait suffisante à combattre l'apparition des symptômes de castration, mais pas encore assez forte pour déterminer une progression.

En effet, d'après nos résultats sur les mammifères, nous arrivons à distinguer deux périodes différentes dans le temps de latence : période de silence hormonal, période d'activité hormonale latente.

Selon PÉZARD, pendant la période de latence l'action du greffon est nulle (côté négatif de la loi du tout ou rien), comme il le serait prouvé par la régression constante de la crête avec la même évolution que chez l'animal castré. Ensuite le greffon entre en action, ce qui est démontré par la reprise de croissance de la crête.

L'observation des mammifères complète ces résultats.

Examinons séparément les résultats que nous avons obtenus :

1. *Greffes sur des femelles jeunes.* — Temps de latence variable, mais d'habitude entre des limites peu étendues (20 jours, 1 mois et demi). Aucun symptôme de castration ; les caractères sexuels ne regressent pas d'une façon sensible. Reprise du développement avec accentuation maxima des caractères sexuels.

2. *Greffes sur des femelles adultes.* — Temps de latence variable entre les limites plus grandes (jusqu'à 2-3 mois). Régression

imperceptible des mamelles dans les premiers jours, puis période d'état. Tout à coup développement maximum.

3. *Greffes sur des mâles.* — Période de latence extrêmement variable, et développement maximum au bout de cette période.

Dans les trois cas, la courbe est de ce type (fig. 133) :

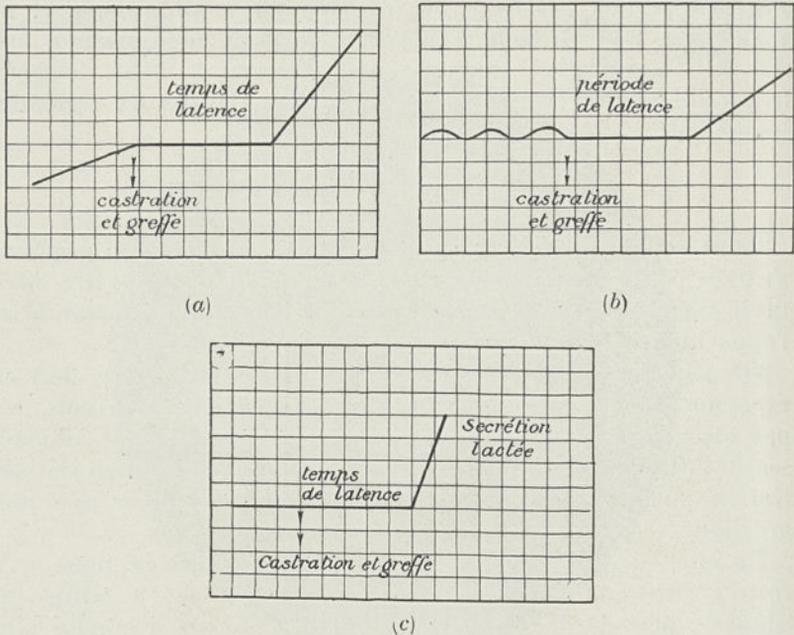


Fig. 133. — Courbe de développement des caractères sexuels chez le cobaye après la greffe (schématique) : a) femelle jeune ; b) femelle adulte ; c) mâle féminisé.

En les comparant à la courbe de croissance normale (fig 134) et à la courbe de la régression après castration (fig. 135), nous voyons qu'alors que chez l'animal normal la croissance est progressive et lente, et à l'état adulte on a des petites variations en correspondance à chaque période de rut, la croissance, après la greffe ou la régression après castration sont très brusques, rapides, et sans oscillations.

Dans l'état de latence, l'action du greffon est-elle vraiment nulle ou est-elle seulement latente ?

Plusieurs raisons militent en faveur de cette dernière hypothèse. Les courbes mammaires nous donnent quelques rensei-

gnements importants. Chez l'individu en développement greffé, aucune régression n'a lieu à cette période et chez l'animal adulte elle est petite et limitée aux premiers jours ; même si le temps de latence dure deux ou trois mois, nous n'avons jamais une régression comparable à celle du châtré. A un moment donné la régression mammaire s'arrête, un état d'équilibre est rejoint. Comme nous savons que chez le châtré au contraire cette courbe est rapidement décroissante, nous devons admettre que le greffon exerce déjà une action hormonale, qui contrebalance les effets de la castration. C'est la période que nous appelons d'action hormonale latente.

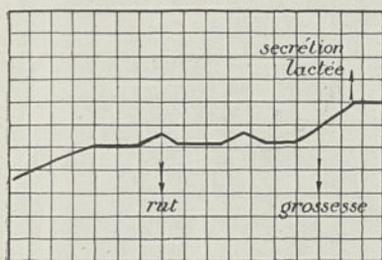


Fig. 134 — Courbe de développement chez la femelle normale (schématisée).

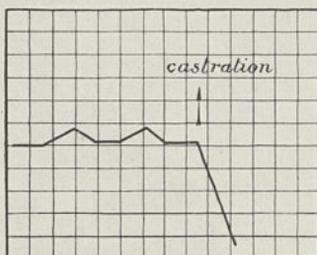


Fig. 135.
Courbe de castration.
(schématisée).

Mais examinons de plus près, dans ses éléments constitutifs, le temps de latence.

Selon Pézard, il peut tenir à une cause somatique (aptitude du soma à recevoir le greffon) et à trois causes harmoniques : le greffon doit : 1° être vascularisé ; 2° réaliser une structure histologique fonctionnelle ; 3° posséder une masse suffisante.

Laissons de côté la cause somatique qui échappe pour le moment aux possibilités de notre examen. Nous avons trois conditions : la vascularisation, que nous savons avoir lieu très précocement (5-7 jours) ; la réalisation d'une structure histologique fonctionnelle, que dans nos greffons nous pouvons considérer comme atteinte vers le vingtième jour, lorsque les phénomènes de régénération sont déjà plus intenses que les phénomènes de dégénérescence ; posséder une masse suffisante : l'expression est très vague pour l'ovaire, étant données les différentes parties qui peuvent entrer dans la constitution de cette masse, et qui ne sont pas également actives du point de vue endocrinien. C'est dans

cette différence difficile à apprécier et dans les conditions somatiques que nous devons chercher surtout l'explication de la différence de longueur du temps de latence.

L'examen histologique concorde avec les résultats physiologiques. Dans une première période, le greffon est évidemment dans l'impossibilité de fonctionner ; mais lorsque sa vascularisation s'est rétablie et que ses parties détruites se sont reconstituées, nous devons le considérer comme capable de fonctionner.

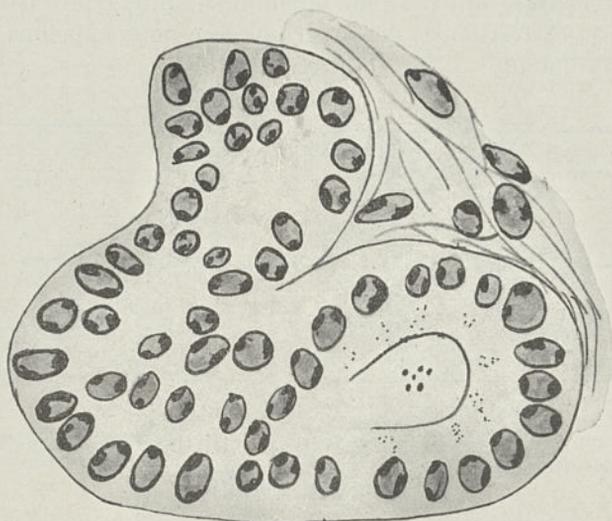


Fig. 136. — Glande utérine 6 mois après la greffe d'utérus chez un cobaye mâle féminisé. Oc. 4, Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Le problème qui se pose est de savoir pourquoi son action est, durant un temps plus ou moins long, très faible, alors que tout à coup elle devient maxima.

Pour répondre à cette question, nous devons examiner d'abord les autres côtés du problème.

3. — MINIMUM EFFICACE ET LOI DU TOUT OU RIEN

La notion du minimum efficace a été établie par PÉZARD d'après ses recherches de greffe testiculaire, et à la suite de cette notion il a été émis la loi du tout ou rien. D'après ses observations, il résulte qu'une quantité déterminée de testicule (minimum efficace) est suffisante pour assurer la masculinisation complète,

tandis que toute quantité inférieure est sans aucune action hormonique. Le passage entre l'un et l'autre est brusque, sans possibilité de transition et de graduation. Toute idée de proportionnalité entre l'effet produit et la masse hormonique doit être repoussée.

SAND et LIPSCHÜTZ ont confirmé cette affirmation chez les mammifères. CHAMPY, ARON et PONSE ont observé des phénomènes semblables chez les batraciens.

La question est en réalité bien plus complexe qu'elle ne paraît à première vue parce qu'elle nous amène à discuter toute la modalité d'action des glandes à sécrétion interne.

L'expérimentation et la clinique nous mettent en face de faits en apparence contradictoires. La notion qu'une quantité très petite d'ovaire est suffisante pour empêcher l'apparition des caractères de la castration est bien connue depuis longtemps, soit à la suite des recherches sur les animaux, soit dans les cas humains de castration incomplète. Plusieurs chirurgiens ont eu occasion d'observer, après une castration qu'ils avaient considérée comme totale, la conservation des règles et des caractères sexuels : un petit fragment avait suffi à remplacer tout l'organe.

L'étude des greffes apporta de nouveaux faits à l'appui de cette vieille constatation. Une petite partie de l'ovaire, qui peut représenter un tiers, un quart, ou même encore moins, peut parfaitement se montrer suffisante.

Mais si une partie très limitée peut remplacer toute la glande, il n'en est pas moins vrai que l'organisme tend à réparer la perte par des phénomènes de régénération. La partie qui subsiste entre



Fig. 137. — Glandes utérines en activité fonctionnelle 4 mois et demi après la greffe d'utérus chez un mâle féminisé. Leucocytes et mucus dans la cavité. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

en vive prolifération, et le petit fragment est capable en peu de temps de recouvrer les dimensions de l'organe normal. Il sembla donc logique de parler d'hypertrophies compensatrices, et d'admettre que cette rénovation du tissu était en étroite dépendance avec les besoins fonctionnels.

De là une conception de proportionnalité, qui paraissait avoir sa correspondance parfaite dans certains états cliniques : l'hypo et l'hyperovarisme.

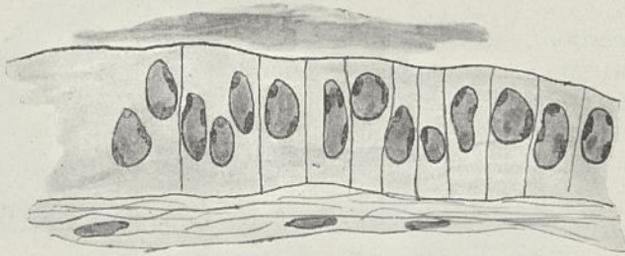


Fig. 138. — Epithélium glandulaire dans un utérus greffé depuis 4 mois et demi chez un cobaye mâle féminisé. Oc. 4, comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

Nous aurons l'occasion d'en parler plus en détail dans la seconde partie de notre travail ; mais, dès maintenant, nous pouvons dire qu'il est généralement admis en clinique que cer-

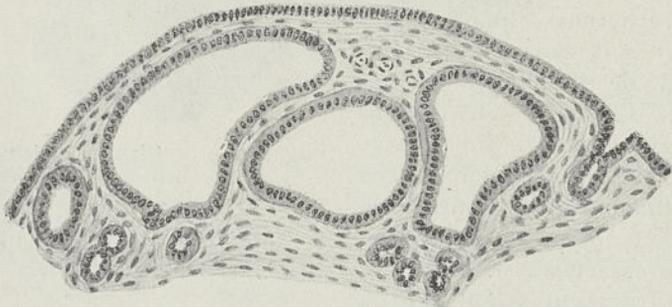


Fig. 139. — Dilatation kystique des glandes d'un utérus greffé depuis 6 mois chez un cobaye mâle féminisé. Oc. 2, Ob. 6. Chambre Abbe-Zeiss.

tains états pathologiques, caractérisés par un arrêt du développement génital ou, au contraire, par une féminisation précoce de fillettes très jeunes, sont liées à des troubles quantitatifs de la sécrétion interne de l'ovaire, déficiente dans le premier cas, excessive dans le second.

De même, les troubles sécrétoires ont été mis sur le compte d'une hypoplasie ou d'une hypertrophie de la glande sexuelle féminine.

Deux phénomènes semblent donc résulter d'une façon nette de ces observations : d'une part, la capacité par une petite portion de glande sexuelle de fournir toute la sécrétion nécessaire aux besoins de l'organisme, de l'autre, la possibilité d'une fonction anormale, non seulement au point de vue qualitatif, mais encore dans l'intensité des manifestations qui sont sous sa dépendance.

Examinons maintenant les résultats de nos expériences sur les mammi-fères.

L'existence d'un minimum efficace n'est même pas discutable. J'ai greffé sur des animaux adultes, parfaitement développés, du poids de 700-800 grs., des fragments ovariens correspondant au quart d'un de leurs ovaires, et j'ai obtenu des résultats complets du point de vue hormonal.

Surtout dans la greffe hétérosexuelle, l'effet est maximum. Une aussi faible quantité produit le développement mammaire du mâle et la sécrétion lactée, et provoque des transformations utérines à type gravidique, c'est-à-dire exerce une action plus intense que les deux ovaires dans leurs connexions normales.

La loi du tout ou rien paraît donc confirmée dans cette énonciation : *Le minimum efficace ovarien peut être en même temps le maximum endocrinien, c'est-à-dire que dans la greffe ovarienne la quantité minima de tissu capable de donner une action hormonique est en même temps capable d'exercer une influence maxima.*

Cependant la loi exprime une potentialité du minimum efficace, mais elle ne signifie pas une continuité de cette action.

C'est le point délicat de la question, qui a besoin d'être élucidé.

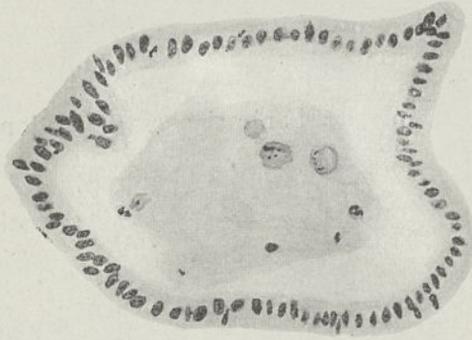


Fig. 140. — Glande utérine en dilatation kystique et en activité fonctionnelle 4 mois et 20 jours après la greffe d'utérus chez un cobaye mâle féminisé. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

Il n'existe pas un minimum efficace qui ne soit pas en puissance capable d'un effet maximum, c'est-à-dire que le minimum efficace donnera à certains moments ce qu'on a appelé l'hyper-féminisation. Mais cet état n'est pas forcément durable.

Chez les mâles, nous avons des périodes de développement des mamelons sans sécrétion, et des périodes de sécrétion alternées ; chez les femelles, nous avons un cycle utérin dans lequel à des stades sécrétoires et hypertrophiques se substituent des stades de repos.

Comme chez l'animal normal, l'action ovarienne n'est pas uni-

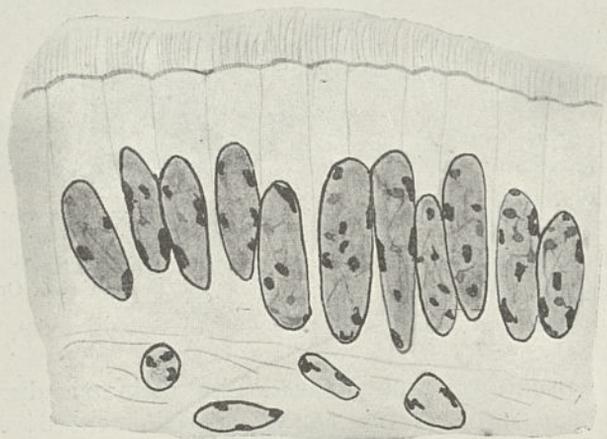


Fig. 141. — Epithélium de trompe greffée simultanément à un demi-ovaire dans la rate d'un cobaye mâle castré (5 mois et 19 jours). Oc. 8, comp. Ob. 1/16 imm. homog. Chambre Abbe-Zeiss.

forme, mais elle a lieu suivant un cycle déterminé. Est-ce qu'à ces moments différents correspondent seulement des *différences qualitatives*, ou bien des *différences quantitatives* ?

Nous avons de bonnes raisons d'admettre les unes et les autres. Le déterminisme de la sécrétion lactée n'est pas le même que le déterminisme du développement utérin ; mais, entre le développement utérin et mammaire pendant le rut et le développement pendant la grossesse, la différence est seulement d'intensité.

Comment accorder ces phénomènes avec la loi du tout ou rien ?

S'il existe un rapport quantitatif direct entre la production d'hormone et les réactions somatiques, comment est-il possible d'expliquer l'action maxima du minimum efficace ?

Nous sommes obligés d'introduire une troisième conception : ce que j'appelle le seuil de concentration hormonique. Sa signification deviendra plus claire après quelques considérations.

Observons une femelle pendant sa croissance : à un moment donné, après sa naissance, ses glandes génitales sont parfaitement développées et ont pris l'aspect de l'organe adulte ; malgré cela, l'animal n'acquiert pas tout de suite ses caractères sexuels complets.

Tout nous porte à croire que ses glandes sont fonctionnelles, aucune raison histologique ne nous permet de démontrer un développement insuffisant ; cependant, leur action n'est pas encore manifeste.

Tout à coup, l'animal devient pubère, et brusquement comme par une crise subite, les organes qui étaient en repos se développent, l'instinct sexuel apparaît, l'animal acquiert des caractères sexuels complets.

L'examen histologique ne nous révèle qu'un seul changement notable : une ovule est arrivée à maturation.

C'est le fait nouveau qui s'est produit ; mais quel est son déterminisme ? est-il suffisant pour nous expliquer, à lui tout seul, les changements de la puberté ? Je ne le crois pas, si nous le considérons en lui-même : il peut être le point de départ des manifestations, mais il n'est pas suffisant à les expliquer toutes. L'organe était déjà fonctionnel, seulement son action était d'ordre différent ; le développement corporel était déjà de type féminin quant aux formes et aux propor-

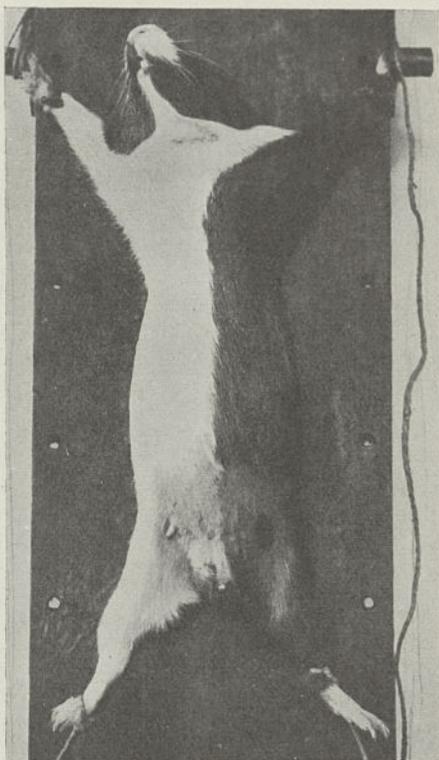


Fig. 142. — Hermaphrodisme expérimental. Développement des mamelles après enlèvement du testicule gauche et greffe ovarienne dans le testicule droit. (1 mois).

tions, seulement les caractères sexuels étaient encore à l'état de latence. A quoi tient ce changement imprévu ?

La solution la plus logique est d'admettre qu'il faut, pour que l'action de l'hormone puisse s'exercer, d'une part que les organes



Fig. 143. — Hermaphroditisme expérimental. Développement des mamelons et apparition d'un petit mamelon accessoire. Photographie prise 3 mois et 20 jours après l'enlèvement du testicule gauche et la greffe ovarienne dans le testicule droit.

récepteurs soient prêts à la recevoir, et de l'autre que cette hormone soit en état de concentration suffisant.

La crise subite de puberté, préparée pendant le développement, a lieu seulement lorsque *le seuil de concentration hormonique est atteint*. C'est une idée analogue à celle exprimée par CHAMPY.

Cette loi du seuil hormonique vient compléter la notion du

minimum efficace et fixer sa valeur exacte. Elle semble avoir une signification générale, et s'applique à toutes les glandes à sécrétion interne.

On est habitué à considérer les hormones comme des substances agissant en très petite quantité, mais je crois que cette notion est très relative. Tous les essais avec des extraits, même ceux que nous considérons comme les plus spécifiques, demandent un

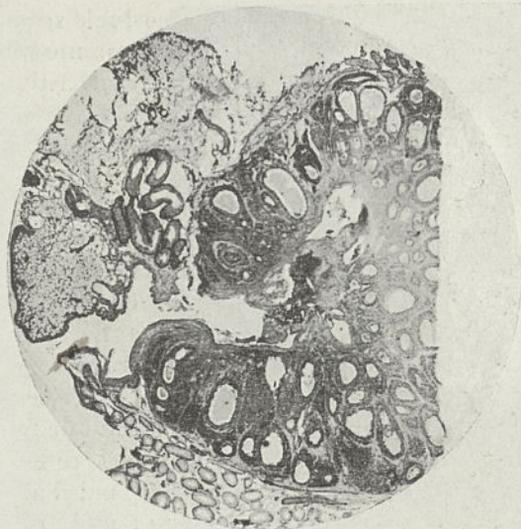


Fig. 144. — Hermaphroditisme expérimental. Greffe ovarienne dans le testicule de cobaye après 5 mois. Presque tous les follicules sont frappés d'atrésie. Microph.

temps relativement long pour agir ; et pour obtenir une substance active, il faut employer plusieurs glandes, ainsi que PATA l'a fait justement observer.

Si chez l'individu qui n'est pas en état de carence une petite modification hormonique peut produire de grands effets, c'est parce qu'il existe un tonus hormonique, s'il est permis de s'exprimer ainsi.

Toutes les sécrétions se font avec un gaspillage énorme ; l'exemple des sucs digestifs et d'une des hormones les mieux connues, la sécrétine, nous en donne la preuve : une quantité très petite suffit pour produire une réaction très accentuée, et l'organisme en fabrique quand même des quantités énormes. Cette production de « luxe » se fait également pour les autres

hormones ; l'organisme normal les utilise seulement en petite quantité, et neutralise le superflu. Ce passage continu maintient la concentration hormonique physiologique, ce que j'appelle le tonus hormonique. C'est cette quantité constante qui répare les organes, et les rend récepteurs.

D'après mon idée, les manifestations de la puberté sont possibles, parce que durant la période de la croissance s'est formé ce tonus, au-dessus duquel se sont édifiées les modifications caractéristiques de cet état.



Fig. 145. — Hermaphrodisme expérimental. Greffe ovarienne intratesticulaire chez le cobaye après 3 mois et demi. Follicule avec deux ovules et follicules atrétiques. Microph.

Pour qu'une hormone puisse exercer son action endocrine, il lui est nécessaire d'atteindre son seuil de concentration.

Le seuil de concentration ne coïncide pas forcément avec le seuil de saturation.

A ce dernier correspond l'action physiologiquement maxima.

Lorsqu'il est dépassé, nous entrons dans le champ pathologique.

L'existence de ces seuils différents nous explique toutes les variations hormoniques quantitatives, et nous reporte à la notion du

minimum efficace et à la loi du tout ou rien.

En effet nous avons posé le même problème sous un aspect différent en le déplaçant dans le champ plus vaste de l'équilibre endocrinien.

La loi du seuil de concentration n'est que la loi du minimum efficace exposée sous une autre forme. Elle vise à l'effet tandis que cette dernière prend en considération la cause.

La conception du minimum efficace telle qu'elle a été exposée par PÉZARD a en effet une valeur théorique absolue, mais est très élastique dans sa réalisation pratique.

C'est-à-dire que pour le testicule, PÉZARD a fixé ce minimum efficace à 0,5 gr. ; pour l'ovaire il n'est pas possible encore d'arriver à une aussi grande précision, mais admettons qu'il soit possible de lui donner une valeur X. Toutes les fois que nous greffons une masse X, nous avons une action hormonique maxima, mais la période d'apparition de cette action pourra varier dans un temps déterminé Y. Comme nous ne connaissons



Fig. 146. — Hermaphrodisme expérimental. Greffon intratesticulaire chez le cobaye après 4 mois et demi, enlevé au moment de la sécrétion lactée. Gros follicule hémorragique. Microph.

pas la valeur endocrine de la masse λ , et comme nous ne pouvons pas la considérer comme constante, étant données les grandes différences de constitution des diverses parties de l'ovaire, nous sommes autorisés à admettre que la variation du temps de latence est en rapport direct avec la variabilité de cette valeur, et que sa longueur est surtout (il ne faut pas oublier les conditions somatiques) l'expression du temps que les hormones ovariennes emploient pour atteindre leur seuil de concentration.

En d'autres termes, le facteur temps modifie la valeur du minimum efficace, et nous oblige à ne lui donner pratiquement qu'une valeur relative. La même masse, considérée selon la men-

suration grossière du poids, a toujours le même effet hormonal, mais elle l'exerce après une période très différente selon sa constitution histologique et sa potentialité endocrine ; car le temps nécessaire à l'accumulation hormonale suffisante pour un effet déterminé, varie.

Pourquoi, lorsque cette concentration est atteinte, l'effet est-il en même temps maximum ? L'explication n'est pas difficile si nous admettons que le seuil de concentration vient à augmenter, jusqu'au seuil de saturation. Lorsque le premier est atteint, les mamelons commencent à croître ; la sécrétion endocrine ne s'arrête pas et son augmentation produit l'effet maximum.

C'est le moment où nous trouvons histologiquement une énorme poussée folliculaire. A celle-ci fait suite une période de repos : les mamelons ne régressent pas parce que la quantité d'hormone est redescendue à son seuil de concentration, mais n'augmentent pas, parce que ce seuil n'est pas dépassé.

Pour les variations utérines, cette dissociation est encore plus nette et la loi quantitative plus évidente ; poussées et périodes de repos alternent, quoique avec un rythme irrégulier.

La variation du temps de latence permettant une concentration hormonale progressive, nous oblige à une grande prudence dans toute évaluation quantitative du minimum efficace.

En harmonie avec ces phénomènes sont les expériences que nous avons déjà rappelées de la variation du temps de latence dans la greffe intratesticulaire par rapport à l'augmentation de la masse ovarienne. Que le rapport entre cette augmentation et l'abréviation de temps qui en dérive ne soit pas exactement proportionnel, cela est facilement compréhensible si nous songeons aux autres facteurs qui entrent en ligne de compte (action somatique, temps de vascularisation, etc.). D'ailleurs, une autre considération nous semble très importante : d'après mes recherches histologiques, il résulte que le greffon entre dans une période d'hyperactivité histologique correspondant à son hyperfonction. C'est la réponse à cette question : si la loi de proportionnalité est vraie, pourquoi un fragment d'ovaire suffit-il à remplacer tout l'organe ?

Dans le cas de l'organisme normal, le fonctionnement des deux glandes est modéré ; les stimulations fonctionnelles s'exercent également sur les deux. Dans le cas de la greffe au contraire, la stimulation s'exerce seulement sur le petit fragment implanté. Celui-ci produit le maximum de son action et épuise ses réserves. C'est une des raisons pour lesquelles la vie d'un greffon est

courte. En d'autres termes, la stimulation fonctionnelle qui est nécessaire à la conservation du greffon en est en même temps une cause de destruction plus rapide.

Il faut encore rappeler que le temps de latence indique en partie l'incapacité du greffon à accomplir d'une façon parfaitement normale son action. Sa masse est inversement proportionnelle à la durée du temps de latence ; d'autant plus elle est grande, d'autant plus celui-ci diminue, naturellement dans les limites fixées par les autres causes que nous avons indiquées. Lorsque nous transportons la notion du minimum efficace du domaine de la greffe dans celui de la physiologie normale de la glande sexuelle, nous ne sommes pas autorisés à lui donner la même valeur.

Un gramme de glande greffée (pour prendre l'exemple grossier du poids) ne peut pas être considéré hormonalement identique à un gramme de glande normale.

Si une quantité minima X est capable d'exercer une action maxima dans les conditions anormales de la greffe, c'est toujours après une longue période de temps, et à la suite d'une hyperproduction hormonale qui détermine en même temps l'usure et la mort prématurée. La longueur quelquefois remarquable du temps de latence est l'indice d'une infériorité, d'une incapacité de fournir dans le même délai que deux glandes normales la même action endocrine.

Les syndromes d'hypo et d'hyper ovarisme sont l'expression d'un seuil de concentration hormonale non atteint, ou d'un seuil de saturation hormonale dépassé.

Nous pouvons donc conclure :

1° Il existe un minimum efficace au-dessous duquel l'effet hormonal est nul ;

2° Ce minimum efficace peut exercer dans la greffe une action maxima ;

3° Cette action commence à se manifester lorsque le seuil de concentration hormonale est atteint, et présente son maximum lorsque celui-ci coïncide avec le seuil de saturation ;

4° La quantité d'hormone est donc progressivement croissante et peut être produite par le minimum efficace, mais seulement grâce à une augmentation du temps de latence, et à la suite d'une hyperactivité endocrine du tissu greffé ;

5° La loi quantitative est en accord avec les observations cliniques. Elle nous explique les variations cycliques de l'activité ovarienne chez l'individu normal greffé ;

6° Le temps de latence est non seulement l'expression de la période nécessaire à la prise anatomique du greffon et à la production d'un état de réceptibilité somatique, mais encore du temps que les hormones emploient pour atteindre ce seuil de concentration.

Après ces considérations d'ordre général, nous pouvons aborder la loi du tout ou rien, et voir comment elle peut s'accorder avec les données de la clinique et de l'expérimentation.

Selon PÉZARD, elle est basée sur trois phénomènes :

1° La vitesse morphogène, qui ne peut pas varier, même en augmentant au maximum la quantité de glande ;

2° La vitesse de régression, qui n'est non plus influencée par une variation de quantité de glande implantée ;

3° La discontinuité brusque qui existe entre la période de régression après castration et la période de croissance après implantation.

Le réactif employé pour la détermination de la loi a été la crête du coq.

Mais le phénomène qui se présente pour un caractère secondaire se manifeste-t-il aussi pour les autres ? Est-il possible de transporter cette notion des oiseaux aux mammifères ?

Comment expliquer les variations purement quantitatives du développement de l'utérus et des glandes mammaires aux diverses périodes de la vie sexuelle ? De quelle façon certaines formes d'insuffisance génitale peuvent-elles rentrer dans la loi du tout ou rien ?

Pour expliquer les différences d'intensité de développement de certains caractères génitaux aux divers moments du cycle sexuel, on pourrait admettre une discontinuité entre la courbe de la vitesse morphogène et la production hormonique. Les variations quantitatives sont dues à une action du minimum efficace limitée dans le temps, et arrêtée avant d'avoir atteint la limite maxima.

C'est l'interprétation que PÉZARD donne du phénomène. Quant aux formes cliniques, elles ne sont pas encore susceptibles d'une explication, d'autant plus que leur origine bien souvent pluri-glandulaire rend le problème plus complexe.

La question n'est pas encore résolue, et le jugement sur la valeur de la loi du tout ou rien, dans la physiologie des Mammifères doit être encore réservé. Les phénomènes jusqu'ici observés sont passibles de plusieurs explications.

A mon avis, nos observations ont encore un caractère trop

limité. En étudiant isolément un fait en soi et en lui donnant une valeur générale, nous sommes sujets à trop d'erreurs.

J'insiste toujours sur la nécessité de considérer la glande sexuelle en relation avec tout l'organisme, les autres glandes à sécrétion interne, et le système nerveux.

En l'état actuel de nos connaissances, je m'explique de cette façon les modalités d'action de la glande sexuelle féminine.

Après la puberté, et dans de bonnes conditions de fonctionnement, la glande sexuelle produit, comme toutes les autres glandes, une quantité d'hormone (1) bien supérieure aux besoins normaux de l'organisme. Une partie est utilisée et le reste est neutralisé. Une série de conditions, pour la plupart extérieures à la glande même, déterminent des variations qualitatives et quantitatives variant entre certaines limites. L'action commence au seuil de concentration hormonique et acquiert son intensité maxima au seuil de saturation. Celui-ci n'est jamais dépassé chez l'animal normal. Chaque seuil diffère pour chaque hormone.

Chez l'individu malade, le seuil de saturation peut être dépassé (hyperféminisation) ou atteint prématurément (féminisation précoce).

L'action hormonique montre une proportionnalité entre certaines limites seulement, non pas parce que l'action endocrine n'est pas susceptible d'accumulation et ne peut agir selon une intensité proportionnelle à la quantité, mais à cause de la régulation parfaite de l'organisme normal.

Les anomalies cliniques, comme du reste la féminisation maxima des mâles, nous démontrent que les variations d'intensité hormonique sont possibles et sous la dépendance de la régulation somatique.

Les lois endocrines doivent donc viser l'ensemble du mécanisme de régulation hormonique plutôt que les propriétés particulières d'une glande.

Les potentialités de développement de la crête du coq demandent pour entrer en évolution une stimulation déterminée (celle du minimum efficace). Celle-ci atteinte, toute augmentation successive est inutile, car l'hormone agit comme stimulateur, et non pas comme modificateur des propriétés somatiques.

Prenons maintenant les mamelons d'un cobaye : chez la

(1) Je parle en sens général et ne fais pas ici état de l'existence de plusieurs hormones.

femelle, la régression se fait après la castration, brusquement ; la greffe ramène les glandes à un développement normal et souvent même un peu supérieur ; chez les mâles au contraire le développement est maximum. Chez ces derniers seulement, la loi du tout ou rien est vérifiée.

Chez les femelles, il y a une inhibition qui ne pourra cesser que si une grossesse a lieu.

La réalisation complète de la loi du tout ou rien est donc en ce cas limitée par une raison d'ordre somatique.

En outre, les mamelons et les glandes mammaires semblent présenter, contrairement à la crête du coq, des variations d'intensité de développement en rapport avec l'intensité de l'action hormonique. Les poussées mammaires des mâles châtrés sont en rapport avec les périodes de poussée folliculaire maxima.

Les contradictions entre certains phénomènes physiologiques, la loi du tout ou rien, et la loi de proportionnalité, tiennent à mon avis à ce que ces lois ne sont pas une propriété de la glande sexuelle, mais sont sous la dépendance de conditions différentes. Comme celles-ci sont très variables, l'une et l'autre des deux lois peuvent se présenter.

En d'autres termes, en nous plaçant encore une fois dans le domaine plus vaste de l'équilibre endocrinien, nous voyons que l'action de l'ovaire ne se vérifie pas d'après une loi unique. Chez l'individu normal, il existe une proportionnalité limitée ; chez l'individu malade, les variations dans l'intensité d'action de la glande sont plus grandes. Tous les caractères ne réagissent pas de la même façon, de même que les différentes substances produites par l'ovaire n'agissent pas toutes également.

Les variations quantitatives, qui sont relativement faibles chez l'individu normal, non pas à cause de l'impossibilité pour les hormones ovariennes à s'accumuler, mais à cause de la régulation nerveuse et endocrinienne, deviennent plus évidentes dans les cas pathologiques et dans certains cas de greffe.

Nous remarquons encore que la loi du tout ou rien implique la définition rigoureuse des hormones comme de substances purement excitantes ; elle ne doit donc pas être étendue à toutes les substances endocrines de l'ovaire, que par commodité d'exposition nous avons compris sous le nom d'hormone.

4. — LE PROBLÈME DE L'ANTAGONISME DES GLANDES SEXUELLES MASCULINE ET FÉMININE

Le mot antagonisme des glandes sexuelles, introduit par STEINACH dans le langage scientifique avec la signification bien nette d'opposition réciproque des deux glandes sexuelles, masculine et féminine, à la vie simultanée sur le même individu, a été employé ensuite pour exprimer l'opposition fonctionnelle qui existe entre le testicule et l'ovaire.

A la suite de ses expériences de greffes, et particulièrement de ses expériences de féminisation et de masculinisation, cet auteur est arrivé à la conclusion que ces deux glandes ne sont pas seulement sexuellement spécifiques, mais encore antagonistes. Il est impossible de faire prendre un ovaire sur un mâle normal, et vice-versa, un testicule sur une femelle, mais il suffit d'enlever les glandes du sexe opposé pour voir disparaître la difficulté à la prise et obtenir un pourcentage élevé de réussites, d'où la conclusion logique qu'il y a un antagonisme fonctionnel, une incompatibilité à la vie simultanée sur le même individu.

Lorsque ensuite la réalisation expérimentale de l'hermaphroditisme démontra qu'il est possible de faire vivre ovaire et testicule l'un à côté de l'autre en les greffant sur le même animal préalablement châtré (STEINACH, SAND), ou en exécutant une greffe intratesticulaire (SAND), STEINACH persista quand même dans sa théorie, mais fut obligé de lui donner une interprétation moins absolue, et d'admettre que dans ces conditions spéciales d'expérimentation, l'antagonisme des glandes sexuelles, tout en persistant, était affaibli et à l'état de latence.

Mais cette hypothèse n'était guère satisfaisante, et les divers auteurs essayèrent de donner aux faits une interprétation différente.

SAND suppose que la prise de l'ovaire sur les mâles normaux n'est pas possible, parce que les substances nécessaires à la vie des glandes sexuelles sont absorbées par les testicules propres du receveur, qui se trouvent dans de meilleures conditions pour les utiliser ; si au contraire on greffe les ovaires dans le testicule, ou les deux glandes sur un individu châtré, l'une et l'autre se trou-

vent dans des conditions identiques, et sont capables de se servir des produits dont elles ont besoin.

LIPSCHÜTZ et son école (KRAUSS, WAGNER, VOSS, etc.), tout en admettant l'existence d'un antagonisme, ont donné à ce mot une valeur différente, en l'interprétant dans un sens purement physiologique. Ils ont étudié la question principalement au point de vue du rapport quantitatif entre le testicule et l'ovaire greffé et leur action hormonique, et ils ont observé les modifications du temps de latence en relation avec les modifications de ce rapport. Après avoir constaté que le pourcentage de prise des greffes intratesticulaires est d'autant plus faible que la masse testiculaire est plus importante par rapport à la masse ovarienne, il démontra que pour obtenir le déclenchement de l'effet hormonique d'une greffe ovarienne intrarénale, il suffit de blesser le testicule, de le léser dans sa spermatogénèse, ou de créer une condition de cryptorchisme, même par une intervention extratesticulaire. Lorsqu'on castré un animal greffé, ce déclenchement peut être obtenu à volonté, même au bout de huit semaines de greffe, le greffon qui jusqu'alors, tout en étant histologiquement conservé, était inactif, se met à fonctionner, comme si tout à coup un obstacle à sa fonction était venu à disparaître (expérience de déverrouillement).

De toutes ces observations, il ressort, selon LIPSCHÜTZ, que le testicule empêche la fonction endocrine de l'ovaire ; son action se manifesterait en modifiant la sensibilité du substrat somatique, et non pas sous forme d'une vraie neutralisation hormonique. A cette idée s'est rallié ATHIAS.

Un autre groupe d'auteurs nie l'existence d'un antagonisme quelconque, et soutient qu'il faut parler seulement d'une difficulté de prise. Surtout PÉZARD et ses collaborateurs, à la suite de leurs importantes expériences de greffe sur les oiseaux et particulièrement de leurs recherches sur l'hermaphroditisme expérimental et sur le gynandromorphisme, se sont opposés à cette conception.

Analysant les différents aspects de la question, ils ont observé qu'elle comporte quatre possibilités différentes qui doivent être envisagées successivement.

- | | |
|---|--------------------------|
| 1° Y a-t-il antagonisme entre un soma neutralisé et la glande sexuelle opposée ? | } antagonisme morphogène |
| 2° Y a-t-il antagonisme entre un soma sexuel normal et la glande sexuelle opposée ? | |

3° En cas de présence simultanée des deux glandes (hermaphrodisme expérimental), les deux glandes peuvent-elles chacune assurer leur fonction ?

4° Y a-t-il, en cas de double action, modification des seuils ovarien et testiculaire ?

Aux deux premières questions ils répondent catégoriquement : non ; tandis que la réponse à la troisième question doit être affirmative.

Quant à la quatrième, elle est encore à l'étude.

Vu la possibilité de réaliser un hermaphrodisme expérimental (et ils possèdent des poulets porteurs d'ovaire et de testicule, lesquels exercent indiscutablement leur action endocrine), ces auteurs pensent qu'il n'est pas logique de maintenir le terme d'antagonisme, et qu'il est possible tout au plus qu'il existe dans ce cas un déplacement du seuil hormonique.

Si nous observons les théories qui ont été émises nous voyons qu'elles ne sont pas justifiées par les faits.

La théorie de STEINACH ne peut plus être soutenue après les recherches sur l'hermaphrodisme expérimental qui excluent l'existence d'un antagonisme dans le sens de cet auteur.

La théorie de Sand, qu'il a justement considérée comme une hypothèse de travail, est insuffisante à nous expliquer la variation dans le pourcentage de prise, en rapport avec les modifications quantitatives de la masse ovarienne et testiculaire, obtenues par LIPSCHÜTZ et par moi-même.

S'il s'agissait d'une simple question de siège, la modification de ce rapport ne devrait influencer d'aucune façon le nombre des réussites.

Les dernières expériences de LIPSCHÜTZ sont très suggestives, et semblent apporter un fort appoint à l'hypothèse d'un antagonisme fonctionnel.

A mon avis, la question est bien plus complexe, et il s'agit d'un problème de corrélation hormonique qui intéresse non seulement les deux glandes sexuelles, mais encore tout le système à sécrétion interne.

Jusqu'ici, on a considéré le problème en l'envisageant seulement au point de vue de la greffe hétérosexuelle, mais si nous étendons nos observations à la greffe homosexuelle, nous rencon-

trons le même phénomène : la greffe ovarienne sur une femelle normale est impossible si elle n'est pas précédée de la castration.

- | | |
|---|--|
| <p>1° Greffe hétérosexuelle .</p> <p>a) Greffe sur un mâle normal : pas d'action hormonique, résorption du greffon.</p> <p>b) Greffe avec castration unilatérale : pas d'action hormonique, résorption du greffon.</p> <p>c) Greffe sur un mâle châtré : action hormonique, pourcentage élevé de prises.</p> <p>d) Greffe intratesticulaire : pourcentage de prise d'autant plus élevé que nous approchons davantage des conditions de la castration.</p> | <p>2° Greffe homosexuelle :</p> <p>a) Greffe sur une femelle normale : pas d'action hormonique, résorption du greffon.</p> <p>b) Greffe avec castration unilatérale : pas d'action hormonique, résorption du greffon.</p> <p>c) Greffe sur une femelle châtrée : action hormonique, pourcentage élevé de prises.</p> <p>d) Greffe intra-ovarique : pas d'expérience.</p> |
|---|--|

Dans les deux cas la greffe n'est pas possible (1) s'il persiste un minimum de glande sexuelle capable de fournir la quantité d'hormone nécessaire aux besoins de l'organisme. *Si on parle donc d'antagonisme ovaro-testiculaire, il faut aussi parler d'antagonisme ovaro-ovarien et d'antagonisme testiculo-testiculaire.*

Evidemment, nous nous trouvons en face du même phénomène, et au lieu d'envisager les deux faits séparément, il faut les observer d'un point de vue général.

Qu'est-ce que nous faisons lorsque nous greffons une glande sexuelle sur un animal qui a déjà des glandes en bon état fonctionnel ? Nous créons un déséquilibre endocrinien en donnant à l'organisme une quantité excessive d'hormone ovarienne ou testiculaire par rapport à la quantité, normale, des autres hormones. Nous excitons par conséquent une réaction de défense qui provoque la résorption du greffon et la neutralisation de son action hormonique.

(1) Je parle ici seulement de l'ovaire, mais le même fait peut être observé pour le testicule.

Il existe normalement un équilibre endocrinien physiologique constant, relativement aux conditions physiologiques diverses, qui tend à se rétablir lorsqu'il a été troublé. Pour employer une terminologie scientifique, nous pouvons dire qu'il y a un seuil de saturation hormonique qui, dans l'organisme sain, ne peut pas être dépassé.

Le mécanisme régulateur n'est pas bien connu, mais lorsqu'il est lésé, nous avons un état pathologique (maladie de Basedow . acromégalie, syndrome de Fröhlich, etc.).

L'impossibilité de la prise sur l'animal normal appartient à cet ordre de faits, de même que les résultats négatifs dans la castration unilatérale ou sur un animal qui a son minimum suffisant de glande sexuelle. C'est une loi générale qui n'est pas seulement valable pour les glandes sexuelles, et qui peut être formulée de cette façon : *pour que la greffe durable d'une glande endocrine soit possible, il faut que l'organisme soit en état de carence hormonique absolue ou relative par rapport à elle.*

Cette loi de limite n'est du reste qu'un aspect d'une loi biologique générale qui règle la croissance de l'organisme et toute son évolution.

L'harmonie de notre corps et les rapports réciproques de toutes ses parties constitutives sont bien en effet la conséquence d'une action régulatrice héréditaire, congénitale aux organes, mais dépendante en même temps des rapports entre eux et avec l'organisme dans son ensemble.

Les phénomènes régénératifs, les hypertrophies qu'on appelle compensatrices nous en donnent une preuve. Prenons comme exemple les glandes génitales : l'individu parfaitement constitué possède deux ovaires ou deux testicules qui ont, par rapport à la masse de l'organisme, un poids et des dimensions déterminés.

Tant que les deux glandes demeurent en état d'intégrité fonctionnelle, le travail physiologique reste partagé, et la présence de chacune d'elles exerce en quelque sorte une action inhibitrice sur l'autre, de manière à l'empêcher de prendre un développement plus grand. Mais si nous enlevons un ovaire, nous verrons tout de suite que l'autre a tendance à croître, et qu'il atteint des dimensions bien plus grandes.

Le phénomène est encore plus évident dans la régénération : si nous enlevons par exemple un ovaire et demi, le morceau restant s'hypertrophie parce que la stimulation de l'organisme en carence s'exerce uniquement sur lui, alors que dans les conditions normales elle est partagée entre les deux ovaires.

De même dans la castration unilatérale du mâle, nous observons selon LIPSCHÜTZ l'hypertrophie du testicule resté en place. Or, il est vrai qu'une quantité minimale de la glande sexuelle (le minimum efficace) est suffisante pour maintenir ou produire une masculinisation complète, mais comme nous venons de le voir, cette loi quantitative n'est pas aussi exacte au point de vue temps d'action.

Un animal en développement possédant le minimum efficace présente un ralentissement dans l'apparition des caractères sexuels (LIPSCHÜTZ).

Il y a donc en ce sens un état d'insuffisance génitale ; l'organisme n'est pas parfaitement normal au point de vue hormonal, et il est pour une certaine période à l'état de carence, même si le résultat final doit être le même. La stimulation qui s'exerce dans ces conditions sur le testicule est suffisante pour nous expliquer l'hypertrophie consécutive à la demi-castration.

Au contraire, après une lésion partielle, la régénération n'a pas lieu non pas par manque de stimulation, mais à cause de l'incapacité du tissu altéré à proliférer.

La concordance avec les phénomènes observés dans la greffe est frappante. Dans les deux cas la prise ou l'hypertrophie sont la conséquence d'un état de carence, même transitoire. Comme la glande d'un individu normal ne présente jamais d'hypertrophie, la greffe sur lui est destinée à se résorber.

De plus, l'ovaire et le testicule se comportent d'une façon analogue dans la régénération et dans la greffe. L'ovaire, qui est capable de se régénérer, prolifère et évolue après la réimplantation ; le testicule perd, sur les mammifères, la partie tubulaire, et ne présente pas de phénomènes de régénération.

Si cette loi des greffes homosexuelles a une signification générale, et si avec les greffes hétérosexuelles on observe un phénomène analogue, pourquoi donner à deux faits aussi semblables deux explications différentes ?

Au contraire, nous avons bien des raisons d'admettre que le fait est de la même nature, et qu'il s'agit toujours d'une question de carence hormonale.

Il est vrai que les deux glandes sexuelles exercent des actions diverses et même opposées, mais si nous les considérons en rapport avec l'organisme entier, par rapport aux autres glandes à sécrétion interne, en relation avec l'équilibre endocrinien, nous voyons que leur position est identique, et qu'elles exercent un

rôle analogue. Le fait est bien évident chez l'individu châtré, c'est-à-dire chez l'individu en carence d'hormone sexuelle : Il réagit également à la greffe testiculaire et à la greffe ovarienne. Le pourcentage de prise de l'ovaire est presque égal (cobayes) chez la femelle ou chez le mâle châtrés parce que tous les deux ont besoin de cette hormone, spécifique par son action sur les caractères sexuels, mais équivalente par son action générale dans l'équilibre endocrinien de l'organisme.

Une confirmation nouvelle a été donnée par mes expériences de greffes hétérosexuelles sur les animaux vieux (1). Elles ont démontré que les deux glandes sexuelles exercent une action générale identique sur tous les organes et tissus, et que dans cette action l'ovaire peut remplacer le testicule.

Il y a donc une équivalence des glandes sexuelles masculine et féminine, qui nous permet de parler d'hormone sexuelle au point de vue de son rôle général dans l'équilibre endocrinien.

Nous arrivons ainsi à une conception complètement opposée à celle de l'antagonisme des glandes sexuelles dans le sens indiqué.

Au lieu de chercher la cause de la difficulté de la prise d'une glande sexuelle sur un organisme de sexe différent dans son action spécifique, nous devons l'attribuer à cette identité d'action, à cette équivalence fonctionnelle qui excite un mécanisme de défense contre l'hyperproduction d'hormone sexuelle, mécanisme qui est unique et identique lorsqu'on greffe soit l'ovaire, soit le testicule sur un individu en équilibre endocrinien parfait.

C'est ce que nous pouvons appeler la loi de l'équivalence fonctionnelle des glandes sexuelles, ou mieux la loi du seuil de saturation hormonique, si nous considérons le problème d'un point de vue plus général.

Dans notre cas, elle peut être formulée de cette façon : *pour que la greffe durable d'une glande sexuelle soit possible, il est nécessaire que l'organisme soit en état de carence absolue ou relative par rapport à l'hormone sexuelle.*

Nous pouvons maintenant nous expliquer les résultats des expériences sur l'hermaphrodisme expérimental, et les recherches de l'école de Lipschütz nous apportent une aide importante.

De ces recherches et de mes recherches personnelles, il résulte que la condition indispensable pour obtenir la prise d'une greffe intratesticulaire est de causer une lésion à la glande masculine.

(1) Voir Chap. VIII et X.

Plus cette lésion est importante, plus le pourcentage de réussites est élevé. De plus Lipschütz a démontré qu'on arrive à obtenir un hermaphrodisme avec la greffe dans le rein, si on lèse le testicule ou si on en fait l'ablation.

C'est-à-dire que pour obtenir la prise de l'ovaire il est nécessaire de créer un trouble dans la fonction endocrine de la glande testiculaire, de façon à créer un état de carence de l'hormone testiculaire.

Cette carence peut être même transitoire, même limitée, mais j'ai toujours observé que lorsque la reprise fonctionnelle est complète l'ovaire tend à se résorber, et qu'on n'arrive jamais à avoir avec un hermaphrodisme parfait une prise aussi durable que sur l'organisme châtré (cobaye).

La prise simultanée de l'ovaire et du testicule sur l'organisme châtré rentre dans le même ordre de faits, et apporte un nouvel appui à *notre théorie contre l'antagonisme*. La possibilité de leur vie simultanée nous démontre qu'au lieu d'une opposition, il existe entre elles une alliance fonctionnelle.

Les recherches sur les animaux vieux enfin parlent dans le même sens. L'organisme sénile réagit d'une même façon à la greffe testiculaire et à la greffe ovarienne ; et les greffons semblent exercer leur action même en présence des glandes sexuelles de l'animal. Voilà un cas de carence hormonique physiologique, analogue aux cas de carence hormonique artificielle que nous avons considérés jusqu'ici.

Plus difficiles à expliquer sont les expériences de déverrouillement.

Elles nous obligent à considérer le problème sous deux aspects différents, un aspect anatomique et un aspect physiologique.

La question est tellement importante qu'elle mérite d'être traitée dans un paragraphe spécial.

5. — RAPPORTS ENTRE LA STRUCTURE DU GREFFON ET SON ACTION

Dans les chapitres précédents, nous avons vu qu'il n'est pas possible pour l'ovaire de distinguer une prise anatomique et une prise physiologique.

Toutes les fois que l'organe dégénère et se résorbe, aucune action hormonique n'est exercée par lui ; au contraire, s'il reste

dans l'organisme, s'il est nourri et évolue, nous observons toujours parallèlement à son développement et aux modifications intimes qu'il présente une action hormonique constante.

C'est une loi qui a une valeur absolue, mais qui présente une variabilité très grande dans le temps de sa réalisation. C'est-à-dire que l'action physiologique n'est pas toujours directement conséquente et immédiatement dépendante de l'évolution du greffon.

Cette discordance avait déjà été observée par SAND et l'avait amené à douter du parallélisme entre la structure du greffon et son action, et à affirmer que le microscope est encore un instrument trop grossier et insuffisant pour tout expliquer. Il a observé en effet quatre cas dans lesquels l'ovaire greffé dans le testicule était parfaitement conservé, mais sans action endocrine.

Ces cas si curieux et à première vue inexplicables, nous portent de nouveau à considérer le second côté de la question : le soma dans ses rapports avec les greffons. L'étude des variations du temps de latence a démontré que la sensibilité du soma à la greffe n'est pas toujours la même, et que pour la réalisation d'une influence endocrine, il faut un temps très variable suivant les cas.

L'organisme n'est pas toujours en état de réceptivité hormonique : quelquefois il semble présenter une résistance particulière, qui n'est vaincue que petit à petit. D'un autre côté, pour que l'action hormonique puisse s'exercer, une certaine saturation de l'organisme est nécessaire. Lorsque celle-ci s'est produite, les phénomènes se présentent d'une façon brusque. Cela nous explique la soudaineté déconcertante avec laquelle certains faits se présentent. Tout à coup, un greffon jusqu'alors apparemment inactif manifeste son activité hormonique qui, lorsqu'elle a éclaté, se produit d'une façon rapidement progressive jusqu'à l'effet maximum.

Or, ce temps de latence peut avoir quelquefois une durée énorme. J'ai eu des animaux que je considérais comme manqués, sur lesquels les premiers phénomènes hormoniqes ont apparu après 6, 7 et même, dans un cas, 8 mois après l'opération.

Si, par hasard, je les avais tués avant cette période, j'aurais trouvé à l'examen microscopique l'ovaire bien conservé, et je me serais trouvé devant la discordance anatomique-physiologique observée par SAND, discordance qui n'est, en réalité, qu'apparente.

Le temps de latence, si considérable surtout dans les cas d'hermaphrodisme, mériterait d'être l'objet d'une série précise d'expériences comparatives, soit dans les rapports de l'âge du receveur et du donneur, soit dans les conditions anatomiques de l'ovaire greffé, soit dans les variations de la masse au sens absolu et par rapport à la masse testiculaire.

L'hermaphrodisme latent de LIPSCHÜTZ n'est donc qu'un aspect de ce phénomène d'ordre général, et il reste acquis que l'ovaire peut vivre un certain temps à l'état de latence, c'est-à-dire sans que son action hormonique soit décelable, mais il n'est pas dit pour cela qu'elle ne puisse pas exister quand même. Seulement, elle n'atteint pas cette limite de concentration nécessaire pour qu'elle se manifeste à notre examen. C'est ce qui doit arriver dans le cas de greffe intratesticulaire à action tardive. Deux facteurs doivent être pris en considération : la structure et l'évolution du greffon, et la sensibilité du soma. Cette dernière, à son tour, dépend des conditions hormoniques de la masse testiculaire : plus celle-ci est active, d'autant plus faible est la stimulation fonctionnelle qui s'exerce sur l'ovaire. Le soma est masculinisé, son besoin d'hormone est minime, et par conséquent, la petite quantité d'hormone ovarienne déversée dans l'organisme, demande un temps de latence très long avant d'atteindre le seuil de saturation.

Pour les greffes rénales en présence des testicules, le facteur essentiel semble être le siège. Je dois dire en effet que mes expériences de greffes sous-cutanées ou dans les organes sur des mâles normaux, ont toujours échoué. Le terrain, peut-être, très favorable (LIPSCHÜTZ a presque le 100 % de succès) permet au tissu ovarien de vivre durant un certain temps, même si son activité hormonique est inhibée par l'organisme.

La défense contre le trouble de l'équilibre endocrinien, qui s'exerce d'habitude sous forme d'une destruction du greffon, est dans ce cas, représentée par une neutralisation de sa sécrétion.

En tout cas, ces recherches sont absolument contraires à l'hypothèse de l'antagonisme dans le sens de STEINACH, et elles sont en accord avec la loi du seuil de saturation hormonique dans son acceptation physiologique. Jusqu'à ce que l'organisme soit saturé par l'hormone sexuelle, masculine et féminine, l'action hormonique de la glande génitale du sexe opposé ne peut influencer l'organisme.

Les résultats expérimentaux sont tous concordants. En réalité, la conception de l'antagonisme, suivant la dernière expression que

LIPSCHÜTZ lui a donnée, n'est pas aussi éloignée qu'il peut sembler à première vue de la théorie que je viens d'exposer.

Et la preuve qu'un antagonisme réel entre testicule et ovaire n'existe pas, est apportée encore par les plus récentes expériences de LIPSCHÜTZ, desquelles il résulte que, sauf de rares exceptions, du reste difficilement explicables, l'ovaire peut exercer son action même en présence de fortes quantités de testicule, et vice-versa.

Comme il s'agit toujours de testicules expérimentalement lésés, nous ne pouvons pas évaluer exactement le dommage que ces organes ont subi par rapport à leur action endocrine. La conservation des caractères sexuels en est seulement un aspect ; la quantité d'hormone nécessaire à l'organisme pour qu'il ne soit pas en état de carence, n'est pas forcément la même que celle qui suffit à conditionner les caractères sexuels secondaires.

6. — SEUIL DIFFÉRENTIEL

La notion des seuils différentiels, introduite par Pézard et ses collaborateurs, nous reporte à une idée de graduation. A la suite de leurs recherches sur les oiseaux, ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° Le minimum efficace n'est pas le même pour tous les caractères dépendant du testicule ou de l'ovaire ;

2° Les différences de seuil sont infimes, pour ainsi dire insensibles, mais suffisantes pour échelonner le départ des différents caractères ;

3° La détermination des seuils différentiels, pratiquement très difficile, se ramène en définitive à la détermination des temps d'apparition.

Ils ont, en effet, observé qu'un mâle présentant un minimum efficace d'ovaire greffé ou qu'une femelle présentant un minimum efficace de testicule, ne subissent pas une féminisation ou une masculinisation complètes, mais il y a des seuils différents pour la crête, le plumage, etc., et que pour ce dernier le minimum varie suivant les localisations.

En réalité, pour expliquer les différences dans l'apparition des divers caractères, on pourrait très bien admettre une différence dans les hormones qui agissent sur eux.

Une masse ovarienne déterminée provoque une féminisation

partielle, qui se généralise en augmentant cette dose. Chez les mammifères, les différences de seuil sont très difficiles à mettre en évidence, mais leur existence est très probable. Les expériences de féminisation et d'hermaphrodisme expérimental parlent en ce sens, et démontrent que le seuil de concentration hormonique n'est pas le même pour toutes les actions de l'ovaire.

CHAPITRE VIII

LA GREFFE SUR LES ANIMAUX VIEUX

1. — HISTORIQUE ET PROTOCOLES DES EXPÉRIENCES

Je crois nécessaire d'exposer en détail ce groupe d'expériences de greffe homo et hétérosexuelles, à cause de résultats spéciaux qui ne sont pas en parfaite concordance avec ce que nous avons observé jusqu'ici dans les greffes ovariennes sur des animaux normaux.

Le sujet est encore complètement nouveau et mérite d'être profondément étudié.

La greffe ovarienne sur des animaux vieux a été exécutée pour la première fois par STEINACH sur des rats, sans que ses expériences, accueillies d'ailleurs avec la plus grande incrédulité, eussent aucune suite, jusqu'au jour où Voronoff appela de^e nouveau l'attention des chercheurs sur la possibilité du rajeunissement par ses greffes testiculaires sur les boucs et du singe à l'homme.

Jusqu'alors, même les expériences d'HARMS sur les chiens et les cobayes étaient passées presque inaperçues.

STEINACH greffa des fragments ovariens, soit dans le tissu sous-cutané de l'abdomen, soit sur le péritoine des rates blanches d'âge avancé. Alors qu'avec l'irradiation par les rayons X, il n'arrivait à obtenir que des modifications transitoires et localisées aux organes génitaux, il remarqua à la suite de greffes homoplastiques un changement complet de l'animal. Celui-ci ayant perdu ses caractères de vieillesse, redevint d'aspect jeune. Le poil recommençait à pousser, l'animal pouvait reprendre son activité fonctionnelle, être encore fécond et capable d'engendrer. Selon cet auteur, une véritable prolongation de la vie se présente. Néanmoins, au bout d'une certaine période, l'action de la greffe vient à cesser, et les caractères de sénilité réapparaissent.

A la suite de ces résultats, STEINACH conclut que l'action des

ovaires greffés est double, provoquant ainsi une revitalisation des glandes sexuelles propres de l'animal, qui recommencent à fonctionner. Aux examens histologiques, il trouva que les greffons étaient, pour la plupart, constitués par des corps jaunes et des cellules interstitielles. Nouvelle preuve, selon lui, de la valeur endocrine de ce qu'il appelle la glande de la puberté.

Ces importantes expériences offrent tout de même quelques côtés à la critique et permettent plusieurs doutes. L'espèce choisie n'est pas la plus apte à un contrôle rigoureux ; les signes de la vieillesse ne sont pas faciles à mettre en évidence, et il est toujours difficile de fixer une limite précise à la durée de la vie.

STEINACH parle d'une durée maxima de 30 mois ; j'ai, au contraire, observé des animaux qui ont atteint quatre ans et même plus. D'un autre côté, la théorie de la glande de la puberté est très discutable, et à mon avis n'est pas acceptable (voir chap. IX).

Après lui, HARMS a obtenu le rajeunissement de cobayes et de chiens.

Un autre essai a été fait par KALB sur une chèvre. Il s'agissait d'un animal de 14 ans qui présentait des caractères de sénilité très évidents, et qui était stérile depuis trois ans. Les greffons furent placés sous la peau, entre les muscles, et dans la cavité abdominale. Au bout de quelques semaines, les forces revinrent, le poil repoussa, les mamelons augmentèrent de volume. Quelques mois après, l'animal devint plein et accoucha. Cette chèvre mourut peu de temps après à la suite d'une métrite gangreneuse. Malheureusement, aucun détail histologique n'a été donné sur les greffons.

En 1917, VORONOFF a repris la question de la greffe testiculaire sur les animaux vieux et sur l'homme. Ses expériences ont porté surtout sur la glande sexuelle masculine ; étant donnée leur grande importance, nous en parlerons en détail dans la partie clinique.

Mes expériences, déjà publiées en petite partie, peuvent être divisées en deux groupes : greffes homosexuelles et greffes hétérosexuelles.

a) *Greffes homosexuelles*

Expérience n° 1. — Chienne de race vulpine âgée de 16-17 ans. L'animal était dans un état si lamentable que son maître l'avait emmenée à la fourrière afin de la faire abattre, car il ne lui était plus possible de la garder à la maison. Elle présentait : adiposité anormale, oeil trouble, indifférence sexuelle, respiration fortement asthmatique, difficulté de mouvement et fatigue au moindre effort.

En dehors de son aspect, de l'état des dents, en grande partie tombées, et du poil, il était surtout à remarquer le manque absolu de vivacité. L'animal se laissait traîner par celui qui le conduisait, montait lentement et avec peine l'escalier, en s'arrêtant pour se reposer à chaque étage, et n'aboyait pas.

Elle fut retirée de la fourrière quelques heures après que son maître l'y avait conduite et tenue quelque temps en observation au Laboratoire.

Le 16 janvier 1923, on lui greffa, avec laparatomie moyenne, les ovaires d'une petite chienne vulpine, mais de croisement différent, de l'âge de huit mois environ. Un demi-ovaire fut fixé avec du catgut à la surface de l'ovaire



Fig. 147. — Vieille chienne de 16 ans environ, 18 jours après la greffe ovarienne.



Fig. 148. — La même un an après l'opération.

gauche après cruentation; l'autre moitié fut fixée avec du catgut dans une plaie de l'ovaire droit. Deux morceaux furent placés dans deux poches sous-cutanées abdominales.

L'opération fut commencée avec anesthésie au chloroforme et poursuivie à l'éther. La plaie se cicatrisa par première intention.

Les jours suivants, les greffons sous-cutanés augmentèrent de volume d'une façon considérable, puis, quelque temps après, disparurent complètement. En même temps, la chienne subissait une transformation complète et rapide qui la rendit complètement méconnaissable. D'une pauvre bête sénile qu'elle était, elle devint un animal à aspect jeune et fort, dont l'âge n'était plus révélé que par l'état de la dentition.

Bientôt son poids descendit de 7 kilos à 4, et l'animal, débarrassé de toute sa graisse anormale, reprit sa mobilité. L'œil redevint vif, le poil brillant, la

respiration normale. La chienne était toujours en mouvement ; elle courait, jouait, se roulait par terre comme un animal jeune. Son psychisme se modifia également : elle recommença à aboyer, à fêter et à sauter sur tous ceux qui approchaient (fig. 147-148).

Cette transformation atteignit aussi ses organes génitaux, et les chiens la suivaient comme un animal jeune. En juin, se manifestèrent les signes d'un premier rut; elle fut couverte mais sans aucun résultat ; en février 1924, les manifestations de la chaleur réapparurent. Elle fut mise de nouveau avec le mâle et devint pleine. Vers la mi-avril, elle mit bas cinq petits parfaitement conformés, excepté un qui était complètement dépourvu de queue, mais n'avait pas d'autres malformations (3 mâles, 2 femelles). Un fut tué et les autres furent allaités par elle (fig. 149, 150, 151, 152). Tous ont atteint un développement parfait. Ce résultat est d'autant plus remarquable qu'au moment de l'opération, ses ovaires étaient sclérosés et kystiques.

Le 16 mai 1922, c'est-à-dire une année et quatre mois après la greffe, on exécuta une laparatomie pour enlever les greffons; à cause de l'impossibilité de les distinguer des ovaires, ceux-ci furent enlevés en même temps. Quelques mois après l'opération, l'animal commença à dépérir, puis mourut sans cause déterminée.

Expérience n° 2. — Chienne griffonne bâtarde de 13 ans à peu près, avec caractère de sénilité et d'involution ovarienne bien évidente. Au moment de l'opération, était anormalement grasse, avait une respiration asthmatique et une indifférence psychique.

Le 13 avril, on lui greffe les ovaires d'une chienne de 3 jours (un des petits de la précédente). Les greffons ont été placés dans l'ovaire gauche et sur l'ovaire droit. L'animal diminua en poids, reprit la respiration normale et devint très vif. Il fut tué trois mois après.

Expérience n° 3. — Chienne fox-terrier de 14 ans. Au moment de l'opération, elle avait un aspect complètement sénile (fig. 153). Depuis plusieurs années, elle n'entrait plus en chaleur, le poil et les dents étaient en partie tombés, l'œil trouble. Le 5 mai on lui greffa, selon la méthode habituelle, les ovaires d'une chienne vulpine d'une année. L'animal fut tué au bout de deux mois et demi.

Un mois et demi après environ, l'aspect de l'animal était profondément changé. Le poil recommençait à pousser, l'œil était vif, et la chienne reprenait sa vigueur perdue (fig. 154-155).

b) Greffes hétérosexuelles

Les expériences de féminisation et les remarquables résultats obtenus dans les cas précédents, imposaient la tentative de la greffe ovarienne sur de vieux mâles, expérience qui n'avait pas encore été essayée et qui présentait le plus haut intérêt.

Expérience n° 1. — Chien mâle braque âgé de 12-13 ans (fig. 156). L'animal a précocement vieilli, comme tous les chiens de chasse, qui ont, à la suite des fatigues qu'ils doivent supporter, une vie plus courte.

Il m'a été directement confié par son maître, alors qu'il était en état de sénilité accentuée. L'œil était voilé et trouble, le poil rare, l'animal présentait un manque absolu de vivacité. Il restait toute la journée couché ; et, si on le mettait en liberté, il ne cherchait pas à s'échapper ; conduit en laisse, il



Fig. 149. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.

suivait passivement. Pendant la période d'observation de plus d'un mois, il resta toujours dans ces conditions, et il n'eut aucune manifestation sexuelle, même mis en contact avec des femelles.

Le 2 février 1924, on lui greffa les ovaires d'une chienne vulpine d'un an environ.



Fig. 150. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.

Les deux ovaires ont été greffés suivant des techniques différentes : l'un a été divisé en morceaux placés entre les deux feuillets de la vaginale gauche, et fixés par des points de catgut. Un fragment du second a été enfoncé dans la pulpe testiculaire, à travers une petite plaie de l'albuginée, enfermé et fixé.

Les premières modifications apparurent 20 jours après l'opération et se sont

de plus en plus accentuées. L'animal devint inquiet, vif, se remit à aboyer et à se mouvoir (fig. 157-158).

Ensuite son aspect s'améliora. L'œil redevint vif, le poil luisant, et la bête prit une apparence vigoureuse qu'elle n'avait pas avant l'opération. En même



Fig. 151. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.

temps, sa puissance musculaire et sa résistance augmentèrent ; il court et il saute avec des manifestations de joie lorsqu'il est mis en liberté, et, lorsqu'on le conduit promener, il ne présente aucun symptôme de fatigue, même après de longues marches. Il lui arrive de suivre pendant 22 kilomètres une bicyclette, ce qui lui aurait été absolument impossible auparavant.



Fig. 152. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.

Mais d'autres modifications intéressantes peuvent être observées dans sa manière d'être.

Avant l'opération, il ne montrait aucun signe d'intérêt pour les personnes qui s'approchaient de lui, et tout au plus se bornait à lever le museau. Après, il fêtait tous ceux qui l'approchaient en manifestant le désir d'être mis en

liberté. De même, avant l'intervention, bien souvent il ne s'apercevait pas qu'on l'appelait, de façon à simuler une surdité. C'était, au contraire, seulement un manque d'attention, car quelquefois il réagissait même à des bruits plus légers. Après, il suffisait de siffler pour le faire accourir s'il était libre, ou pour qu'il cherchât à se délivrer pour obéir à l'appel, s'il était enchaîné.

Des modifications également profondes se sont produites dans l'instinct sexuel, qui est revenu ; et les excitations génésiques ont lieu même en l'absence de femelles.

Un autre phénomène caractéristique est le développement des muscles du périnée, qui étaient atrophiés.

Le 16 mai, on recherche les greffons : dans le vaginal gauche, on retrouve



Fig. 153. — Chienne de 14 ans environ, avant la greffe.

deux petits fragments, qui sont fixés au zenker. L'examen histologique ne permet de déceler aucun vestige de l'ovaire. Le testicule gauche était atrophié, le droit fortement hypertrophié.

Expérience n° 2. — Chien braque de 10 ans et demi. Cet animal avait été soumis à de grandes fatigues et présentait un aspect très vieux, lorsqu'il m'a été personnellement confié par son maître.

L'ouïe et la vue étaient fortement diminuées, le flair presque complètement disparu, les dents en partie tombées. Mais ce qui surtout frappait, en dehors de la disparition totale de l'instinct sexuel, était le manque absolu de vivacité et la facilité à la fatigue. Il marchait lentement et tout de suite était si las qu'il se couchait par terre en refusant de continuer le chemin. « Il ne peut pas faire plus de 200 mètres », me disait son maître.

Pendant la période d'observation, les affirmations de ce dernier furent par-

faitement confirmées. Il s'agissait vraiment d'un animal en état de décrépitude physique.

Le 13 avril, on lui greffe trois fragments d'ovaire d'une chienne d'un an environ. Un fragment est placé sur la vaginale gauche, un autre dans la vaginale du même côté, et un troisième par transfixion à l'intérieur du testicule droit.

Les résultats apparurent après un mois et demi avec une telle intensité que l'animal en fut complètement renouvelé et devint, selon son maître, absolument méconnaissable. L'œil devint vif et le poil luisant. Son aspect devint tout autre, il se remit à marcher en portant la tête haute ; les forces perdues re-



Fig. 154. — La même un mois et demi après la greffe.

vinrent ; il recommença à aboyer, à reconnaître ceux qui l'approchaient, et l'instinct sexuel se manifesta, de même que les instincts de chien de chasse.

Je l'ai conduit à la campagne en compagnie de son maître, et, au grand étonnement de ce dernier, il continua à courir pendant des kilomètres, sans laisser paraître le moindre signe de fatigue, avec une résistance remarquable, même pour un chien jeune. Il se mit en quête et donna l'impression que son flair était revenu.

Après cela, il fut rendu à son maître pour être replacé dans les mêmes conditions de vie qu'antérieurement et pour une observation plus précise.

L'état de l'animal continua à se maintenir brillant jusqu'à décembre.

Tout à coup il tomba dans un état de profonde faiblesse et mourut en janvier 1925, sans qu'il fût possible de le voir et de prélever les greffons.

Expérience n° 3. — Chien de berger de 15 ans (fig. 159). Au moment de l'opération, il avait l'œil voilé, le regard atone, le poil rare. Le 5 mai, on lui greffa dans la vaginale gauche et dans le testicule droit les ovaires d'une chienne de

berger. L'animal s'améliora beaucoup (fig. 160), surtout dans la façon de se comporter. Tué au bout de deux mois et 25 jours, il présente des greffons sclérosés.

2. — CONDITIONS D'EXPÉRIENCE

Les expériences de greffe sur les animaux vieux offrent facilement prise à la critique à cause de la difficulté d'une appréciation exacte des caractères de sénilité et de la facilité de se tromper sur les modifications qui suivent l'opération.

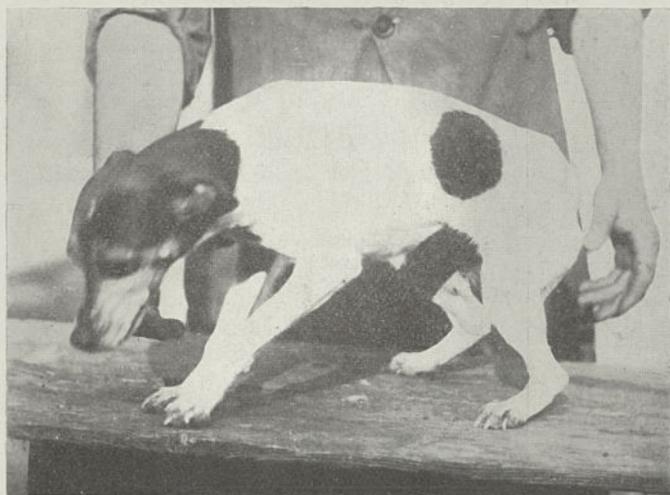


Fig. 155. — La même un mois et demi après la greffe.

Il est évident que le problème doit être abordé avec la plus grande prudence et l'esprit critique le plus sévère, et que les modifications ont besoin d'être étudiées dans leurs manifestations objectives.

J'ai cherché à me mettre dans les conditions les meilleures pour éviter toute erreur de jugement. Les animaux qui ont été pris à la fourrière ont toujours été observés pendant une longue période, en les tenant à un régime constant, de façon à bien connaître leur état physiologique.

Leur poids était contrôlé régulièrement ; leur instinct sexuel observé, leur résistance à la fatigue mesurée.

Lorsqu'on était certain que le changement de vie, de régime,

d'ambiance n'avaient plus aucune influence sur les conditions de l'animal et que l'on connaissait bien son état physiologique, la greffe était exécutée.

La même période d'observation était réservée aux animaux qui avaient été donnés par leurs maîtres. Toutes les données relatives à eux, à leur âge, à leur état étaient soigneusement recueillies et contrôlées.

Après l'opération, ils étaient régulièrement montrés à leurs



Fig. 156. — Chien de treize ans environ, avant la greffe.

maîtres, et lorsque cela m'a été possible, ils furent même rendus en observation.

Tous les animaux qui, tout en étant vieux, ne présentaient pas de signes de sénilité assez évidents, ont été refusés. C'est pour cela que les observations que je rapporte sont encore peu nombreuses. La difficulté de trouver des animaux dans les conditions désirées est très grande ; et quelques-uns d'entre eux (femelles) n'ont pas supporté l'opération.

D'ailleurs, je n'ai pas voulu expérimenter sur les rats, comme STEINACH, car pour ces animaux les causes d'erreur sont plus nombreuses ; et il est difficile de se procurer des animaux présentant des caractères de vieillesse suffisamment accentués.

Tous les animaux ont été photographiés (1) avant et après l'opération. Je reproduis quelques-unes de ces photographies (fig. 127 à 136). Malheureusement, elles ne donnent qu'une idée très approximative des transformations des animaux. Elles en rendent seulement l'aspect morphologique, mais ne peuvent pas présenter les énormes changements énergétiques.

Je n'ai pas pu non plus exécuter toutes les recherches accessoires, c'est-à-dire la mensuration de la pression sanguine, des modifications du métabolisme, etc... C'est pourquoi, je le répète, je



Fig. 157-158. — Le même 2 mois et demi après la greffe.

n'ai rapporté que les cas dans lesquels les modifications observées étaient absolument évidentes et aucune cause d'erreur possible.

3. — MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES

L'action de la greffe est d'ordre général et ne s'exerce pas avec une localisation particulière. Elle se manifeste sous forme d'une réactivation totale des fonctions de l'organisme. Dans ce sens, le mot de rajeunissement est justifié ; c'est une nouvelle poussée de jeunesse qui vient à modifier le rythme physiologique de

(1) La chienne de l'observation I a été photographiée seulement après l'opération. Le changement a été si rapide et inattendu, qu'on a été surpris, avant d'avoir pris la photographie. Il faut avouer que, comme c'était le premier animal opéré, on ne s'attendait pas à un changement si brusque et complet.

l'animal. Toutes les fonctions qui étaient ralenties reprennent une nouvelle vigueur, celles qui étaient abolies réapparaissent, là où aucune lésion anatomique irrémédiable ne s'était produite.

Ce n'est pas seulement une modification morphologique, car la vieillesse a des stigmates qui ne peuvent pas être effacés, mais surtout une transformation énergétique. L'œil trouble devient vif, surtout parce que l'animal a repris, si j'ose dire, intérêt à la vie.

Le vieux chien devient indifférent à ce qui l'environne ; son



Fig. 159. — Chien de 15 ans environ, avant la greffe.



Fig. 160. — Le même deux mois après la greffe.

intelligence est affaiblie et ne se réveille qu'à de rares moments. Sa faculté d'attention a disparu, ainsi que la volonté de mouvement.

Chez les animaux opérés, le retour de la vivacité est ce qui frappe d'abord

Un animal qui ne bougeait presque plus, qui vous laissait approcher sans réagir, reprend de nouveau son instinct, et retrouve en même temps sa voix pour aboyer, son intelligence pour vous fêter s'il vous connaît, pour grogner contre vous, si vous lui êtes étranger.

L'intérêt pour les personnes est une des premières modifications psychiques chez les animaux très séniles. Au moindre bruit, les oreilles se dressent, le museau se lève et l'animal est debout, retenu seulement par sa chaîne.

Vous lui montrez un caillou, vous le jetez ; vous en prenez un autre, le cachez, le jetez de nouveau, toujours son œil suivra vos mouvements ; et s'il est libre, il courra vers le projectile, pour revenir tout de suite à vous, prêt à recommencer.

Si, auparavant, il était fatigué de se tenir sur ses jambes, maintenant il pourra marcher et courir sans arrêt.

Tous les vingt pas, il se couchait par terre pour se reposer ; sa marche était pénible, et bien souvent il était derrière vous, la tête basse et les jambes tremblantes ; maintenant il vous précèdera en courant, et il parcourra trois fois le même chemin pour venir à votre rencontre, la tête toujours levée.

L'aspect physique subit les mêmes modifications : les animaux gras redeviennent minces et agiles. Les muscles qui étaient flasques et peu saillants reprennent de nouveau un relief, et ceux qui semblaient atrophiés se développent.

Le poil repousse et acquiert le luisant perdu.

Les mêmes phénomènes apparaissent chez les mâles et chez les femelles.

Ces dernières présentent des périodes de chaleurs, se laissent couvrir, peuvent devenir pleines et mettre bas, même après plusieurs années de stérilité.

A leur tour, les mâles retrouvent leur puissance et leurs instincts sexuels, quelquefois avec une grande intensité.

Les uns et les autres jouent comme des jeunes, se suivent, sautent, courent, se roulent par terre. Plusieurs fois, il m'est arrivé de faire évaluer l'âge des animaux opérés par des vétérinaires qui n'étaient pas au courant de la greffe, et qui, ayant vu les animaux en liberté, leur donnaient 1 ou 2 ans.

Ils étaient bien étonnés de s'apercevoir, en examinant l'animal de près, que la bouche était dépourvue de dents et qu'ils s'étaient trompés au moins de dix ans.

Ceux qui avaient vu les animaux avant, ainsi que leur maître, avaient l'impression d'une transformation complète : « Il est méconnaissable, ce n'est plus lui, c'est une autre bête », telles étaient les expressions qu'ils employaient en voyant l'animal au bout de quelque temps.

Et il ne s'agit pas d'une simple impression, mais d'un fait réel, démontré non seulement par le témoignage unanime de tous ceux qui ont observé les animaux, mais aussi par les phénomènes objectifs que voici :

Modification générale de l'aspect et du comportement ; poussée nouvelle du poil ; retour de la faculté d'attention, et de toutes les

manifestations psychiques de l'animal jeune, réaction rapide à toute excitation. Développement musculaire ; modification du flair, amélioration de la vue. Retour des forces et de la résistance physique à de longues courses. Disparition de la graisse anormale et de l'asthme respiratoire. Retour de l'instinct sexuel et de la capacité génésique. Voilà en peu de mots les modifications les plus frappantes que j'ai constatées sur les animaux opérés, et qui constituent, dans leur ensemble, le phénomène du « rajeunissement ».

Il s'agit de faits bien nets et certains, analogues à ceux qui ont été observés chez les mâles après la greffe testiculaire et dans quelques cas de ligature du canal déférent.

Leur interprétation est difficile, leur réalité indéniable. Quant à l'époque de leur apparition, elle est variable, mais d'habitude assez précoce ; au bout de 20 jours, un mois, et quelquefois moins que cela. Naturellement, les modifications ne sont pas toujours également profondes et complètes.

4. — MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES

Dans tous les cas observés, il ne m'a pas été possible de retrouver les greffons. Leur disparition est facilement contrôlable sur les mâles, chez lesquels on peut reconnaître les restes du tissu ovarien implanté sous la forme d'un petit nodule scléreux ou d'une cicatrice.

La question est au contraire plus compliquée pour les femelles, étant donné l'endroit de la greffe. Le greffon intraovarien peut être intimement confondu avec l'ovaire même de l'animal, de façon à rendre impossible la constatation de sa présence.

L'examen histologique des ovaires propres des animaux greffés m'a donné un résultat d'autant plus inattendu que personne n'avait encore observé de phénomènes semblables. Comme il est bien connu, les ovaires des vieux animaux subissent un processus d'involution fibreuse et de dégénérescence kystique que j'ai eu maintes fois occasion de constater à l'examen histologique.

L'épithélium germinatif se détruit en grande partie et ne reste conservé qu'en quelques endroits. Les cellules s'aplatissent, se réduisent de volume, et présentent pour la plupart des phénomènes de dégénérescence (pynose, etc.), l'albuginée s'épaissit, les follicules primordiaux dégènèrent et se sclérosent, étouffés par l'invasion du tissu conjonctif fibreux. Le stroma augmente d'une façon considérable, et il est formé surtout par du tissu

fibreux. Les follicules deviennent très rares et sont pour la plupart en voie de régression. Ils se rétrécissent ; la thèque externe augmente de volume, la granuleuse ne présente qu'exceptionnellement des karyokinèses. Beaucoup d'entre eux sont complètement sclérosés ou en voie de dégénérescence. Partout on rencontre des kystes de dimensions différentes, qui proviennent de la dégénérescence folliculaire. Les corps jaunes peuvent résister quelque temps, mais ils perdent toute apparence fonctionnelle.

Tandis que la partie corticale a diminué d'épaisseur et s'est réduite à un mince ruban périphérique, la médullaire augmente ; les vaisseaux sont tortueux avec de grandes parois.

Ayant examiné les ovaires de la chienne n° 1, après un an et

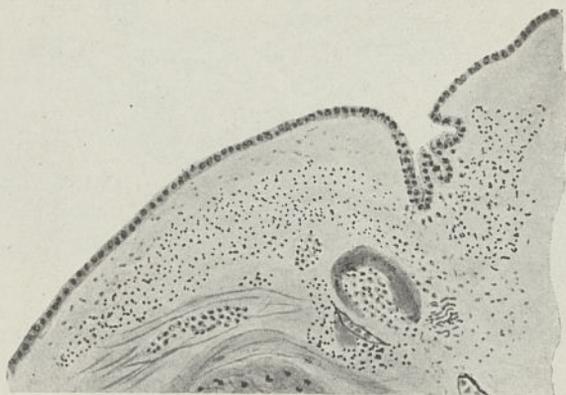


Fig. 161. — Invaginations de l'épithélium germinal dans l'ovaire d'une vieille chienne de 17 ans, un an et 4 mois après la greffe ovarienne. Oc. 2, Ob. 3. Chambre Abbe-Zeiss.

4 mois de greffe, j'ai été étonné par les profondes modifications que j'y ai rencontrées, bien qu'au moment de la greffe ils étaient sclérosés et en voie de dégénérescence kystique.

D'importants phénomènes de régénération ont eu lieu dans les deux organes, mais surtout dans l'ovaire droit.

L'épithélium germinatif, qui manque en plusieurs points, présente là où il est conservé de nombreuses invaginations (fig. 161). Leur dimension et leur aspect sont très différents. En quelques endroits elles sont très profondes et pénètrent assez loin dans le stroma (fig. 162). En d'autres cas, il s'agit au contraire de petites dépressions formées par quelques cellules (fig. 163). Le bourgeonnement épithélial donne naissance à des îlots épithéliaux (fig.

164), qui se séparent et viennent à constituer des cordons néoformés qu'on trouve en grand nombre dans l'ovaire, et se répandent jusqu'à la médullaire. Ils sont de dimensions très différentes et irrégulièrement distribués. En quelques endroits ils forment plutôt que des cordons des amas épais. Leur nombre est variable suivant les parties qu'on examine : en certains points, ils sont



Fig. 162. — Invaginations de l'épithélium germinatif de la même chienne vues à grossissement plus fort. L'épithélium se détache ensuite et pénètre dans le stroma sous forme de cordons épithéliaux. Oc. 3, Ob. 6. Chambre Abbe-Zeiss.

en quantité énorme, l'un à côté de l'autre, et donnent l'impression d'un organe à type embryonnaire.

Il ne m'a pas été possible de déceler une néoformation ovulaire, mais il est très vraisemblable de l'admettre, à cause de la présence de follicules primordiaux en amas épais. On rencontre encore plusieurs follicules en voie de développement, beaucoup d'entre eux avec deux et même trois ovules (fig. 165). Presque tous ont une

thèque interne très mince. La glande interstitielle est bien développée.

A côté des follicules bien conservés, il y en a d'autres complètement dégénérés et sclérosés ; et on rencontre fréquemment des petits kystes.

Leur distribution est irrégulière, le processus de régénération n'a pas lieu partout avec la même intensité. A côté d'endroits à épithélium germinatif bien conservé et bourgeonnant et à cordons épithéliaux très nombreux, il y en a d'autres où l'ovaire a conservé un aspect sénile ; les follicules y sont sclérosés, l'albuginée épaisse ; l'épithélium manque, le stroma a l'aspect d'un tissu cicatriciel avec de rares éléments cellulaires.

On remarque encore la présence de corps jaunes vrais.



Fig. 163. — Un autre point de la même préparation. Petite dépression de l'épithélium germinatif et passage isolé des cellules épithéliales dans le stroma. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

En résumé, l'examen histologique montre d'importants phénomènes de régénération (invaginations de l'épithélium germinatif, cordons cellulaires néoformés, etc.) qui ont lieu dans un organe à type sénile (stroma sclérosé, kystes et formes de dégénérescence folliculaire, etc.).

J'ai observé des phénomènes du même type, quoique moins accentués dans les ovaires des chiennes n° 2 et n° 3 examinées 3 mois et 2 mois et demi après la greffe.

5. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Je me bornerai à quelques observations, renvoyant à la seconde partie de ce travail, où je traiterai d'une façon plus complète la question du rajeunissement. Nous avons vu que les phénomènes physiologiques déterminés par la greffe d'un ovaire jeune sur des

animaux vieux de sexe masculin ou féminin sont très importants, et que cette action énergétique et transformatrice est indiscutable. L'examen histologique nous confirme l'importance de ces modifications, qui ne sont pas simplement fonctionnelles, mais encore anatomiques. Cette donnée nous apporte non seulement le premier fait vraiment objectif qui ait été jusqu'ici observé en ce domaine, mais nous permet en même temps d'aborder le problème complexe du mécanisme d'action de la greffe.

Examinons avant tout la greffe sur les femelles.

Après l'opération, les ovaires de celles-ci se remettent à fonc-

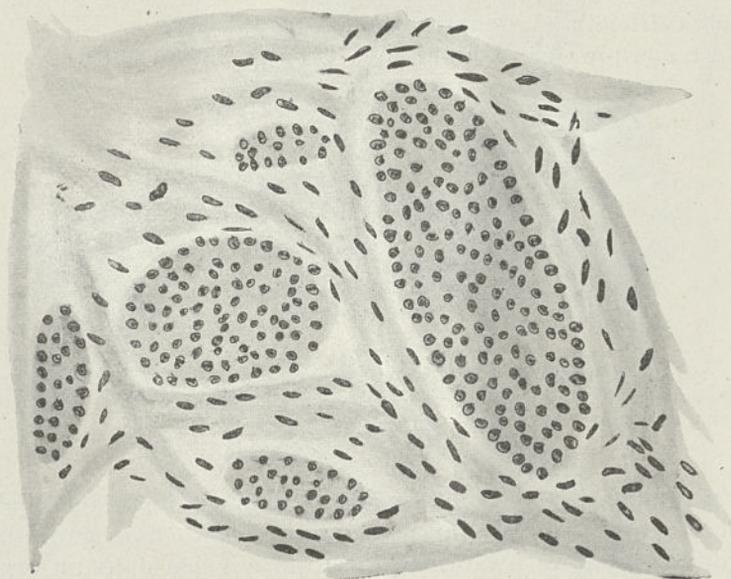


Fig. 164. Ilôts épithéliaux néoformés des invaginations de l'épithélium germinatif. Oc. 3, Ob. 8. Chambre Abbe-Zeiss.

tionner à la suite d'importants phénomènes de régénération dont ils sont le siège. Toutes les modifications physiologiques observées peuvent-elles être mises en rapport avec ce processus de régénération ?

L'action de l'ovaire greffé s'exerce-t-elle seulement par l'intermédiaire des ovaires propres de l'animal, ou possède-t-elle aussi une influence directe ?

Plusieurs faits sont à l'appui de cette seconde hypothèse.

L'examen des ovaires des chiennes n^{os} 2 et 3 nous démontre qu'au bout de 2 mois et demi à 3 mois les phénomènes de régé-

nération sont à peine ébauchés, tandis que les modifications physiologiques sont bien plus précoces. La chienne n° 1 nous donne un autre exemple intéressant : 5 mois après l'opération, l'animal est entré en chaleur, mais couverte n'est pas devenue pleine. Comme une insuffisance du mâle est à exclure, car il s'agissait d'un animal bien conformé, il faut admettre que les ovaires étaient encore incomplètement régénérés ; ce qui rend probable une action des greffons non encore résorbés sur la détermination du rut. Cette hypothèse est d'ailleurs en parfait accord avec la loi du seuil de saturation hormonique, qui règle la prise du greffon, et que nous avons formulée (V. Chap. VII). L'organisme sénile en carence physiologique de l'hormone sexuelle conserve en lui l'organe greffé, qui produit une sécrétion dont il éprouve le besoin. Lorsque les ovaires propres, régénérés, recommencent à fonctionner, cette condition de carence, essentielle pour la reprise, vient à manquer, et les greffons se résorbent.

La même observation doit être faite pour les mâles ; il est évident que, lorsque les testicules recommencent à fonctionner, l'ovaire est destiné à se détruire. Mais dans la première période qui suit l'opération, et dans laquelle l'animal peut être considéré comme uncastré, une action directe du greffon est très probable.

Ces données expérimentales nous permettent de donner une réponse à une question que je m'étais posée il y a longtemps (1) : les petits qui ont été mis au monde par la chienne greffée provenaient-ils des ovules du greffon ou des ovaires de la mère ? J'avais observé que la couleur des petits rendait probable cette deuxième hypothèse. En effet, l'animal qui était complètement noir avait été greffé avec les ovaires d'une chienne blanche à taches noires et couverte par un chien jaune-brunâtre. Les petits

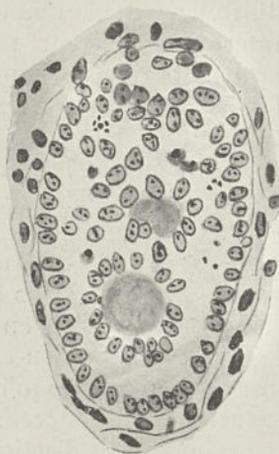


Fig. 165. — Ovaire de vieille chienne 1 an et 4 mois après la greffe ovarienne. Follicule atrétique avec deux ovules. Oc. 3, Ob. 6. Chambre Abbe-Zeiss.

(1) V. PETTINARI. Innessi d'ovaia in animali vecchi. *Boll. soc. Med. Cir. Pavia*, Fas. 3, 1924.

ont été trois de robe semblable à celle du père et deux complètement noirs comme la mère. Aucun ne rappelait les caractères de la donneuse.

L'examen histologique sembla confirmer cette donnée, et nous autorise à considérer ces ovules comme provenant des ovaires propres de la chienne.

En concluant, nous pouvons donc dire que l'action des ovaires d'animaux jeunes greffés sur des vieux influence tout l'organisme. Cette action stimulatrice sur les différentes fonctions produit un véritable renouveau auquel les autres glandes à sécrétion interne ne peuvent pas rester indifférentes, et auquel tous les organes et tissus prennent part, quoique à des degrés divers, selon les conditions dans lesquelles ils étaient au moment de l'opération.

L'influence de l'ovaire est parfaitement analogue à celle exercée par le testicule (STEINACH, HARMS, VORONOFF, THOREK, MARRO, etc.). Cela paraît démontrer que les deux glandes sexuelles peuvent exercer, à côté d'actions discordantes et divergentes, une action commune dans laquelle l'ovaire peut remplacer le testicule. Nous nous trouvons en présence de manifestations qui concernent l'organisme dans son ensemble et n'ont aucun rapport avec celles que nous avons jusqu'ici décrites dans les greffes homo et hétérosexuelles, qui concernaient surtout les caractères sexuels.

Les modalités d'action de la greffe semblent différer suivant les périodes.

Dans un premier temps, le greffon lui-même exerce directement une action rénovatrice sur les diverses parties de l'organisme ; lorsque cette activité a atteint les glandes génitales de l'animal qui redeviennent capables de fonctionner, celles-ci remplacent le tissu greffé, qui se résorbe.

CHAPITRE IX

ORIGINE DES HORMONES OVARIENNES

Nous avons parlé jusqu'ici des ovaires comme d'un tout homogène du point de vue endocrinien, mais en réalité il s'agit d'un organe complexe, très différencié, composé de parties diverses adaptées à des fonctions différentes.

Lorsque nous parlons d'hormone ovarienne, nous employons un terme large et indéterminé, qui comprend des possibilités assez différentes, cause de confusion ; si dans l'ovaire se trouvent en effet des parties morphologiquement hétérogènes exerçant des fonctions opposées, il est clair que lorsqu'un auteur parle de fonction ovarienne sans spécifier, il peut vouloir signifier parfaitement le contraire de ce qu'un autre veut dire avec la même expression.

Cette notion semble ressortir de toute la physiologie ovarienne, et il est difficile d'admettre une simple variabilité de seuil vis-à-vis d'un hormone unique pour expliquer le rôle endocrinien de l'ovaire

L'étude du cycle sexuel nous démontre que la fonction de l'ovaire ne s'exerce pas toujours dans le même sens ; son influence non seulement n'est pas la même aux diverses périodes de la vie, mais même à chacune de ces époques présente des variations.

A l'action morphogénétique de la période du développement fait suite la période conservatrice et régulatrice qui, dès la puberté, s'établit pour tout le temps de la maturité sexuelle.

C'est alors qu'entrent en jeu ces changements périodiques qui ont leur expression la plus frappante dans la menstruation de la femme, mais qui se présentent aussi chez les autres mammifères avec les manifestations du rut, qui en sont l'équivalent parfait, comme les recherches de ces dernières années l'ont démontré.

L'étude des modifications qui en dérivent, et influencent tout l'organisme a jusqu'ici porté sur le tractus génital, sur lequel elles sont plus évidentes et plus facilement accessibles à l'observation.

Nous en avons déjà parlé en détail, et nous avons démontré qu'elles se produisent d'une façon analogue en général, même sur les animaux greffés.

De cette description, il ressort que ce processus rythmique présente des phases différentes : une période destructive, et une période réparatrice.

Est-il logique d'admettre que la seconde phase soit une conséquence naturelle de la première, et que le processus une fois commencé évolue fatalement et spontanément jusqu'à la reconstruction anatomique des tissus détruits ? ou, au contraire, n'est-il pas plus vraisemblable que la phase destructive et la phase réparatrice, inséparables dans leur succession anatomique, ne soient déterminées par deux stimulations différentes et de sens opposé ?

Le parallélisme avec les phénomènes de la grossesse s'impose ici : si la menstruation de la femme est l'avortement d'un œuf non fécondé, le rut des animaux ne représente-t-il pas dans ces manifestations l'aspect d'une grossesse qui ne se présente pas ? Les modifications progressives du tractus génital dans la grossesse nous démontrent l'existence d'un facteur spécial qui les détermine, et nous portent à croire que les deux phases sont nettement distinctes dans leur origine.

Les modifications gravidiques et puerpérales de la glande mammaire et des mamelons nous donnent un deuxième exemple de cette variété d'actions de la glande sexuelle féminine. En étudiant en détail le mécanisme de la sécrétion lactée, nous verrons qu'il existe deux périodes nettement distinctes : la période de la formation morphogène, et la période sécrétoire, qui ne semblent pas être directement la conséquence l'une de l'autre, mais paraissent au contraire sous la dépendance de causes différentes.

Cette opposition et cette diversité fonctionnelle, dont nous pourrions multiplier les exemples, peuvent être relevées même dans les rapports des divers éléments ovariens entre eux.

Si le balancement saisonnier entre la partie interstitielle et la partie générative a été observé jusqu'ici d'une façon contradictoire et incomplète, si les rapports variables entre le stroma et la partie folliculaire sont dus à l'évolution même de l'ovaire, et le rapport inversement proportionnel entre le développement de la glande interstitielle et des corps jaunes faux chez les espèces différentes est très douteux, il est tout de même certain que la constitution de l'ovaire varie au cours des différentes périodes de la vie sexuelle.

Les données physiologiques sont en parfait accord avec les

recherches histologiques. La présence de transformations périodiques des éléments ovariens, la diversité des parties de l'ovaire, nous portent à songer qu'aux diversités structurelles correspondent des diversités physiologiques.

Il nous semble donc logique d'admettre que l'ovaire produit des hormones différentes, et qu'il n'est pas possible de parler de simples différences quantitatives.

Ces points bien fixés, quels sont les éléments ovariens auxquels est due la production des hormones sexuelles ?

Les opinions sont partagées. D'un côté, un groupe d'auteurs qu'il serait trop long d'énumérer, et dont je rappelle seulement STEINACH, défendent la théorie de la glande interstitielle.

C'est spécialement ce dernier qui a poussé cette théorie jusqu'à ses conséquences extrêmes à la suite des résultats histologiques de ses greffes sur les rats et les cobayes, qu'il trouva au bout de 18 à 24 mois formées presque exclusivement par des cellules interstitielles ; il supposa donc que l'action hormonique de l'ovaire dépend seulement d'elles, et affirma que dans les cas d'homosexualité masculine, il est possible de mettre en évidence dans les testicules des éléments identifiables comme des cellules interstitielles féminines (F. ZWISCHENZELLEN), auxquelles seraient dues les stimulations sexuelles anormales. Partant de cette considération qu'entre les modifications qui se produisent pendant la maturation sexuelle et la puberté et celles qui se présentent dans la grossesse, il n'existe pas de différences de qualité, mais seulement de degré, il appela glande de la puberté tout le système à sécrétion interne de l'ovaire et du testicule.

Au contraire, une autre série de chercheurs nient l'importance endocrine de la glande interstitielle, et attribuent à l'épithélium folliculaire toute l'activité endocrine. Une opinion intermédiaire est représentée par Bucura, duquel Sand et Athias se rapprochent. Il soutient l'équivalence des différentes parties constitutives de l'ovaire au point de vue de la sécrétion interne, et la possibilité d'une substitution réciproque.

Les éléments ovariens doivent être considérés, soit morphologiquement, soit physiologiquement, sous un angle sexuel commun. En des conditions différentes, ils agissent en se remplaçant dans leurs effets sur les caractères sexuels accidentels féminins. Les cellules de la granuleuse seraient la substance hormonique primaire qui, avant la puberté, produirait la quantité nécessaire d'hormone, quoique leur fonction essentielle soit la nutrition de l'œuf, mais lorsque celui-ci se détruit (atrésie), ou est expulsé

(ovulation), les cellules hypertrophiques de la thèque et du corps jaune les remplaceraient. Les cellules théco-lutéiniques et du corps jaune seraient la substance hormonique secondaire qui emmagasine les hormones, et les produit en quantités variables selon les nécessités de l'organisme (SAND).

Cette théorie a été dernièrement acceptée par LIPSCHÜTZ, qui avait déjà été un des principaux défenseurs de la glande interstitielle. Dans son dernier livre, il soutient que la sécrétion interne de l'ovaire est produite par les follicules, plus ou moins abondamment selon les divers stades de croissance. Il pose la question surtout au point de vue quantitatif : il ne s'agit pas de différences qualitatives. Tous les divers éléments du follicule et les cellules lutéiniques exercent une action hormonique du même ordre, mais qui varie aux divers stades au point de vue quantitatif.

La menstruation, les phénomènes du rut, l'hypertrophie de la glande mammaire peuvent être provoqués indifféremment par le follicule mûr et par le corps jaune.

Au contraire, MARSHALL et WOOD (1923) soutiennent l'idée d'une localisation précise de différentes hormones sexuelles, et ils attribuent aux cellules interstitielles une action trophique sur l'utérus, qu'elles conservent en bon état de nutrition ; aux follicules mûrs le rôle de déterminer le rut et les phénomènes concomitants ; au corps jaune la tâche de provoquer l'hypertrophie gravidique de l'utérus et la lactation.

Nous étudierons la question dans ses deux aspects successifs : c'est-à-dire que nous verrons d'abord auxquels parmi les éléments constitutifs de l'ovaire on peut attribuer une action endocrine ; et après, nous rechercherons s'il est possible d'établir une localisation plus précise, et de déterminer le rôle respectif des éléments endocriniens dans les diverses manifestations qui sont sous leur dépendance.

1. — LES ÉLÉMENTS ENDOCRINIENS DE L'OVAIRE

La détermination exacte des parties de l'ovaire auxquelles doit être attribuée l'action endocrine est très difficile parce qu'avec nos moyens de recherche nous n'arrivons jamais à isoler un de ses éléments de façon à pouvoir étudier séparément son action. On suppose généralement que les hormones peuvent agir en quantité minime, ce qui ne nous permet pas d'exclure l'action d'un élément donné, même s'il se trouve dans les greffons en

quantité très petite. Tant qu'il reste quelque représentant d'une structure déterminée, une objection est toujours possible, et nous ne sommes pas autorisés à lui nier une participation possible à l'action endocrine du greffon.

D'une façon générale, la tendance moderne est de proclamer l'identité endocrinienne des différentes parties constitutives de l'ovaire, et d'admettre une équivalence hormonique, tendance qui se manifeste aussi pour la glande sexuelle masculine, en s'opposant à la rigidité des doctrines précédentes.

De notre côté, tout en admettant qu'aucune affirmation absolue ne peut être faite avant qu'on ne soit arrivé à l'isolement des différents éléments ovariens, nous croyons tout de même pouvoir tirer certaines conclusions qui, sans être absolument certaines, sont tout de même très probantes.

Il est bien entendu que d'après de simples faits anatomiques, on ne peut pas conclure à une action endocrinienne ; mais la donnée morphologique, incomplète en elle-même, acquiert une nouvelle valeur lorsqu'il est possible de la mettre en rapport avec un fait physiologique déterminé.

Et il n'est pas moins vrai que le critérium quantitatif, quoique très incertain, doit avoir une certaine signification, surtout lorsqu'on le met en correspondance avec un phénomène hormonique très accentué.

C'est en nous basant principalement sur ces données que nous examinerons maintenant les greffons, et chercherons à voir s'il est possible d'apporter quelques précisions plus grandes dans l'étude de la valeur endocrinienne des divers éléments ovariens.

La question n'est pas purement théorique, comme certains auteurs semblent le croire. Certainement, à un point de vue général, aucune division n'est justifiée. Si la sécrétion endocrine est dévolue à un élément déterminé, il n'en est pas moins vrai que, pour que cette action puisse s'exercer, les autres parties sont également nécessaires, quel que soit leur rôle, nutritif, de soutien, etc. C'est la sympathie fonctionnelle, l'harmonie physiologique de toutes les parties constitutives d'une glande qui en rend possible le fonctionnement régulier, et sous ce rapport toutes ces parties sont également importantes. La généralisation doit être même plus grande : au fonctionnement d'un élément endocrinien déterminé n'est pas seulement nécessaire la présence d'un élément X de la même glande, mais encore l'action du cœur qui lui porte le sang indispensable à sa nutrition et à l'élimination de ses produits, ou du système nerveux qui le règle, ou de telle autre glande qui lui envoie des stimulations ou des inhibitions.

A côté de l'importance théorique d'une connaissance de ce genre, qui, surtout pour une glande polymorphe comme l'ovaire, marquerait un grand progrès dans nos connaissances physiologiques, il y a un problème pratique du plus haut intérêt : l'exacte détermination de la valeur endocrinienne des diverses parties constitutives de l'ovaire apporterait un éclaircissement important à nos connaissances cliniques et à nos possibilités thérapeutiques.

L'usage d'extraits opothérapiques formés d'un seul élément ovarien (corps jaune) passerait des conditions presque empiriques dans lequel il se trouve aujourd'hui aux plus brillantes réalisations scientifiques.

a) Follicules

Si nous examinons un ovaire au bout de quelques mois de greffe, lorsque les modifications fonctionnelles de l'hôte sont manifestes, nous voyons qu'il est formé en majorité par des follicules à divers stades d'atrésie et de développement. Parallèlement à leur abondance exceptionnelle, la fonction ovarienne se manifeste intensément jusqu'à atteindre une période d'activité maxima, qui est particulièrement évidente dans les greffons hétérosexuels.

A cette poussée anatomique correspond une poussée physiologique. Au contraire, lorsqu'ils se détruisent et disparaissent (greffons vieux), l'action endocrine vient à manquer. Cette correspondance est également vraie pour les follicules en voie de développement et les follicules en atrésie.

Nous pouvons dire que la principale caractéristique histologique de l'ovaire greffé qui a pris est d'entrer dans une série de périodes d'activité proliférative maxima avec maturations et atrésies folliculaires plus rapides et plus nombreuses.

En rapprochant ces phénomènes des phénomènes physiologiques, il nous semble impossible de nier un lien entre les deux faits.

La caractéristique physiologique principale de l'ovaire greffé sur un mâle ou sur une femelle castrée est d'entrer dans une série de périodes d'activité fonctionnelle maxima liées aux transformations anatomiques.

Prenons encore l'exemple du mâle féminisé. Nous avons l'un à côté de l'autre deux faits anormaux : le développement des

mamelles avec sécrétion lactée, et la transformation anatomique atypique.

Le greffon intensifie ses processus prolifératifs, et simultanément son action hormonique augmente, sans qu'aucune autre modification somatique ait lieu en dehors de celle déterminée par la présence du greffon. Les modifications mammaires sans grossesse ne peuvent être déterminées que par l'ovaire. C'est donc bien dans les transformations intimes du greffon que nous avons le droit d'en rechercher la cause.

Nous voilà donc à la conception quantitative. Une déduction s'impose : c'est le développement folliculaire qui conditionne ces modifications mammaires, les autres éléments n'ayant pas changé de nombre ni d'aspect.

Nous avons choisi un phénomène isolé, et nous avons schématisé les faits pour en donner une représentation saisissante, telle qu'elle nous a frappé dès le commencement de nos recherches ; mais une analyse plus minutieuse s'impose.

Ce que nous avons dit pour un fait physiologique et pour une structure histologique isolée a la valeur d'une loi générale. De même que les mamelles, l'utérus s'hypertrophie et se transforme ; de même que les follicules, les corps jaunes se développent en quantité anormale et prennent des dimensions bien plus grandes que dans l'organe normal. Ayant bien fixé cette relation entre l'action physiologique et l'évolution histologique du greffon, examinons en détail la constitution de ce dernier et ses rapports avec la sécrétion interne.

Ce que nous venons de dire nous permet de n'insister pas davantage sur la valeur endocrinienne des follicules. Mais ce terme follicule est un terme encore trop vague et trop incertain.

Nous avons déjà vu que le follicule constitue l'élément fondamental de l'ovaire et contient en puissance tout l'organe adulte. *En réalité le cycle ovarien est un cycle folliculaire.* Nous ne connaissons pas son déterminisme, mais c'est bien de lui que sont originaires les corps jaunes et que le stroma reçoit ses réserves cellulaires.

Il constitue une individualité anatomique bien nette, et rien ne manque à sa complète individualité. Par sa forme, par la variété des éléments qui le constituent, par les processus évolutifs et les transformations qu'il présente, chaque follicule peut être considéré comme un véritable organe complet.

On n'aurait pas tort de définir l'ovaire adulte un ensemble des follicules, et de réduire à ceux-ci en dernière analyse son étude

histologique et physiologique. Mais nous nous voyons obligés de les considérer dans leurs différentes parties constitutives : l'ovule, les cellules de la granuleuse, les cellules thécales. Nous traiterons enfin de l'importance et de la signification de la liquor.

La signification endocrine de l'ovule échappe pour le moment à nos possibilités de recherche. Aucun fait ne parle pour une action sécrétoire, mais une action de résorption ne peut pas être exclue. Si nous songeons qu'il représente en puissance tout l'individu, et que dans le processus de fécondation le spermatozoïde semble posséder seulement une action énergétique même pas toujours nécessaire (parténogénèse complète chez certaines espèces inférieures), nous sommes portés à voir en lui la cellule la plus différenciée de l'organisme. Son protoplasme hautement évolué, dans lequel semblent confluer les propriétés fondamentales de tous les organes et tissus, se dissoudra-t-il sans exercer aucune influence ?

Les qualités qui se sont accumulées en lui après un long processus d'élaboration, se disperseront-elles sans aucune utilité pour l'organisme ? Le processus d'atrésie signifiera-t-il pour l'ovule une mort stérile ; et la résorption de ces débris aura-t-elle la même signification que celle d'une cellule conjonctive banale ?

Aucune réponse ne peut être donnée à ces interrogations, et le problème reste à résoudre.

A mon avis, la question mérite d'être étudiée très sérieusement. Une étude d'anatomie comparée serait surtout très intéressante. Si les autres cellules ovariennes peuvent avoir à peu près la même signification et la même constitution, certaines différences fondamentales pourraient bien trouver leur explication dans une action différente de l'ovule, que nous savons être de constitution très variable suivant les espèces.

L'appréciation de la valeur endocrine des cellules de la granuleuse semble être plus accessible à nos moyens d'investigation.

Celles-ci sont l'élément prédominant du greffon. Tandis que les karyokinèses ne sont jamais très abondantes dans les thèques, elles sont toujours très nombreuses dans la granuleuse, non seulement dans les follicules en voie de développement, mais aussi dans les follicules en atrésie. Les processus de multiplication continuent jusqu'à la dernière minute, et dans la balance cellulaire du greffon ce sont certainement les cellules de la granuleuse qui prédominent.

En étudiant l'atrésie, nous avons arrêté notre attention sur les

modalités suivant lesquelles elle se présente dans les greffons, et nous avons remarqué deux périodes, que nous avons appelées période des cellules de la granuleuse et période thécale.

Dans les greffons actifs, c'est la première qui prédomine ; les formes oblitérantes pures ne sont pas fréquentes ; la forme granuleuse-thécale s'arrête de préférence aux premiers stades ; la formation abondante de corps jaunes faux coïncide d'habitude avec la période de déclin du greffon.

Si nous prenons encore l'exemple du mâle féminisé, qui nous permet une évaluation précise de l'action hormonique du greffon, et que nous examinons ce dernier au moment de la sécrétion lactée, nous trouvons deux phénomènes histologiques également frappants.

Un très grand nombre de gros follicules éclatés pleins de sang et en voie de dégénérescence kystique, et un nombre également élevé de follicules en voie de développement et au premier stade d'atrésie ; les corps jaunes faux peuvent complètement manquer.

Dans les gros follicules éclatés, les cellules de la granuleuse sont presque complètement disparues, et aucune transformation lutéinique n'a lieu ; dans les follicules kystiques, on observe de même la dégénérescence des cellules de la granuleuse, qui tout de même continuent à présenter des mitoses, et des modifications scléreuses dans les thèques. Les cellules de ces dernières ne présentent pas d'habitude de phénomènes d'hypertrophie ou d'hyperplasie.

Dans les autres formes d'atrésie, l'hypertrophie thécale peut manquer ; le plus souvent elle est assez modérée et semble procéder très lentement.

Il y a quelque chose qui semble nous échapper dans le processus : les rapports précis entre cellules de la granuleuse et cellules thécales sont obscurs. Quelquefois on a même l'impression d'une transformation simultanée des deux types cellulaires en un type unique. En effet, on observe fréquemment ce phénomène paradoxal : les cellules thécales qui envahissent la cavité du follicule atrésique, tout en augmentant de nombre, ne présentent que de rares karyokinèses ; les cellules de la granuleuse qui diminuent ne montrent que des cas de dégénérescence très limités, et ont au contraire un nombre très grand de mitoses.

Mais ce n'est pas le fait le plus fréquent.

Le plus grand nombre de follicules en atrésie présente comme nous venons de le dire une granuleuse très développée, dont les phénomènes progressifs très intenses s'accompagnent de phéno-

mènes de dégénérescence également intenses ; au contraire les thèques sont très peu modifiées.

S'il y a des différences entre l'évolution de l'organe normal et celle du greffon, c'est surtout aux dépens des cellules de la granuleuse.

Au moment de la sécrétion lactée, nous n'avons ni corps jaunes vrais, ni corps jaunes faux bien souvent ; le stroma n'est pas plus abondant que dans un ovaire normal et peut-être même plus réduit, ce qui nous permet de l'exclure de notre examen.

L'augmentation du développement et de la maturation folliculaires correspond histologiquement à une augmentation des cellules de la granuleuse sans modifications thécales.

L'atrésie kystique dans toutes ses formes, y compris l'éclatement sans transformation lutéinique et l'atrésie scléreuse, sont histologiquement caractérisées par une destruction de cellules de la granuleuse en quantité d'autant plus grande que celles-ci continuent à se reproduire. L'atrésie granuleuse-thécale aboutit au même phénomène. Si nous considérons la longue durée de la phase épithéliale, l'intensité des phénomènes de dégénérescence qui reçoivent toujours une nouvelle réserve cellulaire de par l'active multiplication qui les accompagne, nous voyons que le nombre de cellules de la granuleuse qui se détruisent et se reproduisent d'une façon aliénée est énorme.

Comparons maintenant ces phénomènes avec les phénomènes thécaux ; les cellules de la thèque ne subissent aucune modification notable dans les follicules en voie de développement : leur augmentation est très faible et ne peut pas être comparée avec celle des cellules de la granuleuse. Elles n'ont aucune importance non plus dans la dégénérescence kystique et scléreuse. Leur augmentation est donc limitée aux formes d'atrésie oblitérante et thécale-granuleuse. La première est tellement rare dans les greffons qu'elle ne peut même pas être prise en considération.

Dans la seconde, le processus d'hyperplasie et d'hypertrophie se produit d'une façon très lente et progressive, et n'est accompagné *d'aucun phénomène destructif*. Pendant le temps que met une cellule de la thèque à s'hypertrophier et à se multiplier, une cellule de la granuleuse s'est déjà divisée bien des fois. Si nous considérons donc le problème au point de vue quantitatif, il n'y a aucun doute que l'avantage est aux cellules de la granuleuse.

Au point de vue qualitatif, les remarques que nous avons à faire sont moins importantes ; dans les greffes, les unes ou les autres ne présentent que très rarement des signes de sécrétion

les granulations graisseuses qu'on rencontre sont le signe d'un processus de dégénérescence et non d'une sécrétion. L'examen des préparations est très clair à cet égard ; elles apparaissent lorsque les follicules sont en dégénérescence très avancée, et jamais avant.

En faveur d'une sécrétion interne des cellules thécales on a porté l'argument des vaisseaux sanguins ; mais évidemment c'est une donnée d'une importance relative. Si nous considérons le follicule comme un organe complet, comme un ovaire en miniature, nous ne sommes nullement étonnés de lui trouver des vaisseaux sanguins propres, et de les voir placés dans un stroma conjonctif représenté par les thèques.

Le problème de la valeur endocrinienne de ces dernières est nécessairement lié à l'appréciation critique de l'atrésie folliculaire.

Nous avons vu en effet que le rôle des cellules thécales n'est pas important dans le développement et dans la maturation folliculaire, et qu'il ne devient remarquable que dans certaines formes particulières du processus de destruction physiologique. Mais quelle est leur signification ? Il n'est pas possible de donner une réponse catégorique à cette question, et nous nous bornerons seulement à mettre en évidence certains faits qui nous semblent de la plus haute importance.

L'hypertrophie thécale est un phénomène secondaire et pas absolument nécessaire, elle n'est accompagnée d'aucun phénomène destructif, de façon qu'il n'est pas possible de parler d'action de résorption ; et au point de vue histologique, aucune sécrétion ne peut être décelée en elle.

En outre, l'hypertrophie et l'hyperplasie cellulaire ne sont pas accompagnées d'une augmentation correspondante ou d'une néoformation des vaisseaux qui puisse être mise en rapport avec une nécessité de sécrétion. Pendant cette période, on n'observe pas un mouvement d'orientation vers les vaisseaux sanguins, au contraire les cellules néoformées se portent vers la partie centrale, avasculaire, du follicule. Arrivées là, elles subissent pour la plupart des modifications inverses de celles subies durant la première période. A mesure qu'elles approchent des cellules de la granuleuse, leur aspect change : alors qu'avant elles avaient augmenté de volume, à ce moment elles diminuent. Leur noyau qui était rond, clair, vésiculaire avec de petites granulations chromatiques périphériques, devient ovoïdal et augmente son contenu en chromatine.

La signification de ces modifications chromatiques nous échappe, mais leur conséquence est nette : une transformation en cellules fusiformes du stroma.

Les cellules thécales qui ont terminé leur rôle dans le follicule, reprennent pour la plupart un aspect conjonctif banal. Seulement, quelques-unes d'entre elles ne se modifient pas, et se répandent telles quelles dans le stroma.

Lorsqu'on passe par le stade de corps jaune faux, ces phénomènes sont encore plus évidents. Non seulement rien n'est en faveur d'une action endocrine de cet organe, mais tout est opposé à nous la faire admettre.

D'abord son absence possible aux moments d'action plus effective du greffon, et au contraire son augmentation numérique aux moments de déclin.

Sa forme rétrécie et aplatie, l'augmentation progressive et totale du tissu conjonctif fibreux qui entre dans sa composition, son attitude passive vis-à-vis de la pression des follicules en voie de développement et de toutes les autres formations environnantes qui le compriment.

Les cellules qui le composent se détruisent en partie après les transformations chromatiques dont nous avons parlé, ou se transforment en partie en cellules conjonctives conservant les caractères de cellules thécales. A ce moment, la dégénérescence graisseuse fait son apparition, et envahit les cellules en les détruisant. Quelquefois, le phénomène est accéléré par l'intervention des macrophages, et peut même être presque total.

Dans le corps jaune, on n'observe jamais un seul phénomène progressif, mais seulement des faits de dégénérescence. Les vaisseaux même sont rétrécis et ne se trouvent pas parmi les cellules, mais poussés à la périphérie dans le tissu conjonctif fibreux. En d'autres termes, le corps jaune faux est *l'exitus* anatomique de certaines formes d'atrésie, mais ne peut pas être considéré comme une glande endocrine.

Si une valeur endocrine quelconque doit être attribuée aux cellules thécales, c'est seulement dans leur état normal et durant la période d'hypertrophie. Cependant si je compare leur rôle dans le follicule normal, et surtout dans les follicules en atrésie, avec celui des cellules de la granuleuse, si je considère que *l'exitus* final est pour la plupart d'entre elles une transformation conjonctive et scléreuse, si je pense encore qu'aucune sécrétion ne peut être décélée en elles et qu'il n'y a pas une action de résorption, je suis porté à ne leur attribuer aucun rôle endocrine.

A mon avis, ce sont les modifications des cellules de la granuleuse qui caractérisent, non seulement anatomiquement, mais aussi physiologiquement les processus de l'atrésie.

Leur importance endocrine ne peut pas nous échapper si nous comparons leurs variations quantitatives avec les variations quantitatives de l'action hormonique du greffon.

S'il y a des modifications histologiques dans la greffe, c'est surtout à leurs dépens : la conclusion que j'en tire est justifiable.

Ce que nous avons dit en général pour le follicule peut être limité à elles.

Le critérium quantitatif, si grossier qu'il soit, est encore le plus logique, car il ne faut jamais oublier que les variations physiologiques sont d'ordre quantitatif, comme les variations histologiques.

Rien de nouveau n'apparaît dans l'action du greffon : on a seulement l'exagération de certains phénomènes physiologiques.

Rien de nouveau n'apparaît non plus dans la structure du greffon : sa composition n'est pas changée ; ce qui est modifié, ce sont les rapports réciproques quantitatifs des éléments qui le constituent. Le parallélisme entre les deux faits nous autorise à aborder le problème en nous servant du critérium quantité.

C'est ce qui apparaîtra encore plus clairement dans le paragraphe 5.

Pour le moment, nous pouvons affirmer que c'est avant tout la cellule de l'épithélium folliculaire à tous les stades de son évolution qui doit être considérée comme *l'élément* endocrinien.

Du follicule primordial jusqu'au corps jaune vrai ou faux, elle traverse une série de modifications rythmiques parfaitement correspondantes à la fonction cyclique de l'ovaire. Elle se présente sous quatre formes principales : stade de repos, ou épithélium du follicule primordial ; stade de développement, ou cellules de la granuleuse du follicule en voie de maturation ; stade d'atrésie ; stade lutéinique (corps jaune vrai).

Une transformation continuelle domine l'histologie ovarienne, mais semble se produire de deux façons différentes : la cellule de la granuleuse au cours de ses transformations acquiert une valeur endocrinienne nouvelle ; la cellule thécale semble plutôt se dégrader qu'acquérir de nouvelles propriétés sécrétoires.

Découvrir le déterminisme de ces transformations, établir leur rythme précis et leurs rapports réciproques, c'est le problème de l'avenir.

b) Corps jaunes

L'étude histologique que nous avons faite de l'ovaire nous oblige à considérer la cellule lutéinique comme une cellule de la granuleuse transformée. A côté des cellules de la granuleuse, ce sont les cellules lutéiniques les éléments les mieux conservés et à l'aspect le plus vital. Mais, contrairement aux premières, qui sont toujours présentes, ces dernières ne sont pas constantes, et peuvent complètement manquer dans un ovaire hormoniquement actif. C'est ce que nous avons déjà vu pour les ovaires normaux. Dans la greffe, comme à l'état normal, le corps jaune est un état périodique, qui doit être pris seulement transitoirement en considération pour la sécrétion endocrine.

Une tendance récente porte à nier au corps jaune toute action hormonique ; c'est un mouvement de réaction, explicable sinon justifié, contre l'essai d'attribuer au corps jaune toute l'action hormonique de l'ovaire. Mais cette opinion ne peut pas non plus être soutenue. D'abord la structure du corps jaune, comme PRENANT l'a fait d'abord remarquer (1898), est une structure glandulaire, comme un lobule hépatique ou une portion de surrénale.

Dans ces cellules, nous rencontrons toutes les modifications que nous sommes habitués à considérer comme l'indice d'une activité glandulaire. Le protoplasme a une structure alvéolaire, et dans ces alvéoles se trouvent des granulations de type différent aux divers moments où nous les observons. Si la présence de granulations osmophiles, soit xylolo-résistantes, soit xylolo-solubles, n'est pas une raison suffisante pour parler d'un rôle endocrinien, c'est tout de même dans ces cellules, et uniquement en elles, que s'élabore une substance lipéidienne spécifique : la lutéine, dont nous ne connaissons encore exactement ni la formule chimique, ni la valeur biologique, mais qui est indéniablement un produit caractéristique de sécrétion, auquel toutes nos connaissances nous autorisent à attribuer un rôle physiologique.

D'autres raisons importantes d'ordre général sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir nous autorisent à parler d'une action endocrine des cellules lutéiniques. Nous ne saurions trop insister sur l'action cyclique de l'ovaire ; or, à certaines phases de l'activité sexuelle, et toujours en relation avec elles, le corps jaune se développe, pour se détruire après un temps variable suivant qu'au rut ou à la menstruation fait suite ou non la grossesse. Cette

durée est caractéristique pour chaque espèce ; et cette évolution et cette dégénérescence sont liées à d'importantes modifications rythmiques de tout l'organisme et particulièrement des organes génitaux.

Nous avons deux rythmes constants et parallèles sur l'exacte concordance desquels l'accord n'est pas encore fait, mais dont la coïncidence ne peut pas ne pas frapper.

Dans le même sens parlent les recherches expérimentales, malgré toutes les obscurités qui subsistent, et quoique malheureusement leur interprétation ait donné lieu à de véritables fantaisies.

c) Cellules interstitielles

La position que nous donnons aux cellules interstitielles dans l'action endocrine de l'ovaire résulte bien clairement de tout ce que nous venons d'exposer.

Dans les moments où le greffon est le plus actif, elles sont en petit nombre et ne présentent aucune particularité spéciale. La disposition caractéristique près des vaisseaux est due à leur origine même de l'atrésie folliculaire.

Leurs modifications quantitatives ne sont aucunement en rapport avec les modifications physiologiques, mais seulement avec l'intensité et la qualité des processus d'atrésie. Dans les greffons examinés pendant les premiers mois aux moments de leur activité endocrine maxima, elles peuvent même être presque complètement absentes, tandis que leur augmentation est constante dans les périodes de déclin de la greffe.

Dans les greffons très âgés, le stroma prend un développement remarquable, les cellules interstitielles sont quelquefois notablement augmentées, et au contraire on peut observer une diminution de l'action hormonique. En prenant toujours pour exemple le mâle féminisé, il n'est pas rare d'observer, après un an et demi au plus de greffe, une diminution du développement mammaire, la sécrétion lactée n'a plus paru depuis longtemps, les mamelons sont flasques, l'aréole n'est plus hyperémique comme avant. D'habitude, l'examen histologique montre à ce moment une prédominance des cellules interstitielles, et une diminution quelquefois très notable des follicules.

Au moment de l'activité physiologique maxima du greffon, les cellules de la granuleuse sont au summum de leur développement et de leurs modifications ; les cellules thécales présentent une aug-

mentation bien moindre ; les cellules interstitielles peuvent presque complètement manquer.

Au moment de son activité moindre, les cellules de la granuleuse ont presque complètement disparu.

Cette transformation progressive du greffon n'avait pas échappé à STEINACH ; elle lui servit au contraire de base pour la théorie de la glande interstitielle. Mais les rapports quantitatifs dont nous venons de parler n'ont pas été pris en considération par lui. Son point de vue a été plus statique, ses déductions plus générales. Les résultats des examens histologiques après 1, 2, 3 années ont été appréciés en eux-mêmes, et non par rapport aux modifications fonctionnelles ; ces dernières ont été considérées comme constantes, et l'étude de l'évolution histologique du greffon n'a pas été faite d'une façon complète.

Or, c'est au contraire de cette observation dynamique que peut jaillir la vérité.

Comme les modifications mammaires du mâle une fois manifestées ne regressent que lentement, même lorsque les conditions déterminantes viennent à manquer, il est évident que, sans une observation attentive, il est très facile de se tromper.

L'examen d'un ovaire à sa dernière période de vie amène naturellement à proclamer l'action endocrine des cellules interstitielles, tandis que l'examen dans une première période provoque une opinion contraire.

Seulement, dans les ovaires régénérées de la vieille chienne N° 1 (V. chap. VIII), la glande interstitielle était bien développée ainsi que les autres éléments ovariens. Mais je ne me crois pas autorisé à tirer aucune conclusion de cette donnée isolée.

2. — ACTION SPÉCIFIQUE DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS OVARIENS

Il peut sembler un peu ingénu, surtout après les tendances unificatrices modernes, de vouloir localiser une sécrétion donnée dans un élément cellulaire déterminé.

Les exemples bien connus de la cellule hépatothèque et de la cellule intestinale, etc., qui sont capables d'exercer des actions très différentes, ont été plusieurs fois rappelés, contre les essais de trouver une correspondance entre une action hormonique et une structure cellulaire. Cette idée unificatrice a été exprimée récemment par LIPSCHÜTZ à propos de l'ovaire. Non seulement une

même structure pourrait exercer des actions endocrines différentes, mais la même hormone pourrait être produite par des cellules diverses.

Les divers éléments ovariens seraient équivalents du point de vue endocrinien.

Déjà, un examen général des modalités d'action de l'ovaire et de ses processus évolutifs, nous portent à douter de la vérité de cette doctrine qui, comme nous le verrons tout à l'heure, n'est pas ratifiée par nos recherches expérimentales.

Le cas des cellules hépatiques et intestinales, quoique très intéressant, ne peut pas être généralisé. A côté des glandes à structure uniforme, il y en a d'autres composées par des éléments très différents, et toute généralisation serait imprudente.

Quelques considérations générales viendront à l'appui de notre thèse.

Nous venons de démontrer qu'il est très probable que l'ovaire produit des hormones différentes. Le déterminisme de l'hypertrophie utérine peut-il être considéré comme identique à celui du développement mammaire ? La nidation de l'œuf fécondé est-elle conditionnée par la même hormone qui détermine les manifestations du rut ?

Rien ne nous autorise à l'admettre.

Le cycle sexuel qui, chez l'animal normal, se produit suivant un rythme régulier, ne présente pas seulement des hauts et des bas, mais encore est caractérisé par des phases complètement différentes et même contraires.

Des phases immédiatement successives ont des manifestations complètement opposées. Nous avons donné tout à l'heure l'exemple des modifications génitales pendant la période de chaleur.

Le même phénomène peut être observé dans la grossesse et la puerpéralité : la croissance utérine, que nous avons vu dépendre non seulement d'un facteur mécanique, mais aussi d'une influence hormonique, est remplacée par une involution rapide. Le développement mammaire est tout à coup suivi de la sécrétion lactée dont l'apparition avait tardé jusqu'à l'accouchement. Au contraire, l'ovulation s'arrête, et la femme n'est pas habituellement capable d'être fécondée.

L'ovaire est, en d'autres termes, capable d'exercer des actions antagonistes.

Si maintenant nous passons à l'examen morphologique de l'ovaire, nous sommes frappés des modifications rythmiques qui se produisent en lui. A intervalles réguliers, un ou plusieurs fol-

licules mûrissent, éclatent, et forment un ou plusieurs corps jaunes.

Si la grossesse n'a pas lieu, ceux-ci se détruisent ; autrement ils continuent à se développer, et leur vie est bien plus longue.

Si ce processus n'a pas lieu, les manifestations gravidiques ne se produisent pas, et vice-versa une persistance du corps jaune n'est pas possible normalement sans grossesse.

De même, la menstruation est toujours précédée de la maturation ovulaire, et est supprimée avec la fécondation.

Les rapports chronologiques entre ces différents strades peuvent nous échapper, mais leur existence est indéniable.

Encore une fois, en présence de ce parallélisme, nous avons le droit d'affirmer que cycle sexuel physiologique et cycle sexuel anatomique ne peuvent pas être considérés comme deux faits distincts accidentellement en coïncidence. Leur régularité, leur correspondance, leur réciprocité sont trop grandes pour qu'il n'existe pas une corrélation entre eux.

3. — SÉCRÉTION INTERNE ET RÉSORPTION

Tous les auteurs qui se sont occupés de la question ont toujours parlé de sécrétion interne de l'ovaire en considérant les hormones comme des produits élaborés par les cellules et versés dans la circulation sanguine. C'est un phénomène vital : une action cellulaire liée à la vie même et aux échanges vitaux de la cellule. Cette dernière détermine une modification des matériaux nutritifs qui arrivent à son contact et les transforme en substances actives spécifiques.

Mais dans tout cycle sécrétoire, l'intégrité cellulaire est respectée ; la cellule est la fabrique des hormones, mais le matériel lui arrive de la circulation.

Les cellules ovariennes, comme les cellules hépatiques, thyroïdiennes ou surrénales, possèderaient une propriété sécrétoire.

Or, à ce point de vue, l'ovaire se distingue de toutes les autres glandes à sécrétion interne. La thyroïde, le pancréas, les parathyroïdes, l'hypophyse, etc., ne présentent jamais normalement le balancement cellulaire et les variations morphologiques de l'ovaire.

Nous sommes habitués à considérer leur structure comme quelque chose de fixé, et si nous les examinons à différents moments, nous ne trouvons pas de modifications histologiques

remarquables, tout au plus pouvons-nous relever de fines modifications cellulaires. Mais aucune d'entre elles ne présente les modifications profondes et incessantes auxquelles l'ovaire est sujet ; aucune d'entre elles ne subit des changements si profonds dans les rapports réciproques des divers éléments constitutifs et dans leur nombre ; aucune d'elles enfin ne nous donne l'exemple d'une destruction cellulaire aussi énorme.

Même le testicule ne nous offre pas un parallélisme parfait avec l'ovaire. Le gaspillage a lieu ici seulement aux dépens des éléments séminaux, ce qui peut être mis en rapport avec la fonction sexuelle, et trouve sa correspondance dans la loi biologique générale de l'hyperproduction des éléments germinatifs.

Mais le cas de l'ovaire est bien différent ; il ne s'agit pas seulement d'une destruction des ovules ; ce sont les follicules, c'est-à-dire de petits organes bien individualisés et de composition très complexe, qui présentent des phénomènes de dégénérescence. L'atrésie doit être considérée toujours comme un processus destructif pour le follicule. De plus, cette destruction ne se produit pas comme il faudrait s'y attendre d'une façon complète et progressive. Si la destruction des cellules de la granuleuse est seulement un phénomène de dégénérescence anatomique, comment expliquer la présence simultanée d'une active multiplication ?

Pourquoi les cellules de la granuleuse, au lieu de se détruire graduellement ou en masse, continuent-elles au contraire à proliférer, à se diviser, à augmenter de nombre, quoique fatalement destinées à la résorption ?

Si l'atrésie folliculaire est seulement un phénomène thécal, comment expliquer cette résistance de la granuleuse ?

Cette énorme activité cellulaire m'a frappé d'abord lorsque j'entrepris l'étude histologique de l'ovaire.

Une comparaison avec les autres glandes endocrines n'est pas possible ; nous nous trouvons en présence d'un phénomène nouveau dans l'étude des glandes endocrines.

Tous les auteurs ont cherché à déceler cette action sécrétoire ; la présence de lipoïdes, de pigments, d'inclusions cellulaires, a été tour à tour mise en rapport avec la production hormonique, de même que les dispositions vasculaires

Si nous appliquons cette recherche à l'ovaire greffé, nous nous apercevons tout de suite que l'unique organe auquel il est permis de donner la valeur d'organe sécrétoire est le corps jaune.

C'est, dans le greffon, l'unique formation à structure glandulaire possédant une substance spécifique élaborée par ses cellu-

les : la lutéine. De plus, cet organe nettement vasculaire présente des modifications cellulaires successives, qui peuvent être mises en rapport avec des phases sécrétoires différentes. A côté de la lutéine, ses éléments présentent des inclusions graisseuses à caractère divers. Mais le corps jaune est un organe transitoire, un organe temporaire, auquel toutes les sécrétions ovariennes ne peuvent être attribuées.

Les inclusions graisseuses qui ont été décrites dans les cellules interstitielles et dans les cellules thécales ne se rencontrent pas d'une façon constante dans les greffons hormoniquement actifs. La présence de granulations est tout à fait exceptionnelle, isolée, et fréquente surtout dans les cellules en voie de dégénérescence.

Comme nous venons de le voir, tous mes résultats sont contre une action endocrinienne des cellules interstitielles, et rien ne suggère l'idée d'un rôle analogue des cellules thécales.

Il ne reste donc plus que les cellules de la granuleuse : quelle que soit la valeur des autres éléments, mes observations sont trop claires pour qu'il soit possible de dénier à ces cellules une action hormonique, qui, d'ailleurs, est admise par un grand nombre d'auteurs même partisans de l'activité endocrine des cellules interstitielles.

Or, dans les cellules de la granuleuse, il est absolument impossible de déceler aucune sécrétion, ni de remarquer des modifications pouvant être mises en rapport avec une action endocrine dans le sens étymologique du terme.

Les inclusions osmiophiles que nous avons signalées, ont toujours la signification d'un phénomène de dégénérescence.

De plus, ces éléments ne possèdent pas de vaisseaux sanguins propres, et ne sont pas en rapport direct avec la circulation.

Il faut tout de même remarquer que, pendant le développement et la maturation folliculaires, un phénomène intéressant se produit : la formation de la liquor folliculi. Son origine et son importance ne sont pas encore bien établies, mais on tend à les considérer comme un produit de sécrétion des cellules de la granuleuse. S'il en était réellement ainsi, il serait compréhensible qu'aucune modification nette ne se manifeste dans les cellules pendant la sécrétion de ce liquide amorphe.

Mais un autre mécanisme intervient : pendant l'atrésie folliculaire, les cellules de la granuleuse qui se détruisent passent dans la cavité folliculaire et se dissolvent dans la liquor. Nous avons déjà décrit ce processus et il ne nous reste qu'à rappeler

que dans les greffons, en rapport avec l'augmentation de l'atrésie, il acquiert une importance spéciale. Cette constatation présente une grande importance à la suite des dernières expériences sur la folliculine. Après que les recherches de FRANCK (1922) et de LEABORN et CHAMPY eurent démontré qu'il est possible d'obtenir le rut chez les lapines en injectant de la liqueur folliculaire, ALLEN et DOISY arrivèrent à isoler des follicules de vache et de truie une substance active, qui, injectée à des souris et à des rats préalablement castrés, produit les changements typiques du rut et la croissance de la glande mammaire. Le fait fut confirmé par COURRIER sur les cobayes en employant de la liquor de femme, et après par TSU sur les lapins, par VINTEMBERG sur les lapines impubères et sur des mâles adultes.

Toutes ces expériences, quoique la question soit encore à l'étude, semblent établir d'une façon nette que la liquor folliculaire a une action hormonique, ce qui apporte un appui nouveau à notre théorie, contre la théorie des cellules interstitielles.

D'ailleurs, un fait très connu en clinique et dans la pratique vétérinaire, et encore inexpliqué, est le rapport qui existe souvent entre les troubles génitaux qui paraissent la conséquence d'une activité exagérée de l'ovaire et la découverte à l'autopsie d'une transformation kystique de cet organe. Plusieurs cas de nymphomanie ou de rut permanent ont été décrits dans ces conditions.

PUGH et LOTE ont vu des vaches avec des ovaires kystiques présenter un rut d'une durée anormale, et LACASSAGNE a observé le même phénomène chez les lapins.

Comme les kystes sont pour la plupart d'origine folliculaire et contiennent de la liquor en grande quantité, une action de ce liquide peut être logiquement admise.

De notre côté, nous avons vu que la présence des kystes folliculaires quelquefois très étendues n'empêche nullement l'action hormonique du greffon, même lorsque la partie du tissu ovarien conservé est minime.

Cette constatation nous reporte à notre point de départ, je veux dire à la signification physiologique de la phase épithéliale de l'atrésie.

L'élément auquel surtout peut être attribuée une action hormonique est donc, parmi les autres éléments ovariens, l'unique pour lequel aucune sécrétion n'ait été démontrée morphologiquement. Si en même temps nous considérons qu'à la plus grande activité hormonique de l'ovaire (étudiée sur le réactif mam-

maire) correspond morphologiquement une énorme destruction des cellules de la granuleuse, nous sommes portés logiquement à établir un rapport entre les deux faits. De plus, l'examen de la phase épithéliale de l'atrésie nous démontre qu'il ne s'agit pas d'un phénomène de dégénérescence banal, mais au contraire, d'un phénomène complexe, dans lequel il faut considérer une phase positive (multiplication cellulaire), et une phase négative (dégénérescence). Les modalités, suivant lesquelles il a lieu, ne peuvent pas être considérées comme accidentelles ; et tout nous porte à voir dans les mitoses qui accompagnent l'atrésie jusqu'à ses derniers stades un phénomène vital, qui a pour résultat d'augmenter énormément le nombre de cellules qui dégèrent et sont résorbées.

Par conséquent, la résorption de ces éléments prend la valeur d'un processus physiologique *et semble être le moyen le plus important par lequel les cellules de la granuleuse exercent leur action hormonique.*

Qu'elle se manifeste par une résorption directe ou par la formation de la liquor folliculi, c'est pour nous une question secondaire.

La phase épithéliale de l'atrésie acquiert donc une importance bien plus grande, et la distinction que nous avons faite entre phases épithéliale et thécale s'impose davantage.

A notre avis, le phénomène essentiel de l'atrésie folliculaire au point de vue hormonique est la destruction des cellules de la granuleuse, et à ce point de vue toutes les formes d'atrésie ont une valeur analogue, accompagnées ou non de modifications thécales. Au contraire, l'action des cellules thécales ne peut pas être démontrée ; elle est en tout cas moins importante, et, à mon avis, nulle ou tout à fait secondaire. En même temps, l'hypothèse d'une action hormonique de résorption de la cellule-œuf se trouve renforcée.

Cette façon de voir, que toutes mes recherches justifient, nous oblige à appliquer aux glandes endocrines la distinction qui a été faite jusqu'ici, seulement pour les glandes holocrines et mérocrines. L'ovaire serait du type mixte, car le corps jaune semble avoir une action sécrétoire, qui ne peut pas non plus être exclue pour les cellules de la granuleuse. Les recherches futures nous diront si des phénomènes analogues peuvent être observés dans d'autres glandes mais, en tous cas, les termes de glande

endocrine et de sécrétion interne en arrivent à perdre leur valeur absolue ; et c'est seulement dans un sens général que nous continuons à les employer, c'est-à-dire pour indiquer le passage direct des substances actives dans le sang, qu'elles dérivent d'une sécrétion cellulaire, ou simplement de la dissolution d'un plasma spécifique.

En faveur d'une action de résorption parlent aussi les expériences d'irradiation, qui ont été interprétées de façons si différentes. Les résultats contradictoires tiennent surtout à des différences de technique, et aux conditions diverses des animaux et des sujets observés. Les auteurs sont d'accord pour admettre (BOUIN, ANCEL et VILLEMEN, HOUSSY et WALLART, HEWER, ASCHNER, STEINACH, HOLZKNECHT, etc.), qu'il existe une dose excitante et une dose détruisante. Avec des doses faibles, on a une augmentation de l'atrésie et de la formation du tissu interstitiel. Une dose plus élevée produit une destruction totale de la partie folliculaire et ensuite des cellules interstitielles. STEINACH et HOLZKNECHT ont observé après une irradiation chez le cobaye une hypertrophie mammaire, et dans la muqueuse utérine des changements analogues à ceux du début de la gestation. Les ovaires étaient petits avec beaucoup de follicules atrésiés et de cellules interstitielles : ils ont conclu à une action de ces dernières. Les résultats que nous avons obtenus avec la greffe nous autorisent à conclure différemment.

La dose excitante produit une augmentation de la destruction folliculaire, et c'est à l'action des cellules détruites et résorbées que nous devons les phénomènes physiologiques, *qui sont les mêmes que dans la greffe*. Le parallélisme entre les deux faits nous apporte un éclaircissement important : aux mêmes phénomènes physiologiques correspond constamment dans les deux cas une seule modification fonctionnelle : l'atrésie. L'augmentation des cellules interstitielles n'a pas lieu dans les ovaires greffés, ce qui nous autorise encore une fois à la considérer comme un phénomène banal, et attire une fois de plus notre attention sur l'atrésie et le phénomène qui la caractérise : la destruction des cellules de la granuleuse.

Si au contraire nous augmentons la dose et détruisons complètement les cellules de la granuleuse, les ovaires n'exerceront plus aucune action, même si des cellules interstitielles subsistent. Contre l'action des cellules interstitielles, je rappelle encore deux intéressantes observations de MULON.

Les ovaires d'une femme à seins atrophiés, à développement anormal du système pileux, avec barbe et moustaches masculines très fournies, contenaient des cellules interstitielles normales ; au contraire, dans les ovaires d'une femme à caractères sexuels très bien développés, il n'en trouva pas. Il arriva à la conclusion que la sécrétion interne est exercée par l'épithélium folliculaire.

CHAPITRE X

LE ROLE ENDOCRINE DE L'OVAIRE

1. — APERÇU GÉNÉRAL

Le rôle de l'ovaire comme glande à sécrétion endocrine résulte très clairement de tout notre exposé. Il n'est pas exagéré d'affirmer que son action est prédominante, et imprègne profondément tout l'organisme. Lorsque les anciens ont émis l'aphorisme « tota mulier in utero » ou « tota mulier in ovario », ils ne faisaient que constater cette réalité, et résumer dans une phrase l'influence énorme que la sexualité a dans la vie de la femme. C'est l'ovaire qui règle la croissance de la femelle selon le type qui lui est propre, qui détermine le développement des caractères sexuels, qui règle leur fonction, qui conditionne leur maintien, et rend possible la perpétuation de l'espèce.

Si les autres organes et les autres glandes à sécrétion interne ont surtout une tâche qui ne dépasse pas l'individu même, les glandes sexuelles produisent les germes qui survivront à l'individu éphémère, dont elles possèdent toutes les potentialités.

Un aperçu général sur tous les êtres vivants nous montre cette réalité fondamentale : la vie des individus isolés est liée intimement à leur destruction, et ils sont soumis à cette destinée inévitable ; mais plus ils sont faibles, plus la possibilité de leur procréation est assurée. Il y a des êtres qui ne vivent qu'un instant seulement : l'instant de la reproduction. L'importance de cette fonction dans la vie est telle que tout est disposé pour son accomplissement.

Mais l'importance de l'ovaire éclate encore davantage si nous observons la femme. Non seulement sa conformation somatique, mais aussi ses tendances psychiques, sa mentalité, son tempérament sont profondément influencés par l'ovaire.

Les individus castrés sont des individus vraiment neutres qui se trouvent entre les deux sexes. Comme GROSS, LIPSCHÜTZ, etc., l'ont fait remarquer, les individus de deux sexes, castrés, se rapprochent d'une forme commune, prennent des caractères semblables, ceux de la forme aspécifique, de la forme asexuée embryonnaire. Le même fait a été observé par PÉZARD sur les oiseaux castrés : la forme commune aux deux sexes a été justement appelée par lui : la forme spécifique. « Elle n'est pas une entité abstraite ou artificielle, mais une réalité morphologique. Elle extériorise le patrimoine réalisé en commun par le mâle et la femelle d'une même race, ou mieux le fond sur lequel s'édifie l'organisme définitif mâle ou femelle ».

Sur cette forme commune propre à chaque rare, transmissible par héritage, la glande sexuelle, masculine ou féminine, s'implante et détermine toutes les modifications profondes dont résultera le morphisme sexuel.

Si par la castration nous n'arrivons pas à cette forme pure, c'est parce que l'influence des gonades est très précoce, et que les caractères qu'elles conditionnent ne sont pas tous réversibles.

Mais nous nous en rapprochons d'autant plus que la castration a été faite précocement. C'est cette forme neutre, cette forme raciale dans un sens abstrait, que nous avons cherché à influencer dans nos expériences de greffe. Elle s'est montrée sensible à l'influence de l'une ou de l'autre glande, quel que soit son degré de différenciation, forme vraiment neutre qui peut évoluer indifféremment dans un sens ou dans l'autre, mais qui conserve en soi son essence immuable. L'action de la glande est une action excitatrice des potentialités de développement qui existent dans le soma ; mais ce n'est pas une influence créatrice de nouvelles potentialités. L'ovaire greffé d'une espèce à l'autre se résorbe si elles sont éloignées ; les hormones ne sont pas zoologiquement spécifiques.

« C'est l'essence de l'être créateur qui gouverne le développement du fruit ». Ce sont les gonades mêmes qu'il faudrait influencer pour obtenir des modifications raciales. Il y a là une limite qui semble aujourd'hui infranchissable : la frontière qui divise une espèce de l'autre.

Le sexe est-il donc une attribution accidentelle ? Est-ce une qualité qui s'établit pendant le développement de l'individu ? Ou n'est-il pas plutôt un caractère héréditaire dont le déterminisme doit être cherché plus loin ?

La réponse n'est pas encore possible ; et les expériences de greffe sur des embryons ont donné jusqu'ici des résultats contradictoires.

2. — DIFFÉRENTES ACTIONS DE L'OVAIRE

Si nous considérons la forme neutre dont nous venons de parler, et examinons les variations qui sont produites sous l'influence de la glande sexuelle féminine, nous voyons qu'elles sont de types différents, que certaines d'entre elles se manifestent seulement à des moments déterminés, et que d'autres au contraire ont un caractère constant.

Schématiquement, nous pouvons distinguer trois actions différentes : action morphogène ; action trophique et tonique ; action physiologique.

a) *Action morphogène.* — C'est surtout pendant la période du développement que cette action se manifeste d'une façon bien claire. Elle s'exerce surtout sur la croissance du squelette, sur le développement du corps et particulièrement des caractères sexuels.

Sous l'influence de l'ovaire, soit directe, soit indirecte, le corps prend le type féminin. C'est une influence qui s'exerce très précocement, et qui est bien évidente d'après les modifications qui surviennent à la suite de la castration d'animaux jeunes.

Le développement du tractus génital et des glandes mammaires est sous sa dépendance directe.

A cette époque, elle a un caractère progressif et continu. La croissance une fois achevée, la morphologie générale du corps n'est plus modifiable ni réservable. Au contraire, les organes génitaux et les mamelles sont pendant toute la vie sous sa dépendance directe : les modifications morphologiques que ces organes présentent pendant le rut, la grossesse, et la puerpéralité sont déterminées par l'ovaire.

C'est une influence très complexe qui s'exerce de façon différente, soit par des inhibitions (1) (croissance des os longs), soit par des stimulations (développement de l'utérus, etc.).

(1) En réalité, parler d'inhibition comme nous le faisons souvent, n'est pas exact. C'est en même temps la description et l'interprétation d'un phénomène très obscur. Il se pourrait bien que cette action ne fut pas directe, et qu'il s'agisse au contraire d'une action excitatrice sur une autre sécrétion antagoniste.

C'est à ces substances que Gley propose de donner le nom d'harmozones.

b) *Action trophique et tonique.* — Comme nous venons de le voir, il y a des caractères sexuels réversibles ; c'est sur eux que l'ovaire exerce continuellement une action trophique et tonique. L'utérus, les trompes, le vagin, les glandes mammaires, etc., s'atrophient si l'influx ovarien vient à manquer ; les mouvements réflexes de l'utérus cessent, le vagin s'anémie et se sclérose.

c) *Action physiogénique.* — C'est un groupe d'actions très différentes et très importantes. Elles n'agissent pas en modifiant le substrat anatomique, mais en exerçant une stimulation fonctionnelle. C'est à une influence de ce genre que sont dues les variations des échanges respiratoires et du métabolisme entre femelle et mâle ou entre femelle et castré.

Dans cet ordre de faits rentrent de même sans doute les stimulations et les modifications psychiques sexuelles déterminant l'instinct génésique, la libido sexualis, etc.

La cause hormonique qui, comme nous le verrons tout à l'heure, détermine la sécrétion lactée doit être également classée dans ce groupe d'actions. Quant aux phénomènes sécrétoires du tractus génital, nous n'avons pas encore de données suffisantes pour établir s'il s'agit d'un simple phénomène dépendant du développement morphologique, ou s'il s'agit, comme c'est plus probable, d'une véritable action physiogénique.

L'action tonique générale et activante sur toutes les fonctions de l'organisme rentre dans cet ordre de sécrétion.

La question se pose maintenant de savoir si à chacune de ces actions correspondent des hormones différentes, et quelles sont leurs origines. Pour donner une réponse à cette demande, nous examinerons séparément quelques-uns des aspects les plus intéressants de l'action endocrine de l'ovaire.

3. — DÉVELOPPEMENT MAMMAIRE ET SÉCRÉTION LACTÉE

A propos des facteurs déterminant la croissance des mamelles et la sécrétion lactée, il existe encore des divergences très accentuées entre les différents auteurs. Les recherches ont donné des résultats contradictoires, et on a bien souvent confondu les deux phénomènes.

Pour la sécrétion lactée, nous pouvons considérer schématiquement trois théories différentes.

a) *L'hypothèse nerveuse*, selon laquelle le phénomène sécrétoire serait sous la dépendance directe du système nerveux, qui enverrait la stimulation trophique et fonctionnelle.

b) *L'hypothèse humorale*, selon laquelle il s'agirait d'une simple action hormonique s'exerçant par la voie de la circulation sur la glande mammaire.

c) *L'hypothèse que nous pouvons appeler mixte*, qui admet la présence d'une stimulation hormonique, mais pense qu'elle s'exerce sur la mamelle par l'intermédiaire du système nerveux, sur lequel elle agit d'abord.

L'hypothèse nerveuse ne peut plus être soutenue aujourd'hui. GOLTZ et EWALD ont démontré que ni la section de la moëlle lombaire, ni même la résection au-dessous de la troisième vertèbre n'empêchent l'allaitement et l'accouchement des chiennes. PFISTER et BASCH n'ont observé aucune modification sécrétoire quantitative chez les lapines après avoir lésé de diverses façons le sympathique abdominal. ARMAND ROUX a décrit un cas d'allaitement pendant 6 mois chez une femme avec une paralysie totale au-dessous de la 5^e vertèbre lombaire. RIBBERT démontra expérimentalement qu'un morceau de mamelle greffé sur une oreille de lapin donne une sécrétion lactée si l'animal accouche. De plus, lorsqu'une des deux sœurs siamoises BLAZEK accoucha, la sécrétion lactée apparut aussi chez l'autre ; le même phénomène fut constaté dans la parabiose artificielle.

On doit donc songer nécessairement à une stimulation hormonique. Sur ce point, presque tous les auteurs sont d'accord, mais les discussions commencent lorsqu'il s'agit d'en établir l'origine.

Toutes les hypothèses ont été émises. Certains auteurs ont parlé d'une action du fœtus et du placenta, car par l'injection d'extraits de l'un ou de l'autre ils ont obtenu une sécrétion lactée chez des animaux (STARLING et CLAYTON, FOA, HALBAN, KEIFFER, BOUCHOCOURT, FOGES, BIEDL, KÖNIGSTEIN, BASCH, CRAMER, ASCHNER, etc.), d'autres parlent d'un réflexe utéro-mammaire (KURMOUWSKI), et d'une action de l'utérus puerpéral (FROUGIT, SEHB) qui s'exercerait par intervention d'une glande spéciale : la glande myométrale (ANCEL et BOUIN). D'autres encore ont attribué ce rôle à différentes glandes à sécrétion interne : l'hypophyse (HOUSSAY, GUISTI), la glande pinéale (ROUTH) ont été spécialement prises en considération.

Tout de même, l'organe sur lequel on a fixé le plus l'attention a été l'ovaire, quoique ses rapports avec la sécrétion lactée ne soient pas encore nettement établis. O. DONOGHUE, en étudiant le *Diasurus viverrinus*, a vu que le développement de la mamelle se présente avec la même régularité cyclique que les phénomènes du rut, et conclut que la croissance de la glande, soit pendant la grossesse, soit en dehors d'elle, dépend du corps jaune. De même FRANK, HUGER, SCHAFER, etc., attribuent au corps jaune une action lactagogue ; MARSHALL met en rapport avec ce dernier la croissance de la glande ; MERUCONN avec les phosphatides retirés du corps jaune arriva à obtenir un fort développement de la glande. STEINACH affirme que la glande interstitielle d'une façon générale détermine l'hypertrophie mammaire et la lactation. Selon SUTTER, LOEB et HESSELBERG (cobaye), HARTMANN (opossum), ces phénomènes ont lieu pendant la phase folliculaire. COURRIER affirme que les modifications subies par la glande mammaire au cours des phases folliculaire et lutéinique sont du même ordre ; seule l'intensité de la réaction varie.

Si nous observons toutes ces théories, nous voyons que bien peu d'entre elles sont suffisamment basées sur des données expérimentales.

L'action du placenta a été déduite, soit à cause de la présence dans cet organe de cellules à type endocrinien, soit à cause de l'action lactagogue de ses extraits. Le premier argument n'a évidemment en lui-même aucune valeur. Comme nous l'avons dit plusieurs fois, il ne suffit pas de trouver des granulations graisseuses dans une cellule pour lui attribuer un rôle sécrétoire. Les injections d'extraits ne sont pas non plus démonstratives. Elles n'ont pas toujours donné des résultats positifs (SCHICKELE) : il n'est pas possible d'exclure une action du sang maternel existant en fortes quantités dans l'organe. Toutes les expériences n'ont pas été conduites avec la rigueur scientifique nécessaire (expériences de BATSCH avec un extrait placentaire fourni par un laboratoire commercial) ; toutes les réserves que nous ferons pour l'action des extraits en général sont valables pour ce cas. En outre, la sécrétion lactée apparaît parfois quelques jours seulement près l'expulsion du placenta ; et dans la formation artificielle de placenta, la sécrétion lactée n'a pas été observée.

Les mêmes objections sont valables pour le fœtus. Plusieurs auteurs ont obtenu des résultats négatifs (FRANCK, MURGER, etc.), et quelques-uns soutiennent la théorie complètement opposée

d'une action empêchante ; la lactation ne serait possible qu'après l'expulsion de l'embryon (BIEDL).

La théorie hypophysaire n'a pas non plus de bases solides. Les résultats n'ont pas été constants. Selon quelques chercheurs, l'action excitante est produite par le lobe antérieur, selon d'autres par le lobe postérieur. Les tentatives sur la femme et sur les vaches laitières ont échoué. Mais en dehors de cette inconstance de résultats et de ces contradictions, toutes les expériences d'injection d'extraits ne doivent être acceptées qu'avec la plus grande réserve.

Je ne puis que souscrire aux objections formulées par Gley : tous les extraits organiques contiennent des substances autres que les produits spécifiques que les glandes déversent habituellement dans la circulation ; les propriétés de ces dernières peuvent masquer l'action des autres, ou s'y surajouter. D'ailleurs, les mêmes résultats lactagogues ont été obtenus avec les organes et les substances les plus diverses, ce qui est bien une « preuve de la non spécificité de ces organes ». L'hypophyse, le thymus, le corps jaune, le testicule (OTTO et J. SCOTT), la cholestérine, la trypsine, la coline, la pepsine (CRESTEA et ASCHNER), etc., etc., ont exercé la même action. La théorie de la glande myométrale n'a aucune preuve à son appui. Sa présence est très discutée ; certains auteurs ne l'ont même pas trouvée (FRAENKEL).

Les expériences de féminisation nous apportent des précisions importantes, et nous permettent d'aborder le problème dans les conditions les meilleures, car il nous est possible d'éliminer des facteurs qui pourraient être cause d'erreur, et d'isoler l'action de l'ovaire.

L'idée d'une influence de cet organe sur la sécrétion lactée et sur le développement mammaire est tellement naturelle qu'aucun doute ne semblerait possible. Malheureusement, les observations incomplètes et erronées de quelques auteurs, la généralisation trop hâtive de certains faits isolés, la confusion entre les périodes de développement morphogène et d'action sécrétoire ont amené l'obscurité la plus complète dans une question en réalité assez simple et claire. On est même arrivé à soutenir un antagonisme ovario-mammaire. Examinons avant tout nos résultats expérimentaux. Les expériences de féminisation démontrent d'une façon indiscutable l'influence prédominante de l'ovaire comme facteur essentiel de l'hypertrophie mammaire et de la lactation.

La corrélation étroite entre les conditions du greffon et les phénomènes mammaires, la croissance de la mamelle lorsque

l'organe prend, et son atrophie lorsqu'il se résorbe ou est enlevé, démontrent qu'il est l'organe vraiment indispensable qui a en lui les éléments produisant le développement de la glande. Toutes les théories qui attribuent l'importance essentielle au placenta, à l'utérus, à l'œuf fécondé, au fœtus, tombent ; on peut penser tout au plus que ces tissus agissent par le moyen de l'ovaire, sans que leur intervention soit nécessaire. De même la théorie d'Ancel et Bouin d'après laquelle le développement de la glande et son hypertrophie seraient dûs à une action cinétogène d'origine ovarique (corps jaune) et la sécrétion à une action crisogène n'est plus soutenable.

Cela vaut aussi pour les autres théories endocrinienne, et pour la théorie mécanique qui fait dépendre la sécrétion lactée d'une simple stimulation mécanique. D'ailleurs, dans toutes mes expériences, la sécrétion lactée a toujours apparu spontanément, et indépendamment de toute stimulation d'ordre mécanique. L'apparition d'une sécrétion lactée sans grossesse, déterminée par la greffe de l'ovaire, et seulement de cet organe, démontre donc d'une façon définitive son action dans le déterminisme des modifications mammaires.

Mais l'examen histologique des greffons nous permet de préciser. Pendant la première période du développement de la glande, avant que la sécrétion lactée apparaisse, les greffons sont pour la plupart formés par des follicules en voie de développement et surtout par des follicules en atrophie. Les corps jaunes peuvent exister, mais d'habitude ils manquent complètement ; même en leur absence, les mamelons et la mamelle atteignent rapidement le développement maximum.

Au contraire, en examinant les greffons prélevés au moment de la sécrétion lactée, je n'ai jamais observé de corps jaunes, et le même phénomène a été constaté par ATHIAS et SAND. Il y a là plus qu'une simple coïncidence.

Cette donnée apporte un fort appui à l'hypothèse d'un antagonisme entre sécrétion lactée et présence de corps jaune, dans le sens que lorsque celui-ci est fonctionnel la lactation ne peut pas avoir lieu. Comme le corps jaune peut exister au contraire dans la période précédente, nous avons de bonnes raisons pour admettre que la sécrétion lactée n'est pas un phénomène directement consécutif à l'hypertrophie mammaire, mais qu'elle dépend de conditions hormoniques spéciales. Cela nous semble d'autant plus certain que, comme nous l'avons remarqué, son apparition est très irrégulière, et se fait au bout d'un temps variable de greffe, quelquefois soudainement. Une glande mam-

maire qui avait présenté une longue période d'hypertrophie sans sécrétion commence tout d'un coup à donner du lait, comme si à un moment donné une stimulation nouvelle intervenait, ou qu'un facteur d'inhibition disparaissait. Selon toute probabilité, les cas dans lesquels la croissance rapide de la glande est suivie d'une sécrétion lactée immédiate sont dûs à l'absence de corps jaunes fonctionnels au moment de la greffe. En effet, dans certains cas de greffe d'ovaires d'animaux en gestation (donc avec des corps jaunes), la sécrétion n'a apparu que très tardivement.

Mais un autre phénomène histologique intéressant a pu être observé par moi. Dans tous les greffons prélevés au moment de la sécrétion lactée, j'ai toujours observé la présence d'un ou de plusieurs follicules éclatés et pleins de sang. Quelques expériences comparatives sur des mâles ont toujours donné ce résultat : greffon prélevé avant la sécrétion lactée, pas de gros follicules éclatés ; greffon au moment de la sécrétion un ou plusieurs (fig. 40, 143, 146). Il est à remarquer que ces follicules sont réduits à une cavité pleine de sang, et que les cellules de la granulose se sont détruites sans transformation lutéinique. A mon avis, les deux phénomènes sont en relation directe, mais avant de l'affirmer d'une façon absolue, j'attends que le fait soit confirmé sur une plus large échelle.

Ces données expérimentales nous permettent maintenant de considérer le problème dans son ensemble, et d'expliquer des faits qui paraissent à première vue incompréhensibles.

Les négateurs de l'action de l'ovaire sur la glande mammaire ont soutenu que cet organe croît après la castration. Rien n'est plus erroné que cette affirmation. Dans mes expériences, j'ai toujours observé une régression rapide de la mamelle, et toutes les observations rigoureusement faites ont donné le même résultat ; la croissance des mamelles de certaines femmes après la castration ou à la ménopause n'est qu'apparente. Ce n'est pas le tissu glandulaire, c'est le dépôt de graisse qui augmente.

Le maintien de la sécrétion lactée après la castration est tout autre chose. N'oublions pas que, d'après nos recherches, on doit considérer dans les phénomènes mammaires deux périodes nettement séparées : la période du développement morphogène, et la période sécrétoire, qui semblent être conditionnées par des causes différentes et pas seulement d'ordre hormonique.

Les expériences de Foa de circulation artificielle dans les mamelles d'une chèvre en lactation ont démontré que la sécrétion, une fois déclanchée, peut être maintenue, indépendamment de toute stimulation hormonique, par le simple afflux sanguin.

Le fait que la sécrétion lactée une fois existante peut continuer même après castration n'est pas contraire à la théorie ovarienne. D'ailleurs, il ne faut pas oublier que l'action mécanique, le tirage artificiel, joue un rôle important. Dans mes expériences sur les cobayes, j'ai observé que si l'on castré une femelle en lactation et qu'on lui laisse ses petits, la sécrétion continue, quoique habituellement en quantité moindre et pour une période plus courte. Si au contraire on la tient isolée après l'opération, la sécrétion s'arrête plus rapidement, les glandes régressent et s'atrophient. De même, l'observation que la castration de vaches prolonge la période de lactation est facilement explicable et appuie notre théorie. Il faut avant tout se rappeler que les vétérinaires exécutent cette opération par écrasement à travers le vagin : l'opération n'est pas toujours complète, et on se contente souvent de détruire les corps jaunes qu'on sent facilement sous le doigt sous forme de petites saillies. C'est donc en détruisant ces organes et en empêchant leur formation qu'on prolonge la sécrétion du lait ; ce n'est pas d'un antagonisme ovario-mammaire qu'il faut parler, mais d'antagonisme entre les corps jaunes et la sécrétion lactée.

Un autre fait d'observation courante qui est en faveur de cette hypothèse est l'arrêt de la sécrétion lactée lorsqu'une nouvelle grossesse a lieu, et par conséquent lorsqu'un corps jaune nouveau se forme. Cette formation n'a pas lieu d'habitude pendant la période puerpérale, qui pour les animaux en liberté représente une période anticonceptionnelle (LIEPMANN).

Chez la femme, la grossesse est possible, mais très rare. En faveur de la théorie folliculaire parlent encore les expériences de CHAMPY, D'ALLEN et DOISY et de COURRIER, qui ont observé des phénomènes mammaires par injection de liquide folliculaire.

La correspondance entre ces phénomènes et les résultats expérimentaux nous autorise à leur accorder une signification plus ample. Cette généralisation est d'autant plus justifiée qu'il s'agit d'un fait d'ordre trop général pour admettre des différences entre les espèces.

D'ailleurs, pour admettre une théorie autre que la théorie ovarienne, il faudrait démontrer que le développement de la glande mammaire peut se faire indépendamment de la présence de l'ovaire. Au lieu de démontrer que la sécrétion lactée peut continuer chez l'animal castré, il faudrait prouver qu'elle peut s'établir en l'absence de cet organe. Prolonger la durée d'un phé-

nomène ou le maintenir n'est pas suffisant, il faudrait le produire : c'est ce qui n'a pas été fait.

En l'absence des ovaires et de leur sécrétion, le développement des glandes mammaires n'est pas possible.

Nous pouvons donc conclure de la façon suivante :

Le développement des mamelles est sous la dépendance directe de l'ovaire. Le déterminisme de la sécrétion lactée n'est pas le même que celui du développement morphogène ; les deux phénomènes doivent être considérés séparément, quoique le second suppose nécessairement le premier.

Le développement morphogène est produit par l'action des follicules, surtout en atésie. Leur partie active semble être constituée par les cellules de la granuleuse. Le corps jaune n'exerce aucune action, ou seulement une action tout à fait secondaire.

La sécrétion lactée est sous la dépendance non seulement de facteurs hormoniques, mais aussi de facteurs mécaniques et de nature diverse.

Chez les cobayes féminisés, elle semble être en rapport avec l'hémorragie et l'éclatement de gros follicules sans formation de corps jaunes.

Ce dernier semble exercer une action contraire à la lactation.

Naturellement, la question est plus complexe chez l'animal normal que chez l'animal greffé ; chez ce dernier (féminisation), l'ovaire se trouve dans des conditions d'indépendance qui lui permettent de développer toutes ses potentialités. Comme nous l'avons déjà remarqué plusieurs fois, l'équilibré somato-ovarien est troublé, et a une signification différente que chez l'animal intact. Il n'est du reste pas le même chez les mâles et chez les femelles greffés.

C'est pourquoi une certaine prudence est nécessaire dans la généralisation ; nos conclusions doivent être complétées en ajoutant que si l'ovaire a en lui à l'état latent les potentialités nécessaires pour déterminer seul tous les phénomènes mammaires, il est tout de même soumis à une régulation générale de la part de l'organisme. Le rythme ovarien normal peut être en partie indépendant, mais des causes extrinsèques (fécondation) peuvent le modifier. Contrairement à l'animal greffé, il faut chez l'animal normal une stimulation extérieure pour que ses potentialités passent de l'état de latence à l'état d'activité. La stimulation une fois déclanchée, quelle est la voie que les hormones suivent pour agir sur la glande mammaire ? Leur action est-elle directe et s'exerce-t-elle sur l'épithélium alvéolaire par la circulation, ou seulement par l'intermédiaire du système nerveux ?

Les tendances modernes sont plutôt en faveur d'une action hormonique directe ; mais aucune des expériences faites jusqu'à présent n'a une signification absolue, et une action du système nerveux est d'autant plus probable que les autres glandes nous fournissent des exemples de cette régulation nerveuse. MINOROW, BATSCH, PFISTER, par diverses lésions du système sympathique et par l'incision circulaire des tissus environnants la glande de façon à interrompre les connexions nerveuses, n'ont pas obtenu d'arrêt de la lactation. Mais nous venons de voir que les expériences, une fois la lactation commencée, n'ont pas grande valeur démonstrative. Plus importante est l'expérience déjà citée de RIBBERT, mais on ne peut pas exclure la présence de fibres nerveuses dans le greffon. De même, les cas cliniques n'apportent pas une clarté définitive.

Un influx du système nerveux est très probable ; mais je ne puis pas accepter les idées qui ont été récemment exprimées par CENI à la suite de ses recherches sur le cerveau.

Il affirme que « les hormones génitales n'exercent pas une action importante sur la fonction de la glande mammaire », et admet au contraire l'existence de centres cérébraux spéciaux, auxquels il attribue le rôle principal dans le déterminisme du développement mammaire et de la sécrétion lactée. L'affirmation que nous venons de rapporter n'est plus admissible après ce que j'ai exposé, et en tous cas les expériences même de féminisation sont contraires à la seconde hypothèse.

Avant tout, mes expériences de greffe dans la rate, le foie, le testicule, etc., étant donnée la position éloignée de la glande mammaire et l'impossibilité d'une néoformation de voies nerveuses directes, démontrent l'existence d'une stimulation hormonique primaire ; d'un autre côté, il est très difficile d'admettre que, même chez les mâles qui possèdent des mamelles atrophiées et inactives, il existe des centres spéciaux assez différenciés pour qu'ils puissent accomplir la fonction importante que cet auteur leur attribue ; et il n'est pas possible d'admettre qu'ils se forment en quelques jours après la greffe.

4. — ACTION SUR L'UTÉRUS

Il ne semble pas possible d'attribuer cette action à une seule hormone. En effet, l'action morphogène semble être différente de l'action trophique, et les différentes phases du cycle utérin ne sem-

blent pas être conditionnées par une cause unique. Avant la puberté, l'action morphogène n'est pas très accentuée, mais existe tout de même, de même que l'action trophique.

Son déterminisme ne peut donc pas être cherché exclusivement dans le corps jaune comme certains auteurs ont voulu le faire. La périodicité du cycle de cet organe est aussi en contraste avec la continuité de l'action trophique.

Tout de même, les recherches de Fraenkel et autres ont abouti à cette conclusion que le corps jaune préside à la nidation de l'ovule et à la formation de placentas maternels. Sa présence pendant la première phase de la grossesse rend très probable cette hypothèse, qui a d'ailleurs reçu de nombreuses confirmations expérimentales. En outre, il est vraisemblable qu'il exerce une influence sur le développement de l'embryon (1).

Au contraire, il n'est pas possible de déterminer si la phase progressive et la phase dégénérative du cycle utérin sont sujettes à un déterminisme différent. Les opinions sont très diverses, et les résultats expérimentaux tout à fait contradictoires.

Sans aller jusqu'à discuter les différentes expériences, je me borne à tirer d'elles les conclusions les mieux établies.

L'action morphogénétique et l'action trophique et tonique dépendent de la phase folliculaire. La part qui est due au corps jaune n'est pas encore sûrement établie ; mais, comme VIELSEN l'a affirmé, il est possible que l'appareil folliculaire et le corps jaune aient dans certains cas la même action au point de vue qualitatif.

Le corps jaune exerce en outre une influence très importante sur la nidation de l'œuf, sur la formation du placenta, et probablement sur le développement de l'embryon.

5. — ACTION SUR LE VAGIN, SUR LES TROMPES ET SUR LE RUT

Les mêmes observations que nous avons faites à propos de l'importance de la phase folliculaire pour l'utérus peuvent être répétées pour le vagin et les trompes.

(1) Très récemment DIAMORE, qui a fait de belles recherches sur les glandes génitales, a soutenu que le corps jaune n'est pas une glande endocrine.

Leur développement et leurs modifications cycliques sont conditionnés surtout par les follicules. L'action du corps jaune n'est pas durable, et peut être seulement transitoire. Elle semble en tout cas conditionner la phase régressive plutôt que la phase progressive.

Les modifications du tractus génital à conditionnement folliculaire font partie des manifestations du rut ; l'acceptation du mâle se fait d'habitude au cours de la phase folliculaire et le coït a lieu avant l'ovulation. Le corps jaune semble exercer une action contraire. Les vétérinaires pratiquent couramment l'écrasement des corps jaunes des vaches afin de déterminer le rut ; par la destruction au thermo-cautère du corps jaune, on a obtenu les mêmes résultats sur d'autres animaux. Quant aux rapports de la sécrétion ovarienne avec l'instinct sexuel, aucune précision plus grande ne peut être apportée. STEINACH, ayant observé dans des testicules d'homosexuels des cellules spéciales qu'il juge être des cellules interstitielles ovariennes (F. ZWISCHENZELLEN), cherche à mettre en relation avec cette donnée toutes les anomalies sexuelles, masculines et féminines : chacune de ces cellules déterminerait l'excitation sexuelle propre à son sexe. D'habitude, elles sont séparées, mais si elles se trouvent sur le même individu simultanément, elles détermineraient un hermaphrodisme psychique. Cette théorie ne peut pas être acceptée, car elle est basée complètement sur des données hypothétiques ; l'existence de deux types de cellules n'a pas été confirmée. De même, les tentatives de SAND de mettre en rapport l'instinct sexuel avec une augmentation de l'atrésie folliculaire n'est pas justifiée ; d'après la description qu'il donne de ses hermaphrodites, ils changent de comportement sexuel plusieurs fois en l'espace de deux ou trois heures, ce qui rend impossible l'établissement d'une correspondance entre les données histologiques et l'excitation sexuelle.

Je suis plutôt porté à croire que l'action hormonique s'exerce par l'intermédiaire des centres cérébraux, comme d'autres expériences de STEINACH le prouvent. Cet auteur a démontré que le cerveau des grenouilles, au moment des amours, était imprégné de l'hormone sexuelle, et qu'injecté à des animaux en repos sexuel il détermine les phénomènes du rut. Comme le même résultat stimulateur a été observé sur les deux sexes, soit par l'injection d'une bouillie d'ovaires de femelle en rut (STEINACH), soit par la greffe ovarienne (MEISENHEIMER), je pense qu'il n'est pas nécessaire d'admettre une spécificité de l'hormone. L'action stimulatrice qui s'exerce sur le cerveau donnera une réaction différente

selon l'organe sexuel présent. L'hormone sexuelle aurait donc, à mon avis, seulement un rôle stimulant aspécifique. Cette hypothèse s'accorde mieux avec nos connaissances sur l'action des hormones en général, et restitue au système nerveux central son rôle prédominant. Les réactions sexuelles sont trop complexes pour être attribuées seulement à une action endocrine ; leur complexité au contraire est plus facilement explicable avec une intervention du cerveau qui les élabore sous la stimulation glandulaire.

6. - ACTION SPÉCIFIQUE DE L'OVAIRE ET CLASSIFICATION DES CARACTÈRES SEXUELS

Toutes les expériences de greffe, mais surtout de féminisation, ainsi que les expériences analogues de masculinisation, démontrent que les deux glandes sexuelles agissent d'une façon très différente sur l'organisme du porteur, et déterminent des modifications somatiques diverses sinon opposées (poids du corps, caractère du poil, etc.). Les organes que nous avons vu être influencés par l'ovaire (utérus, mamelles, etc.) ne le sont pas par le testicule et vice-versa.

D'ailleurs, c'est une notion très ancienne que les glandes germinatives exercent une influence importante sur tout l'organisme, et que certains caractères propres au sexe sont sous leur dépendance directe. La castration de l'homme, pratiquée depuis la plus haute antiquité en Ethiopie, en Asie, en Perse, en Chine, en Egypte, en Grèce, à Rome, et encore récemment en Russie et en Roumanie, ainsi que la castration des animaux, avaient permis la constatation précise de ces modifications : « On dirait que tous ces animaux (castrés), écrit Aristote, ont leur nature invertie, de façon que les mâles ressemblent à des femelles, et les femelles à des mâles. »

La castration de la femme a été aussi pratiquée dans l'antiquité, quoique sur une échelle moins grande. Il semble que certains rois de Lydie faisaient châtrer les femmes de leurs harems ; et la castration des femmes était pratiquée dans l'Inde. De même en Grèce, cette opération chirurgicale, exécutée dans un but thérapeutique, n'était pas inconnue.

CAULLERY n'a pas tort d'affirmer que l'organisme est « imprégné par son sexe, qui se révèle d'une façon plus ou moins perceptible ». Les différences sont visibles dans toutes les classes animales. Chez les mammifères, les mâles sont d'habitude plus

forts, plus grands, et se distinguent très facilement : les cornes du cerf, la crinière du lion, la barbe de l'homme et de certains singes, la bourse marsupiale, le développement des dents canines (hippopotame) ou des incisives (éléphant, narval), la disposition du pigment (*Cynocephalus mormon*), la qualité du poil (rat), etc., sont autant de signes distinctifs. Parmi les oiseaux, le dimorphisme est encore plus accentué. Le coq et la poule, le paon, le faisan en sont des exemples très évidents : la forme, la disposition et la couleur des plumes, le développement de la crête, l'instinct belliqueux sont les différences les plus notables. Souvent ces modifications sont seulement temporaires, et se présentent à l'époque des amours. C'est à ce moment que les mâles chantent le mieux. Chez les oiseaux comme chez les mammifères, c'est d'habitude le mâle qui possède les caractères les plus apparents.

Le dimorphisme sexuel est très inégalement accentué chez les différentes espèces de reptiles et d'amphibiens. Parmi les premiers, nous avons l'exemple des caméléons (excroissance osseuse de la tête, crête ; parmi les seconds, des tritons (parure de noces) et des grenouilles (callosités du pouce chez le mâle).

Les poissons présentent des formes nombreuses de dimorphisme permanent ou saisonnier (coloration, etc.).

Les différences de certains insectes sont encore plus connues. Chez plusieurs coléoptères et lépidoptères, le mâle est ailé et la femelle aptère. Chez d'autres, ce sont des différences d'antennes (cousins) ou d'ornementation (libellules, papillons, etc.).

Chez les crustacés, les mâles des langoustes présentent des modifications en rapport avec la fonction sexuelle (les deux pattes abdominales forment deux appendices copulateurs).

Chez les vers, des exemples très clairs sont fournis par le *Bonellia viridis* dont le mâle vit en parasite dans l'œsophage de la femelle, et par le *Schistosomum hématobium* dont le mâle vit dans le canal gynécophore de la femelle.

Les mollusques, les céphalopodes, etc., nous offrent d'autres exemples de dimorphisme.

Plus nous montons dans l'échelle zoologique, plus nous trouvons, à côté de différences morphologiques, des différences de comportement, de psychisme, d'instinct.

Ces deux notions de l'existence d'un profond dimorphisme sexuel, et de la dépendance de certains de ces caractères de la présence des glandes sexuelles masculine ou féminine ont amené logiquement la notion des caractères sexuels. C'est en 1870 que HUNTER proposa d'appeler caractères sexuels secondaires tous les

caractères qui, n'étant pas liés à la fonction reproductrice, permettent de distinguer un sexe de l'autre, et de réserver le nom de caractères sexuels primaires à tous les autres, qui sont directement en relation avec la fonction génitale.

Les plus modernes recherches d'endocrinologie, et les expériences de greffe en particulier, ont suggéré une autre division, admise par plusieurs auteurs : caractères sexuels primaires, représentés par les gonades elles-mêmes, et secondaires, comprenant tous les autres caractères distinctifs du sexe. La formation d'un troisième groupe de caractères tertiaires (Brand, Laurent, etc.) n'est pas nécessaire.

LIPSCHÜTZ propose même d'abolir le terme de secondaire, qui implique l'idée d'une dépendance génétique, et cause une mésentente.

Il propose la classification suivante :

- 1° Appareil sexuel endocrine ;
- 2° Cellules génératives ;
- 3° Caractères sexuels somatiques }
 - C. de l'appareil génital et copulation,
 - C. de l'appareil sexuel auxiliaire,
 - C. des autres organes ;
- 4° Caractères sexuels fonctionnels ;
- 5° Caractères neuro-psychiques.

SCHULTZE et POLL, à leur tour, avaient proposé une autre division analogue :

- 1° Differentiae essentielles sive germinales (glandes sexuelles) ;
- 2° Differentiae accidentales :
 - a) Genitales subsidiariae
 - x. internae (voies d'expulsion et glandes accessoires) ;
 - y. internae (organes copulateurs et maternels) ;
 - b) Extragenitales :
 - x. internae (organes vocales, différences psychiques) ;
 - y. externae (différences de couleur, d'ornementation, etc.).

A mon avis, l'une ou l'autre de ces classifications peut être admise (il faut seulement abolir la différence entre 1 et 2 de la division de LIPSCHÜTZ, qui n'est pas justifiée).

Tout de même, comme LIPSCHÜTZ l'a fait justement remar-

quer, il serait mieux de renoncer pour le moment à une classification, nos connaissances étant encore trop insuffisantes.

À côté des caractères sexuels que nous avons vu dépendre des glandes génitales (utérus, trompes, glandes mammaires, etc.), il y en a d'autres dont la dépendance n'est pas si évidente (développement du squelette, différence de taille, etc.), et d'autres encore que nous ne sommes pas encore arrivés à mettre en rapport avec une action des gonades (caractères sexuels indépendants).

Pour ceux du dernier groupe, aucune affirmation absolue ne peut être faite, car une influence des gonades pendant la période embryonnaire ne peut pas être exclue. Souvenons-nous que les mensurations de FRANZ ont démontré que les brebis ont déjà à la naissance le bassin plus long que les mâles.

La question est rendue encore plus complexe par l'existence de caractères réversibles et de caractères stables à développement complet.

Il est de même assez difficile d'établir si les glandes génitales agissent directement (utérus, trompes), ou par l'intermédiaire d'autres glandes à sécrétion interne (influence sur le squelette, les poils), ou du système nerveux (comportement sexuel). Cette incertitude se fait encore plus évidente lorsque nous passons dans le champ pathologique. Quelle est l'origine et la cause de certaines malformations génitales ? S'agit-il d'une déficience primitive des gonades, ou simplement d'une malformation anatomique liée à toute autre cause ? La distinction n'est pas toujours facile. Toutes ces raisons nous obligent à une classification provisoire. La division en caractères primaires (gonades) et secondaires (tous les autres dans la plus large acception du terme) peut être acceptée sans lui donner une valeur de rapport génétique direct absolu.

7. — ACTION GÉNÉRALE SUR L'ORGANISME

On est généralement habitué à considérer les glandes génitales comme des organes à action nettement spécifique et limitée à tout ce qui est en rapport avec la fonction génitale. Au contraire, l'ovaire ou le testicule jouent un rôle très important dans toute la physiologie de l'organisme. Déjà l'observation des eunuques avait démontré qu'après l'ablation des testicules, la force musculaire diminuait et que le caractère changeait : l'individu n'est plus capable d'accomplir un effort prolongé, ni physique, ni intellectuel ; il devient timide, plaintif, incapable de supporter la dou-

leur. La mutilation des animaux provoque des modifications semblables, et les rend plus paisibles, plus dociles, plus soumis.

Les résultats de la castration de la femme sont moins évidents, et surtout moins connus. De plus, chez elle, cette intervention ne détermine pas seulement des modifications génitales, mais encore des troubles généraux. L'équilibre de l'organisme est profondément troublé, et surtout le caractère et le psychisme sont altérés. Souvent on observe chez des femmes précocement opérées des symptômes semblables à ceux de la castration masculine : les forces diminuent, le moindre effort détermine une lassitude disproportionnée, tout travail devient impossible. La stimulation intime qui anime toute l'activité humaine vient à faire défaut et est remplacée par un comportement indifférent, par une inertie presque complète. Certaines formes de déséquilibre nerveux qui apparaissent dans les insuffisances ovariennes ou chez les ovariectomisées, peuvent être réduites en dernière analyse à un manque d'énergie morale. C'est le même phénomène que VORONOFF a observé dans les insuffisances testiculaires, et qu'il a décrit d'après les expressions mêmes des malades.

Ils en viennent à perdre la joie et l'intérêt à la vie. La vitalité débordante des jeunes, leur vivacité sont en grande partie en rapport avec la sécrétion sexuelle. C'est surtout de ces organes que partent des excitations continues qui maintiennent le tonus normal de l'individu, qui excitent ses facultés, qui activent ses énergies. Le testicule et l'ovaire sont des sources dynamiques de la plus haute importance.

Leur action excitante s'exerce sur toutes les fonctions, se manifeste sur tous les organes et tissus. L'intensité de la vie d'un castré, masculin ou féminin, est diminuée d'un degré : ses échanges sont plus lents, son métabolisme incomplet, l'utilisation des aliments n'est pas totale. Les transformations chimiques, les combustions, toute la nutrition en un mot est ralentie. Les aliments, même ceux qui ont une grande valeur énergétique, tels les hydrates de carbone, au lieu d'être utilisés comme des sources de force, subissent une dégradation, et se transforment en réserves grasses : l'individu consomme moins parce qu'il économise ses énergies et que la formation des éléments sexuels, qui, vu leur haut degré de spécificité demande une élaboration complexe, n'a plus lieu.

Tous les auteurs qui ont étudié les modifications générales conditionnées par la castration, ont remarqué ce phénomène. Mais l'attention des savants n'est pas encore suffisamment fixée sur ce

point. J'y reviendrai bientôt en parlant « du rajeunissement », mais dès ce moment je rappelle les expériences que j'ai exposées dans le chapitre VIII.

Les modifications générales déterminées par l'absence ou par l'insuffisance des glandes génitales existent chez les animaux vieux. Certainement, ce ne sont pas seulement les glandes génitales qui sont altérées chez eux, comme du reste chez les eunuques, mais c'est surtout à une altération de ces organes que sont dûs quelques-uns parmi les phénomènes les plus apparents de la vieillesse. Les modifications qui se déterminent à la suite de la greffe en sont la preuve, et nous permettent de considérer la glande génitale comme un des centres énergétiques les plus importants de l'organisme.

Par cette affirmation, nous ne voulons pas dire que toutes ces transformations sont sous sa dépendance directe, au contraire, nous croyons que son action s'exerce en grande partie par l'intermédiaire des autres glandes endocrines et du système nerveux. Mais c'est du testicule et de l'ovaire que cette stimulation primitive semble prendre son point de départ. En l'absence des glandes génitales, plusieurs caractères de vieillesse apparaissent : la vie cellulaire et l'activité fonctionnelle diminuent : les excitations énergétiques sont plus rares et plus faibles.

8. — ACTION ASPÉCIFIQUE

Dans certaines conditions l'ovaire et le testicule peuvent produire la même action.

L'excitation sexuelle a pu être produite chez des mâles de grenouille non seulement par le testicule mais aussi par l'ovaire.

Les altérations hypophysaires des animaux castrés sont identiques dans les deux sexes (FICHERA, SCHONBERG, SAKGUCHI). L'action sur la croissance de certaines parties du squelette est du même type (os longs).

Ces ressemblances sont encore plus marquées si nous comparons l'action générale du testicule et de l'ovaire sur l'organisme. Tous deux exercent une action excitante : l'activation des échanges, le maintien du tonus nerveux, l'influence sur la force musculaire dépendent chez le mâle, et chez la femelle en grande partie, des glandes sexuelles. Les castrés des deux sexes présentent, quoique à un degré différent, une diminution et un ralentissement général des fonctions de l'organisme.

Mes expériences de rajeunissement par greffe ovarienne ont démontré d'une façon encore plus évidente cette équivalence fonctionnelle sous certains rapports. L'ovaire peut stimuler non seulement l'énergie générale de l'organisme masculin ou féminin, mais exciter aussi des facultés exclusivement masculines.

Le fait n'est pas étonnant si nous considérons qu'au point de vue général de l'équilibre endocrinien l'hormone sexuelle joue le même rôle chez le mâle et chez la femelle (chapitre VII). Tout nous porte à croire que les interrelations du testicule sont bien souvent analogues aux interrelations ovariennes.

Si nous prenons par exemple la glande thyroïde, nous voyons qu'elle subit des variations aux différentes phases du cycle sexuel. Lorsque l'activité ovarienne est plus accentuée, la thyroïde est excitée à sécréter. Le même phénomène se manifeste pour le testicule. La reprise de l'activité cérébrale du vieillard greffé, la faiblesse et l'inertie physiques de l'eunuque peuvent trouver leur explication dans le fonctionnement thyroïdien, excité chez le premier, et diminué chez le second. Certaines formes d'excitation cérébrale correspondant à des excitations générales peuvent être interprétées dans le même sens. D'habitude, les hyper-géniteurs sont aussi des individus très actifs intellectuellement.

C'est à ce groupe d'actions qui ne sont pas caractéristiques de l'une ou de l'autre glande sexuelle que nous donnerons le nom d'actions aspécifiques.

On peut discuter sur des modalités de détail, mais il s'agit à mon avis d'un fait bien clair, et évident, surtout d'après les résultats de mes greffes hétérosexuelles sur les animaux vieux.

9. - DÉTERMINISME DU CYCLE SEXUEL

Selon ZIETSCHMANN, les phénomènes qui caractérisent la vie sexuelle de la femelle et des femelles de mammifères peuvent être résumés de la façon suivante :

1^{er} temps. — Lorsque le follicule de DE GRAAF est en voie de maturation, la muqueuse utérine commence à s'épaissir, et cette hypertrophie se produit chez les femelles de mammifères jusqu'à l'époque du rut.

2^o temps. — Après la ponte ovulaire suivie de fécondation, le corps jaune se développe et persiste jusqu'à l'accouchement. C'est donc le corps jaune qui semble présider à la fixation de l'œuf et

à l'évolution de l'embryon. Aucun autre ovule n'arrive à maturité pendant la grossesse.

COURRIER au contraire nous donne le tableau suivant :

Phase folliculaire.

Glande mammaire : début de développement.

Utérus : sécrétion et modification plus ou moins marquées suivant les animaux.

Oviducte : sécrétion.

Vagin : multiplication des cellules épithéliales.

Acceptation du mâle.

Ponte ovulaire.

Phase lutéinique.

Oviducte : retour au repos dans la plupart des cas

Vagin : retour au repos.

Glande mammaire : développement considérable.

Utérus : préparation à la nidation de l'œuf.

Régularisation du cycle sexuel : le corps jaune inhibe la maturité folliculaire.

Nous sommes parfaitement d'accord avec la classification de COURRIER en lui donnant une valeur chronologique, mais nous devons faire des réserves si elle doit en même temps indiquer un rapport génétique.

Le développement de la glande mammaire est sous la dépendance principale des follicules et non du corps jaune, et celui-ci semble exercer une action contraire à la lactation.

10. -- HERMAPHRODISME

Si nous jetons un regard d'ensemble sur l'hermaprodisme, nous voyons qu'il peut se présenter dans les classes les plus diverses, et qu'il y a même chez les invertébrés un hermaphrodisme normal, suffisant ou insuffisant.

Les phénomènes d'hermaphrodisme sont assez bien connus chez les insectes ; plusieurs le présentent comme un phénomène normal. GOLDSCHMIDT est arrivé à produire artificiellement des formes diverses d'intersexualité par des croisements successifs entre des espèces données de papillons.

L'hermaphroditisme est aussi répandu chez les amphibiens.

VISTCHI et DE GREW ont étudié le phénomène chez les grenouilles, et ont observé toutes les formes de transition entre les deux sexes. Chez ces animaux, il est fréquent de trouver dans le testicule des ovules. La même duplicité glandulaire se présente chez les tritons qui, d'après les expériences de CHAMPY, peuvent changer de sexe à la suite d'une castration alimentaire.

Chez les oiseaux, la question a été amplement étudiée par GOODALE, par BENOIT, par PÉZARD et ses collaborateurs, et par ZAWADOWSKI, qui ont créé un hermaphroditisme artificiel par greffe de glandes sexuelles.

Un fait très intéressant a été dernièrement mis en évidence par BENOIT et confirmé par PÉZARD et CARIDROIT : comme chez les grenouilles, chez les oiseaux la glande génitale est bisexuelle en puissance. La castration presque totale chez la poule peut avoir comme conséquence une poussée de l'épithélium germinatif à type masculin, avec néoformation d'un testicule.

De nombreux cas d'hermaphroditisme ont été observés chez les mammifères. PICK, BUROTTEAU, BAYARD, etc., ont attiré l'attention sur sa fréquence chez les cochons ; il s'agit d'habitude d'un hermaphroditisme vrai avec présence de deux gonades et des organes génitaux des deux sexes plus ou moins développés.

CREW et PELL ont décrit des cas chez la chèvre, le cochon, le cheval et le mouton.

KREDIET a vu 30 chèvres nouvelles-nées et des adultes hermaphrodites. Une chèvre avec ovo-testis donnait un lait abondant. STEINACH a observé une chèvre possédant un ovariotestis.

PEARL et SURFACE ont rapporté le cas d'une vache qui a pris les caractères mâles.

LOEBE a examiné un cobaye qui n'avait aucun caractère sexuel, et il a trouvé un petit testicule à type infantile.

Le cas des freemartins est très connu : chez les bestiaux bien souvent, en cas de jumeaux, la femelle présente des anomalies sexuelles (apparence de castré, stérilité, organes féminins atrophiés, quelquefois organes masculins et testicule).

Comme cette anomalie apparaît seulement lorsqu'il existe une communication directe entre les deux circulations (KILLIE, KELLNER et TANDLERJ, on a conclu à une action hormonique.

Les cas d'hermaphroditisme décrits chez l'homme sont très nombreux (NIEGEBAUER, ASCH, KIABBE, BLAIS, BELLE, SALEN et PICK, SAND, POLANO, BERBLINGER, MITTOSCH, FRIESEL, SAUERBECK, BOLO-

GNESI, BOLB, BENDA, SCHMIDKE et ROMEIS, STERNBERG, PEYRON, etc., etc.).

On distingue d'habitude un hermaphrodisme vrai et un pseudo-hermaphrodisme, ou hermaphrodisme incomplet, selon que les glandes de deux sexes sont ou non présentes.

Selon HALBAN et BLOCK l'homosexualité est une forme de pseudo-hermaphrodisme, ce qui est en accord avec l'observation de HIRSCHFELD suivant laquelle l'homosexualité serait toujours congénitale.

En réalité, l'action nettement spécifique des deux glandes sexuelles, la possibilité de créer un hermaphrodisme expérimental en changeant les conditions hormoniques, la notion que nous venons d'exposer d'une forme spécifique asexuée, sensibilisée en sens masculin ou féminin, par la présence de la glande d'un sexe ou de l'autre, tout cela établit d'une façon sûre l'origine hormonique de l'hermaphrodisme.

Mais comment expliquer alors le pseudo-hermaphrodisme, qui est chez l'homme bien plus fréquent que l'hermaphrodisme vrai ?

Comme nous l'avons rappelé, STEINACH a cherché à le mettre en rapport avec la présence de cellules interstitielles des deux sexes. Mais BENDA, HIRSCHFELD, STERNBERG, etc. n'ont pas confirmé ces résultats.

GOLDSCHMIDT admet l'existence normale d'un état intersexuel du soma contrastant avec la spécificité des gonades ; une insuffisance de ces dernières permettrait l'apparition des caractères du sexe opposé ; d'ailleurs, la glande même peut être intersexuelle.

LIPSCHÜTZ est défenseur d'une théorie hormonique et avec raison, car toutes les expériences parlent en ce sens.

Une observation de PICK sur le cochon, qui a été depuis confirmée sur les animaux les plus différents, nous apporte une donnée très importante pour l'explication du pseudo-hermaphrodisme ; il a observé chez certains hermaphrodites un ovaire en voie de disparition.

C'est-à-dire un véritable hermaphrodisme qui se transforme en un hermaphrodisme faux. Krediez a vu le même phénomène sur la chèvre.

L'absence d'une des deux glandes sexuelles à l'autopsie n'est donc pas une preuve contre la théorie hormonique : il faudrait démontrer qu'une glande du sexe opposé n'a jamais existé. Le cas des freemartins est un autre phénomène du même genre : l'influence hormonique qui s'est exercée pendant la période

embryonnaire, a été suffisante pour masculiniser l'individu femelle.

Nous savons d'une part que le soma est sensible aux deux glandes, et de l'autre qu'il y a des caractères qui ne sont pas réversibles : ce sont ces caractères qui persistent, même si la glande qui les a conditionnés s'est détruite.

D'habitude, c'est le testicule qui prédomine, et alors l'utérus, le vagin, les glandes mammaires sont rudimentaires.

Les observateurs qui ont étudié les cas de pseudo-hermaphrodisme avaient bien raison de nier la présence de l'ovaire ou de ses éléments : s'il y avait eu des éléments ovariens hormoniquement actifs, les organes féminins ne se seraient pas atrophiés. Les expériences de greffe sont très claires à ce propos.

D'ailleurs, cette influence doit avoir agi très précocement, pendant la période du développement, pour permettre l'apparition des caractères de deux sexes.

Il est encore probable qu'en certains cas il s'agit d'une influence gémellaire, à type des freemartins : il est même possible qu'à la suite d'anomalies qui nous échappent, l'influence hormonique de la mère puisse agir sur le fœtus.

Quoi qu'il en soit, les expériences de greffe, la création artificielle de l'hermaphrodisme, toutes nos connaissances sur l'action spécifique de glandes génitales nous autorisent à nier la possibilité d'un hermaphrodisme non hormonique.

L'expression d'hermaphrodisme vrai et d'hermaphrodisme incomplet peut être conservée, comme simple expression anatomique, sans lui donner aucune valeur génétique. Si les hermaphrodismes humains sont pour la plupart incomplets, cela tient à ce que l'une des glandes s'est résorbée à un moment donné, où à ce que le développement bisexuel a été influencé par une action hormonique maternelle.

Minoura et d'autres chercheurs ont commencé à étudier l'influence de la greffe sur les embryons. La difficulté énorme de l'expérimentation rend les résultats encore incertains, mais c'est une voie féconde.

Il y a là d'ailleurs une autre question de la plus haute importance. DARWIN admettait une bisexualité primitive de l'organisme. L'idée a été récemment reprise par quelques savants qui ont soutenu l'existence d'une ébauche bisexuelle. Les expériences sur les animaux inférieurs et les récentes expériences de BENOIT et le PÉZARD, etc. sur les oiseaux apportent un appui important à cette théorie et rendent encore plus facilement admissible ce que nous

venons de dire pour l'hermaphrodisme. Le phénomène qui a été fréquemment observé sur les animaux inférieurs peut-il se présenter aussi chez les mammifères ? L'embryogénèse des glandes génitales présente à son début des ressemblances très accentuées et se fait suivant des processus analogues : le rôle des gonocytes primaires est le même pour les deux sexes.

L'évolution de certains d'entre eux en sens féminin et la permanence transitoire de ses éléments n'est pas difficile à comprendre, même si on ne veut pas en faire une règle générale.

Quant à la disparition d'une des deux glandes au cours du développement, il s'agit d'un phénomène naturel qui s'accomplit selon la loi du seuil de saturation hormonique.

La fréquence du pseudo-hermaphrodisme et son origine par destruction d'une glande sexuelle en présence d'une autre de sexe opposé et hormoniquement active, constitue une nouvelle confirmation de la loi que nous avons formulée

CHAPITRE XI

APPLICATION DE LA GREFFE A LA THÉRAPEUTIQUE HUMAINE

Les recherches expérimentales sur la greffe ovarienne que je viens d'exposer ont été exécutées dans un double but : l'étude de l'action endocrine de l'ovaire et des problèmes scientifiques qui sont en relation avec la greffe, et la détermination de ses applications pratiques possibles.

Nous venons de traiter les plus importantes questions théoriques soulevées par ces recherches ; dans cette deuxième partie, nous verrons quelles sont les déductions qui ressortent de l'étude expérimentale, et nous essayerons d'indiquer la voie de leur réalisation pratique.

Dans ce but, après avoir résumé les données de l'expérimentation, après avoir cherché quels sont les enseignements qui dérivent d'elles et quelles sont les possibilités d'application qui ressortent de leur examen synthétique, nous exposerons les résultats qui ont été obtenus sur l'homme en les envisageant d'un point de vue critique.

Nous parlerons ensuite des indications et des contre-indications à la greffe et de sa technique, nous apprécierons à la lumière de nos connaissances actuelles son importance dans la thérapeutique humaine et nous considérerons par rapport à l'homme quelques-uns des plus importants problèmes d'endocrinologie, tel que celui du rajeunissement.

Si nous examinons dans leur ensemble les résultats obtenus par la greffe ovarienne expérimentale, nous sommes frappés par certaines caractéristiques générales, très importantes à notre point de vue.

Nous avons jusqu'ici traité de la greffe ovarienne sur les mammifères, mais pour une appréciation complète de la signification physiologique et de l'importance biologique de la greffe, nous de-

vrons descendre dans l'échelle zoologique, et observer les expériences de greffe qui ont été faites sur les autres classes d'animaux.

Nous voyons alors le même phénomène que pour la régénération cellulaire : même pour les glandes sexuelles, c'est-à-dire pour les éléments les plus différenciés, spécifiques de chaque espèce, la spécificité cellulaire semble s'atténuer chez les espèces moins évoluées.

Les expériences de HARMS sur les vers ont montré qu'il est possible d'avoir la prise de greffes hétéroplastiques, et même d'obtenir par l'implantation des gonades une hybridation expérimentale ; chez les arthropodes au contraire, la prise n'est possible qu'entre espèces voisines, et jamais entre espèces éloignées ; chez les oiseaux et les mammifères, la greffe homoplastique seule semble être possible.

A mesure que nous approchons de l'homme, les différences raciales et même les différences individuelles augmentent.

Parallèlement à la différenciation cellulaire et physiologique, tout le métabolisme de l'organisme se complique et se différencie. Aux différences morphologiques externes s'ajoutent les différences plus intimes et moins connues dans la composition humorale, dans le métabolisme, et peut-être dans la constitution cellulaire : non seulement chaque espèce et chaque variété prend des caractéristiques particulières, mais les individus mêmes acquièrent une personnalité bien précise et bien nette.

En d'autres termes, en employant la terminologie de Lœb, chez les invertébrés nous avons seulement une différence de classe ou de type ; chez les vertébrés inférieurs apparaissent successivement une différence d'espèce et de variété, et c'est seulement chez les vertébrés supérieurs que prennent de l'importance, à notre point de vue, la différence de famille et d'individualité.

Nous avons vu en effet que pour le cobaye la différence de famille, de variété et d'individualité, ne semble jouer aucun rôle sur la prise de la greffe ; au contraire, ces différences commencent à devenir sensibles chez les chiens, et nous verrons tout à l'heure qu'elles semblent être encore plus importantes pour l'homme.

De même, la réaction du soma envers les hormones génitales n'est pas toujours la même, et présente des différences énormes suivant les diverses classes d'animaux.

La valeur exacte de l'action hormonique pour les arthropodes en général et pour les insectes en particulier, n'a pas encore pu être déterminée, et il y a même des auteurs qui nient la dépen-

dance généticienne et physiologique des caractères sexuels de la glande génitale (1).

Les oiseaux au contraire sont des réactifs excellents, et les combinaisons expérimentales les plus diverses semblent être possibles.

Les changements de sexe, la création d'hermaphrodites, et les modifications somatiques, soit dans le plumage, soit dans les organes érectiles, peuvent être réalisés maintenant d'une façon méthodique et constante. La réaction à l'expérience est toujours la même, et la modification sexuelle désirée peut être facilement provoquée.

Chez les mammifères, les caractères sexuels modifiables sont moins importants et moins constants.

Pour les cobayes, les glandes mammaires constituent un excellent réactif ; tout de même, on a toujours un certain nombre (quoique très petit) de résultats négatifs.

Chez les autres mammifères, les résultats semblent encore plus incertains.

Chez les rats, les glandes mammaires n'arrivent pas à se développer ; mes essais de féminisation sur les chiens et sur les lapins ont été négatifs.

Chez les cervidés, les bois semblent être un bon réactif ; mais les expériences sur eux sont encore trop peu nombreuses et absolument insuffisantes pour nous permettre une appréciation précise.

La question est encore compliquée par la présence d'une série de caractères qui ne semblent pas être directement influencés par les glandes génitales, tout en étant spécifiques pour un sexe déterminé, comme il l'a été démontré chez les oiseaux. Au contraire, des altérations d'autres glandes endocrines peuvent influencer le développement sexuel, suivant un mécanisme encore complètement obscur. Aujourd'hui, en l'état actuel de nos connaissances, nous sommes encore dans l'impossibilité de réunir les faits observés dans les diverses classes d'animaux pour leur donner une interprétation unique.

(1) Les expériences de castration et de greffe ont donné des résultats qui ont besoin d'être confirmés et qui sont contradictoires.

D'ailleurs, le gynandromorphisme biparti qui a été un des arguments les plus forts des défenseurs de l'indépendance de caractères sexuels de toute action hormonale chez les insectes (papillons) présente une nouvelle possibilité d'interprétation après les expériences de PÉZARD sur le gynandromorphisme chez les oiseaux, et peut être ramené à un phénomène hormonal.

Il y a tout de même des faits qui ont l'importance de phénomène d'ordre général, et qui se vérifient chez les diverses classes animales d'une façon identique dans leurs grandes lignes, quoique variables dans leurs détails. Malgré les doutes qui existent encore pour les insectes, la dépendance des caractères sexuels de l'action endocrine des gonades est constante dans toute l'échelle zoologique. Les modifications que nous avons vues se produire après la castration, les transformations somatiques qui se vérifient aux différents moments du cycle sexuel, la présence chez les deux sexes de caractères spéciaux, liés intimement à l'action de la glande sexuelle féminine ou masculine, sont des notions sûrement acquises.

Les tentatives de généraliser à l'homme les résultats expérimentaux, même obtenus sur les animaux supérieurs, ont soulevé les critiques les plus sévères. Les faits qui semblaient les mieux prouvés ont été mis en doute, et beaucoup d'entre eux sont encore discutés. Les rapports entre diverses parties de l'organisme sont tellement intimes que bien souvent il est très difficile de déterminer ce qui revient à un organe ou à un tissu dans le conditionnement d'un phénomène physiologique et pathologique.

Lorsque les premières découvertes sur les sécrétions internes qui ont suivi les expériences de CLAUDE BERNARD et de BROWM SÉQUARD démontrèrent l'existence des glandes à sécrétion interne, capables d'exercer une influence profonde sur le morphogénèse et sur les fonctions de l'organisme, il y eut une tendance générale à donner une valeur toujours plus grande aux connexions humorales. Aux « chemical messengers » que Starling appela « hormones » furent attribuées les propriétés les plus diverses, et le système nerveux, qui seul constitue selon CUVIER l'animal entier, fut détrôné de sa place prédominante.

Bientôt une énorme quantité de faits nouveaux était mise en évidence ; et les données les plus contradictoires et les plus étranges furent observées par les différents expérimentateurs. L'usage de méthodes erronées et l'insuffisance d'expérimentation conduisirent à des résultats faux, auxquels correspondaient une application clinique hâtive et empirique, source d'une infinité d'insuccès. Une réaction était inévitable. Elle commence à se montrer aujourd'hui, et déjà menace de tomber dans l'excès opposé.

Si le système nerveux occupe une place prédominante dans l'économie animale, et son importance s'accroît d'autant plus que nous approchons de l'homme, il n'est pas moins vrai que l'influence des sécrétions internes, qu'elles agissent directement par

la voie de la circulation, ou par l'intermédiaire du système nerveux, règle le développement et le fonctionnement de l'organisme.

GLEY a distingué différentes espèces de substances sécrétées par les glandes endocrines : les substances nutritives ; les substances morphogénétiques ou harmozones ; les hormones proprement dites qui provoquent des fonctionnements et jouent le rôle d'excitant ; et à côté d'elles, les parhormones, substances de déchets dont le rôle n'est pas clair. Dans mon exposition, j'ai toujours employé le mot d'hormones en lui attribuant, indépendamment de sa signification étymologique, la valeur générale qui lui est habituellement donnée. Mais la possibilité même de cette classification nous démontre la complexité de leurs actions.

Nous verrons tout à l'heure que les diverses fonctions que j'ai attribuées à l'ovaire dans le développement et dans le fonctionnement normale de l'organisme animal se présentent aussi chez la femme. L'action morphogénétique, l'action trophique, l'action physiologique seront étudiées dans le chapitre suivant.

Leur existence est la justification de la thérapeutique ovarienne, et les modalités de leur action nous fourniront les règles et les indications de la greffe.

La valeur endocrinienne générale de l'ovaire est constante ; ce qui change, c'est l'intensité de son action et les modalités suivant lesquelles elle s'exerce, l'équilibre endocrinien n'est pas le même chez un cobaye et chez la femme ; et de même, l'importance du système nerveux est différente.

Nous serons donc obligés de passer rapidement en revue les données principales de l'expérimentation, pour voir jusqu'à quel point elles trouvent une correspondance dans l'organisme humain. Les grandes lois biologiques de la greffe, les conditions de prise, les modalités de technique, tout cela fera l'objet des chapitres suivants.

HISTORIQUE (1)

Parmi les greffes de glandes à sécrétion interne, la greffe ovarienne est certainement celle qui a été faite sur une plus grande échelle et qui a donné les plus grands espoirs.

(1) Le nombre des applications humaines de la greffe est tellement élevé qu'il ne m'est pas possible d'en faire dans mon travail un historique complet et détaillé. Je renvoie à la bibliographie. Mon travail étant achevé en juillet 1925, j'ai ajouté pendant la correction des épreuves les travaux plus récents, mais il a été impossible de les citer tous.

Mais malgré les centaines de cas d'application à l'homme dans les conditions les plus différentes, suivant les modalités et les indications les plus variées, nous nous trouvons dans l'incertitude la plus grande lorsque nous cherchons de tirer de cette longue expérience clinique quelques enseignements pratiques. Il est très difficile de se faire une opinion précise sur la valeur de la greffe dans la thérapeutique humaine, et d'après l'examen de la littérature, toutes les conclusions sont possibles. Les critiques que nous avons faites à la plupart des recherches expérimentales peuvent être adressées à plus forte raison aux cas humains. Bien des contradictions tiennent à une interprétation différente du même fait ou, le plus souvent, à une observation incomplète. Dans la prise de la greffe entrent une infinité de facteurs qui ne doivent pas être oubliés lorsque nous voulons faire des comparaisons et tirer des conclusions générales. Or, le plus souvent, ces données ne sont pas indiquées, ce qui rend très difficile et quelquefois impossible notre tâche. L'âge du donneur et du receveur, leurs conditions physiologiques, la structure et l'état physiologique de l'ovaire greffé les modalités techniques les plus minutieuses, soit pour le choix du siège, soit pour le traitement du greffon, l'indication opératoire, la durée de l'observation sont d'habitude incomplètement indiqués. Il en résulte une confusion énorme, qui est encore augmentée par une tendance à des généralisations trop hâtives et à des affirmations trop absolues. Beaucoup de cas sont décrits quelques mois après l'opération, et aucun détail ultérieur n'est donné sur les résultats éloignés, qui sont les plus intéressants ; d'autres ne présentent aucune garantie de contrôle, comme tous ceux dans lesquels la prise du greffon est constatée par un simple palper manuel. Que d'erreurs possibles ! Nous avons vu que les greffons qui n'ont pas pris peuvent persister longtemps, et que bien souvent ils augmentent même de volume, donnant à celui qui n'est pas prévenu, une sensation trompeuse.

Et que dire des cas dans lesquels on a laissé en place un fragment ovarien de la receveuse, et attribué les résultats fonctionnels à la prise du greffon ? Mais ce n'est pas toujours de l'optimisme exagéré que nous devons nous défendre. La greffe ovarienne présente cette caractéristique d'avoir des ennemis irréductibles et des défenseurs convaincus. Certains auteurs ont obtenu des résultats très brillants, d'autres des échecs constants. Lesquels ont raison ? Ceux qui préconisent la greffe dans les cas les plus divers, ou ceux qui affirment au contraire son inutilité ? Ceux qui proposent la greffe homoplastique et même la greffe hétéro-plastique du

singe à l'homme, ou ceux qui doutent même de la prise des greffes autoplastiques ?

Nous croyons qu'une réserve prudente est nécessaire. Malheureusement aucune statistique sérieuse ne peut être établie pour les interventions humaines. Les conditions très différentes dans lesquelles elles ont été faites nous induiraient en erreur. Mais scepticisme absolu et optimisme exagéré sont également injustifiés. La greffe ovarienne ne réussit pas toujours, mais n'échoue pas toujours non plus. La possibilité d'une prise anatomique et physiologique pendant plusieurs années est scientifiquement démontrée, non seulement pour les greffes autoplastiques, mais aussi pour les greffes homoplastiques. Les données cliniques et les examens histologiques de quelques greffons humains, prélevés au bout de plusieurs années, sont concordants.

Il ne faut pas attendre des miracles de la greffe, toutes les indications ne sont pas bonnes, tous les sujets ne sont pas récepteurs, tous les ovaires et toutes les techniques ne sont pas également favorables. Si la cause des échecs est quelquefois mystérieuse et échappe à nos connaissances actuelles, combien de fois est-elle due à une indication erronée ou à une technique défectueuse !

Un aperçu rapide de la littérature humaine nous donnera une idée générale des résultats jusqu'ici obtenus ; mais c'est seulement de son examen critique très soigneux, et de la comparaison des observations cliniques avec les résultats expérimentaux, que nous pouvons tirer les règles générales qui rendront le plus petit possible le nombre des échecs.

La greffe ovarienne présente la particularité curieuse d'avoir été appliquée à l'homme avant d'être abordée expérimentalement.

Si le premier essai est dû à ROMANES, comme MARSCHALL et JOLLY nous le relatent, le mérite d'avoir appelé le premier l'attention des chirurgiens sur la greffe ovarienne revient à MORRIS, qui en 1895 a exécuté les premières véritables greffes sur la femme avec d'excellents résultats.

Dans le premier cas opéré il s'agissait d'une femme affectée d'une annexite purulente bilatérale. Après enlèvement des tissus malades, un fragment d'ovaire fut greffé dans le tronçon de la trompe. Environ un mois plus tard, la femme devint enceinte, et avorta au troisième mois d'un fœtus régulièrement développé.

Dans le second cas, une greffe homoplastique dans l'utérus a été réalisée sur un sujet atteint d'hypoplasie génitale. Au bout de huit semaines, la première menstruation apparut et continua dix jours, une seconde se présenta au bout de six semaines et dura

cinq jours, une troisième au bout de cinq semaines, et enfin deux autres à intervalle de quatre semaines l'une de l'autre.

Douze autres cas ont été rapportés par Morris en 1902, mais la moitié seulement ont été suivis. Dans trois greffes autoplastiques, les menstruations apparurent et continuèrent d'une façon durable. Une de ces femmes eut même une grossesse qui s'acheva par un avortement au troisième mois. Une autre fut suivie pendant quatre années, et les résultats se maintinrent sans changement. L'apparition du même résultat fonctionnel fut observé dans les trois cas de greffe homoplastique, mais seulement un cas (qui est reporté aussi par HALLIDAY CROOM) put être observé suffisamment. Il s'agissait d'une femme ovariectomisée à la suite de souffrances causées par une ménopause précoce, et dont les ovaires étaient cirrhotiques. La greffe fut exécutée bilatéralement dans les trompes. Au bout de 4 mois, la première menstruation apparût, la seconde eut lieu au bout de 5 mois, et ensuite les règles se présentèrent par périodes régulières. Quatre années plus tard, la femme devint enceinte et accoucha d'une enfant parfaitement conformée.

DUDLEY PALMER greffa une jeune fille de 21 ans chez laquelle une pyosalpingite blennorragique avait imposé la castration ovarienne. Un des ovaires, bien conservé, fut greffé dans l'utérus. Au bout d'un mois environ, les menstruations se présentèrent, et durèrent trois jours. Malheureusement le cas ne fût pas suivi d'avantage.

FRANK publia trois cas de greffe ovarienne. Le premier est un cas de pyosalpinx bilatéral. Il conserva un petit morceau de la trompe droite et y greffa un fragment d'ovaire. Après la greffe, il observa une croissance de glandes mammaires, qui sécrétèrent du colostrum. Les menstruations furent normales pendant les deux mois de l'observation.

Dans le second cas, il s'agissait d'un kyste ovarien gauche. La greffe fut faite dans la trompe. Il s'en suivit une grossesse avec accouchement normal.

Un pyosalpinx fut la cause de la troisième intervention. La greffe fut faite dans la trompe près de l'ostium. Les menstruations apparurent, et la femme devint grosse, mais elle avorta au troisième mois.

GLASS exécuta une greffe ovarienne homoplastique sur une femme de 34 ans ovariectomisée deux ans avant, et qui souffrait de graves troubles nerveux. L'ovaire fut introduit dans la paroi vaginale ; il provenait d'une jeune fille de 17 ans. Au sixième jour,

la première menstruation apparût, et se prolongea durant deux jours ; les règles continuèrent d'une façon irrégulière, avec une durée de 2-3 jours. Le premier effet de l'opération fut observé au bout de 6 jours sous forme d'excitation sexuelle avec des rêves érotiques. Au bout de 8 mois les menstruations continuaient, et la femme jouissait d'une santé parfaite.

MAUCLAIRE publia entre 1900 et 1922, 40 cas de greffes ovariennes, soit homoplastiques, soit autoplastiques, sous la peau dans le ligament large, sur l'autre ovaire s'il n'avait pas été enlevé, et surtout dans l'épiploon.

Dans quelques cas, il essaya la transplantation avec abouchement de la veine ovarienne à l'artère épigastrique. Sept des ovaires greffés dans la paroi abdominale suppurèrent et dûrent être enlevés. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la greffe intra-épiploïque. Sur 10 cas de greffes autoplastiques, les menstruations apparurent, et 8 furent suivis pendant longtemps. Elles étaient quelquefois précoces, quelquefois retardées, parfois mensuelles, parfois bi-mensuelles. Dans quelques cas elles furent abondantes au commencement comme des métrorragies, mais se régularisèrent par la suite.

Dans le cas le plus longuement suivi, elles existaient encore au bout de 5 ans.

Les résultats des greffes homoplastiques ont été moins satisfaisants. A côté de cas dans lesquels les règles sont revenues, il observa un cas dans lequel les deux seins donnèrent du lait sans que les menstruations soient apparues.

MONTPROFIT (1901) publia 7 cas de greffes autoplastiques et homoplastiques dans le fond de l'utérus, à la surface de la trompe, et dans le ligament large. Dans tous les cas les menstruations sont revenues, mais ils furent suivis seulement pendant quelques mois.

DELAGÉNIÈRE exécuta des transpositions de l'ovaire, qu'il porte dans la trompe en lui laissant son méso et son pédicule vasculaire.

MARTIN FRANK publia deux cas de greffe homoplastique dans les ligaments larges, dont le premier suivi de menstruations existant encore après 11 mois, et le second sur une femme castrée depuis 2 ans, suivi d'un écoulement vaginal coloré.

Dans 6 auto-greffes les règles continuèrent pendant des années ; dans un cas s'est probablement produite une grossesse, qui avorta dans le second mois.

LE LORIER admet que les ovaires greffés exercent une action stimulatrice sur des fragments ovariens laissés in situ. Dans un cas, d'ailleurs insuffisamment observé, les menstruations apparurent après une longue période d'aménorrhée.

WACBASSE, chez une femme greffée homoplastiquement, observa la disparition de graves symptômes de ménopause pendant un an environ. Passé ce délai, ils se reproduisirent avec la même intensité qu'auparavant.

PANKOW échoua complètement dans deux homogreffes, 7 auto-greffes furent faites dans une poche du péritoine vésico-utérin avec 5 résultats positifs.

Parmi les indications opératoires, il est à remarquer un cas d'hyperactivité ovarienne, qu'il chercha à limiter par la greffe de petits fragments d'ovaire ; une autre greffe fut essayée comme traitement de l'ostéo-malacie, mais sans résultat. Les menstruations apparurent au bout de 3 à 6 mois, et persistent longtemps. Un ovaire observé histologiquement après 3 ans et 2 mois se montra bien conservé, quoique assez diminué.

CRAMER eut des résultats assez différents. Chez une femme ayant une atrophie utérine secondaire, il exécuta la greffe des ovaires hyperfonctionnants (selon lui) d'une femme ostéomalacique. Il enleva une partie de la substance médullaire, et greffa soit sur les ovaires de la receveuse, soit sur la paroi utérine. La première menstruation, après une longue période d'aménorrhée, apparut au 14^e jour, et les suivantes continuèrent régulières pendant les 5 mois de l'observation. Simultanément, les seins donnèrent quelques gouttes de lait, et la cavité utérine augmenta de volume. Trois mois après un avortement eut lieu.

Un résultat complètement négatif fut donné au contraire par une femme qui souffrait de graves symptômes de carence à la suite de castration ovarienne. Les greffons se résorbèrent sans exercer aucune action.

Un bon résultat fut obtenu sur une jeune fille de 21 ans d'aspect infantile. Les glandes mammaires et les mamelons augmentèrent de volume, et pendant une année 7 menstruations eurent lieu. Les résultats ne durèrent pas au delà de la deuxième année.

D'autres cas de greffes autoplastiques ont donné des résultats différents.

NATTRASS, dans un cas d'opération césarienne motivée par un rétrécissement du bassin, exécuta une greffe autoplastique dans la paroi abdominale avec un bon résultat.

NORMANN, pendant une hystérectomie partielle pour fibrome, trouva un ovaire pathologiquement greffé sur le méso-sigmoïde. L'extirpation de l'autre n'empêcha pas les menstruations. Le cas fut suivi durant une année.

Le cas de QUÉNU et SAUVÉ de greffes sous-cutanées fut complè-

tement négatif, même à l'examen histologique exécuté au bout de 10 mois.

BREWITT (1908) greffa une jeune fille de 23 ans, avec utérus infantile et ovaires de la grosseur de deux petits haricots, qui n'avait jamais été réglée. L'ovaire, pris à une femme adulte, fut placé sous une mamelle. Au bout de deux jours apparurent des menstruations qui durèrent 5 jours ; elles ne se reproduisirent plus pendant les trois mois suivants.

DÔDERLEIN échoua dans la greffe homoplastique d'un ovaire dans une poche de la paroi abdominale chez une femme qui était castrée depuis longtemps.

KRÖNIG observa le même fait avec 4 greffes péritonéales sur des femmes castrées depuis 2 et 4 ans. Même si une amélioration se produisait après l'opération, elle était suivie bientôt d'un retour aux anciennes conditions.

KAYSER greffa autoplastiquement un ovaire, de façon à conserver le plus possible la partie corticale, dans le muscle vaste interne. Les menstruations se conservèrent, mais irrégulièrement, avec des intervalles de 47 à 118 jours. Aucun caractère de castration n'était encore apparu au bout de 20 mois, et le libido était normal.

FRONTE (1901) essaya de soigner par la greffe les graves troubles de la castration que l'opothérapie ovarienne n'avait pas influencés. La greffe fut faite dans l'épiphyse inférieure du tibia. Pendant les 5 mois de l'observation, les troubles ne se manifestèrent pas, bien que la patiente fut affectée d'une grave neurasthénie, avec névralgies d'origine grippale.

SCHUEURER examina histologiquement un ovaire greffé au bout de huit mois ; les premiers signes de dégénérescence commençaient à apparaître.

LEE soigna des amenorrhées et des troubles psychiques par les greffes auto et homoplastiques sous-cutanées et intrapéritonéales, et obtint des résultats satisfaisants.

HOOPER, sur une jeune fille de 21 ans avec développement génital incomplet, qui n'avait eu que 2 petites menstruations et présentait des troubles mentaux à types mélancolique et dépressif, greffa dans le ligament large l'ovaire d'une femme de 36 ans divisé en 3 morceaux. 24 jours après une menstruation eut lieu et pendant les 6 mois suivants les règles continuèrent sans douleur, régulières et abondantes. La psychopathie guérit complètement.

DAWDSHON obtint des résultats positifs dans trois cas. Au bout d'une année l'utérus était augmenté de volume, les menstruations conservées.

DE ROUVILLE n'observa qu'un cas positif sur 11 autogreffes. 11 mois après, à l'examen histologique, il trouva le tissu bien conservé, et à l'examen clinique un bon état fonctionnel.

WITTEHOUSE, dans deux cas, exécuta une greffe autoplastique et une greffe homoplastique dans le muscle droit de l'abdomen. Les menstruations apparurent au bout de quelques mois et persistèrent durant les 10 mois des observations.

Les derniers résultats de MARTIN FRANK sont à demi favorables pour les greffes autoplastiques, et moins bons pour les homoplastiques. La greffe sous-cutanée dans le tissu graisseux, près de l'épine antéro-postérieure, améliora les symptômes de la carence ovarienne et de la ménopause artificielle.

ENGEL rapporte un cas de greffe intra-utérine sur une jeune fille de 27 ans castrée depuis un an. Il exécuta l'opération par voie vaginale, et obtint une amélioration notable au bout de 7 mois, avec disparition des poussées de chaleur, du malaise, de l'insomnie, de l'inquiétude, et des vomissements qui avaient suivi la castration.

STORER, 9 mois après avoir greffé un demi-ovaire dans la paroi de l'utérus, enleva la moitié laissée *in situ*, et observa la continuation des menstruations. Après un an et 4 mois une grossesse eut lieu, suivie d'avortement. Au bout de quelques temps, les symptômes de carence apparurent.

COLOMBINO fut obligé d'enlever l'ovaire greffé, qui avait subi une dégénérescence kystique et était douloureux.

GRAVES est opposé à la conservation des ovaires après l'hystérectomie. Ses 25 greffes ne lui donnèrent pas de résultats satisfaisants. Le greffon, placé dans le tissu paracervicale, devint fréquemment kystique et douloureux ; de même la valeur des greffes dans le muscle droit est, selon lui, douteuse.

CHALFANT est du même avis, d'après ses 32 greffes. En certains cas, la greffe autoplastique peut vivre et fonctionner longtemps. Les menstruations furent observées même au bout de 18 et 20 mois ; l'ovaire greffé présente des variations de volume correspondantes. L'apparition d'une ménopause de castration peut être empêchée ou, au moins, ses conséquences rendues moins graves. Les greffes homoplastiques ont peu de chance de réussite.

DIXON affirme que les homogreffes peuvent avoir le succès le plus complet. 4 mois après une greffe, il observa l'apparition des menstruations, et au bout de 5 ans il obtint une grossesse qui arriva à terme.

POLAK, dans 4 cas de greffes, dont trois dans l'espace prévésical

et le quatrième dans le tronçon de l'utérus, observa le retour des menstruations, qui durèrent pendant neuf mois. Ensuite, les symptômes de carence réapparurent.

VINEBERG, dans ses deux cas d'autogreffes sous la peau de l'abdomen, n'observa ni aucun accident, ni aucun résultat.

GOFFE greffe d'habitude des fragments d'ovaire sur le péritoine, ou sur le fascia lata, ou dans ces deux sièges simultanément, avec des résultats satisfaisants.

FRANK LYDSTON greffa l'ovaire d'une jeune fille de 12 ans, 12 heures après sa mort, sur une femme de 45 ans qui souffrait des troubles nerveux. La greffe fut faite dans les grandes lèvres et donna amélioration notable.

Une seconde greffe fut exécutée dans un cas de démence précoce.

SCHIKELE rapporte un cas de greffe autoplastique dans le ligament large. Une année après, le vagin s'était développé ; au bout de 3 ans le coït a pu être possible. Par intervalles de 7 à 8 semaines, les seins gonflaient, et du vagin s'écoulait un flux sanguin. Au bout de 5 ans, les conditions étaient encore les mêmes.

UNTERBERGER conseille la greffe de la partie saine de l'ovaire dans les cas de tumeur. En plaçant des disques ovariens dans la paroi abdominale, entre le muscle droit et sa gaine, il observa le retour des menstruations après 3 mois de ménopause. Le même procédé doit être suivi dans les salpingites graves. 19 femmes furent opérées de cette façon. Les menstruations sont apparues au bout de 2 à 7 mois et, chez les femmes jeunes, ont continué pendant plusieurs années (5).

Les greffes homoplastiques prennent plus difficilement.

TUFFIER a fait 230 greffes dans les tissus souscutané cellulaire souspéritonéale, cellulaire postérieur de la glande mammaire.

Avec les homogreffes (20), il n'obtint jamais un rétablissement physiologique des menstruations ; les symptômes de la ménopause furent quelquefois améliorés, mais jamais complètement guéris.

Les causes qui déterminèrent la castration et la greffe successive sont les suivantes : salpingites (141), fibromes (35), grossesses extra-utérines (5), kystes (22), troubles graves de la ménopause (5).

Les autogreffes donnent des résultats meilleurs, mais la conservation de l'utérus, même partielle, est nécessaire. Sur 73 cas de greffes en présence de celui-ci, les menstruations furent régulières dans 56 : 71 % (suivies de 4 mois à 12 ans).

BELL, après 98 opérations, conclut que la greffe doit être toujours autoplastique. Le greffon doit être petit et contenir les fol-

licules. L'indication principale est donnée par les graves infections pelviennes. Les sièges les meilleurs sont : l'excavation utéro-vésicale, le muscle droit, et le fond de l'utérus.

NORTON obtint de bons résultats avec la greffe autoplastique au-dessous du muscle droit.

FULLERTON observa de même de bons résultats dans les greffes autoplastiques ; les homogreffes réussissent plus difficilement, les hétérogreffes jamais.

STOKER, dans deux autogreffes, eut un plein succès en greffant des morceaux de 2 à 3 millimètres d'épaisseur au siège naturel des ovaires. Dans un cas, une laparotomie 3 ans après, démontra la vitalité du greffon.

JANU implanta dans la peau d'une femme un ovaire de lapin, pour combattre les troubles de la castration. La femme guérit parfaitement et n'eut plus aucun trouble pendant 3 ans, quoique le greffon se soit résorbé au bout de 3 mois.

WHITE et USHER opérèrent 55 cas en choisissant comme siège de greffe l'espace compris entre les muscles droits et leurs gaines. Sur leurs 55 cas, 20 furent suivis, et dans 19, les menstruations continuèrent presque toujours régulièrement. Les observations durent depuis 2 à 3 ans, 2 depuis 5 ans, une depuis 6 ans. Lorsque la ménopause apparaît, elle ne présente pas de symptômes graves. Un cas de vraie épilepsie avec attaques aux moments de la menstruation fut amélioré. Dans un autre cas d'utérus infantile avec dysménorrhée et hystéro-épilepsie, les attaques avaient disparu (observation d'un an) ; un troisième cas ne fut pas influencé.

PETIT, dans des cas de salpingite double avec grave infection pelvienne, transporte les ovaires dans les trompes ; par cette méthode on peut obtenir des menstruations régulières, des grossesses et des accouchements.

Chez une ancienne opérée, TUFFIER fut obligé à pratiquer une hystérectomie parce que l'ovaire greffé était douloureux. A l'examen histologique, le greffon était réduit à une masse fibreuse dure, sans trace de tissu ovarien (1).

ROBINEAU obtint dans deux cas de bons résultats avec la méthode de Petit.

IMENEZ DE LA SERRANA et HAROBGARNA, après une greffe autoplastique, n'observèrent aucun phénomène de castration ; les règles apparurent et durent depuis 4 mois.

(1) Dernièrement TUFFIER a appliqué sur une large échelle la transposition des ovaires avec de bons résultats.

Dans deux cas de greffes homoplastiques, les résultats furent seulement transitoires.

FLEISCHMANN greffa un ovaire enlevé à une femme avec des myomes utérins, sur une femme de 30 ans qui souffrait d'aménorrhée depuis 18 ans. Au bout d'un an, elle présenta des hémorragies internes, la formation d'un myome, et la disparition de troubles vasculaires.

BAUER eut dans un cas un résultat négatif.

PERAZZI exécuta 15 autogreffes bilatérales en obtenant la prise dans 80 % des cas. Il effectua aussi 6 homogreffes avec 3 résultats négatifs, deux améliorations, et un succès.

PESTALOZZA publia récemment un cas de greffe homoplastique suivie d'une reprise menstruelle chez une femme aménorrhéique.

FORTI apporte la contribution de deux cas opérés par MACCABRUNI. Une greffe chez une femme de 26 ans, après ablation bilatérale des annexes, permit la conservation des règles qui apparurent 6 mois après l'intervention et se manifestaient encore au bout de 2 ans et demi. Une seconde greffe homoplastique chez une femme de 74 ans, produisit une amélioration transitoire dans l'état général.

BRUGNATELLI exécuta une homogreffe intra-ovarique d'après ma technique, une homogreffe sous-péritonéale, et une homogreffe dans l'espace de Rétzius chez une femme hypoovarique avec un goitre. Les règles réapparurent et le goitre diminua.

ALFIERI a appliqué la greffe ovarienne dans les trois cas suivants, qu'il a eu la grande amabilité de me communiquer.

N° 1. M. A., de Mede, âgée de 27 ans. Père vivant et sain. Mère morte il y a neuf ans d'une affection cardiaque. L'un et l'autre avaient tendance à l'alcoolisme. La malade est née à terme, a eu l'allaitement maternel ; aucune maladie pendant l'enfance. Pneumonie il y a deux ans. Depuis cette époque, elle abuse de l'alcool. Ses menstruations ont commencé à treize ans et ont continué régulièrement, mais toujours peu abondantes, et douloureuses la première journée; en mois de mars 1923, elles ont brusquement cessé, et aucun essai opothérapique n'a pu les faire réapparaître. Ses parents se sont aperçu que depuis un mois la malade n'avait pas une façon d'être normale. Elle présentait une diminution des expressions affectives et un état apathique. Dans ces derniers temps, elle devint agressive. Le 11 février 1924 elle fut reçue à la clinique neuropathologique.

Au moment de son entrée, elle avait une expression indifférente avec torpeur de l'intelligence et de l'idéation.

Elle resta dans ces conditions jusqu'à la nuit du 12 février, où elle eut tout-à-coup un accès maniaque. La malade devint violente et agressive avec hallucinations visuelles et auditives. L'attaque fut suivie d'une période d'excitation. Pendant la journée suivante, après administration de bromure, les conditions s'améliorèrent.

Cette affection nerveuse étant apparue à la suite d'une ménopause prématurée on décida d'essayer une greffe ovarienne. Lors de son entrée à la clinique gynécologique, le 18 février 1924, l'examen objectif donna : bon état général ; pannicule adipeux un peu abondant ; bonne musculature ; développement du squelette normal. Légère exophtalmie, et tuméfaction de la glande thyroïde. Glandes mammaires peu développées. Rien à l'appareil circulatoire.

Rien au foie, à la rate, ni aux reins. Urines limpides ; traces de sucre ; pas d'albumine. Rien à l'examen gynécologique.

L'opération a été exécutée le 19 février par M. le professeur ALFIERI, sous anesthésie à l'éther. Incision longitudinale médiane. Après incision de la peau et déplacement des muscles droits, on arrive au tissu prépéritonéal, où l'on place environ la moitié d'un ovaire enlevé une demi-heure avant à une femme jeune fibromateuse, et conservé dans du sérum tiède. L'ovaire est fixé au catgut, et les plans anatomiques sont soigneusement reconstitués.

Suites opératoires : élévation thermique durant les 15 premiers jours. Suintement purulent à la partie inférieure de l'incision. Cicatrisation parfaite au bout d'un mois.

A la fin du mois apparut la première menstruation. Et depuis lors les règles ont continué, parfaitement régulières en quantité, durée (3 jours), et rythme. Elle maigrit de 3-4 kilos, et tous ses troubles ont complètement disparu. Les attaques nerveuses ne se sont plus produites, et la malade se déclare en état de santé parfait.

A l'examen objectif, la greffe n'est pas perceptible.

N° 2. S. A., de Mirabello, mariée, âgée de 60 ans. Rien dans les antécédents héréditaires. Rougeole dans l'enfance ; arthrite en 1917, avec récidives les années suivantes. Régliée à 11 ans. Mariée depuis 39 ans. Mari bien portant. Une grossesse il y a 32 ans, avec accouchement normal. L'enfant est mort le 10^e jour d'un érépipèle. De l'accouchement date un prolapsus utérin qui n'incommode point la malade jusqu'à ces derniers mois. Puis elle commença à avoir des douleurs dans la région hypogastrique et au vagin, avec sensation de poids. Entrée à la clinique le 5 mai 1924.

Etat général médiocre, squelette normal, peau pâle, musculature peu développée. Rien à l'appareil respiratoire. Souffle systolique à la pointe du cœur. Urines limpides. P. sp. 1016 traces d'albumine, pas de sucre. Quelques cellules vésicales et globules blancs isolés.

Examen gynécologique : rien au toucher externe. Organes génitaux externes congestionnés. Vulve béante. Cicatrice périnéale ; petit polype urétral, externe. Lorsque la femme pousse on voit au niveau de la vulve une masse qui a la forme et le volume d'un œuf de dindon, de consistance élastique, réductible, avec un orifice inférieur donnant au toucher la sensation caractéristique du museau de tanche. On n'arrive pas à sentir le corps de l'utérus. La portion vaginale du col a le volume et la forme du petit doigt.

On établit le diagnostic de prolapsus complet utéro-vaginal. Petit polype urétral. Sénilité précoce.

Le 13 mai 1925 M. le professeur ALFIERI exécute un tachélo-colpopériméoplastique d'après la méthode de PESTALOZZA, sous anesthésie lombaire (novocaïne). Après avoir pratiqué la périnéoraphie antérieure et être passé à la postérieure, on greffe un petit disque d'ovaire qui a été enlevé à une jeune femme.

Un deuxième fragment a été greffé entre les muscles et les aponévroses du périnée. Il n'a pas été possible de revoir cette malade, et on n'a eu de ses nouvelles que pendant les premiers mois.

Au bout de 5 mois, elle avait repris ses forces, son aspect s'était amélioré, et elle affirmait se sentir rajeunie. Ses menstruations n'ont pas réapparu (femme de 60 ans avec un utérus atrophie).

N° 3. M. G., de Pavie, âgée de 30 ans, mariée. Rien de notable dans les antécédents héréditaires. Allaitement maternel ; pas de maladies dans l'enfance. Grippe à 23 ans. Les règles ont commencé à 15 ans. Elles ont toujours été accompagnées de douleurs intenses à l'hypogastre d'une durée de 3-4 jours. Depuis l'âge de 18 ans, elles étaient réduites à quelques gouttes, et dans les périodes intermenstruelles la malade avait d'abondantes pertes blanches presque quotidiennes. Après le mariage (1920), les pertes continuèrent, mais les douleurs s'apaisèrent pendant 18 mois à peu près. Ayant essayé en vain toutes les thérapeutiques médicamenteuses et opothérapiques, la malade entra à la clinique le 21 avril 1925.

Bon état général, développement squelettique normal. Thyroïde un peu volumineuse. Souffle systolique à la pointe du cœur. Urine limpide, ni albumine, ni sucre. Quelques cellules vésicales et leucocytes, quelques cylindres granuleux. Wassermann et Sachs-georgi négatifs.

Examen gynécologique : abdomen de nullipare. Vagin à parois lisses normales. Col utérin petit et coniforme ; orifice externe sténosée. Corps de volume inférieur à la normale, peu mobile. On touche les annexes des deux côtés, sans rien de notable. Le 1^{er} juin 1925, M. le professeur ALFIERI exécute une laparotomie avec incision à la Pfannestiel (petite) sous anesthésie lombaire à la novocaïne. L'utérus était fortement hypoplasique, les ovaires petits, mais en bon état. Après avoir refermé le péritoine, on greffe un morceau d'ovaire dans le tissu pré-péritonéal et l'autre dans le tissu sous-cutané, où ils sont fixés au catgut. Suites opératoires normales. La première menstruation se présente deux mois après l'opération, et les règles persistent avec un rythme, une durée de 3 jours, et une quantité normales. La malade maigrit et affirme être dans un état de bien-être complet, dont elle ne jouissait pas avant l'intervention. Rien de décélable à la palpitation à l'endroit de la greffe (1).

Dernièrement, M. le docteur LATIS BEY, chirurgien chef de l'hôpital israélite d'Alexandrie d'Égypte, a eu la grande amabilité de me communiquer les cas suivants opérés par lui :

CAS 1. — Grazia B., âgée de 25 ans. Intervention laparotomique à cause d'une inondation péritonéale à la suite d'un avortement tubaire droit (avril 1925). Enlèvement de la trompe droite et de l'ovaire gauche qui était réduit à un kyste hématique. Auto-greffe de l'ovaire droit dans le tronçon de l'utérus.

Au bout de deux mois menstruation régulière.

La malade a été suivie jusqu'en mars 1927 ; elle est en bonne santé et ses menstruations ont continué régulièrement sans aucun trouble. Greffon palpable.

CAS 2. — Greffe homoplastique de la partie saine d'un ovaire en dégénérescence scléro-kystique, enlevé à une jeune femme suicidée.

L'ovaire est placé dans la région du ligament rond (technique de Voronoff) d'une femme de 20 ans ayant une insuffisance ovarienne et souffrant depuis 10 ans d'insuffisance mitrale à la suite d'un rhumatisme articulaire aigu.

(1) Pour les cas de VORONOFF, v. ch. XVII.

Dans les mois suivants, l'état général était beaucoup amélioré, et l'insuffisance cardiaque était compensée.

CAS 3. — M^{me} X., âgée de 30 ans, atteinte depuis 9 ans d'aliénation mentale avec insuffisance ovarienne et aménorrhée. Règles irrégulières : tous les 6-7 mois un peu de sang à la suite de l'absorption d'extraits ovariens et hypophysaires. Hypertrichose au menton et sur la lèvre supérieure. Troubles sexuels (masturbation). Idées de grandeur : troubles nocturnes avec hallucinations.

En septembre 1926, M. le docteur LATIS BEY exécuta une greffe ovarienne par hétéroplastie avec les ovaires d'un *Cynocephalus Papion*. Il plaça les ovaires, d'après ma technique, au-dessus des ovaires propres de la receveuse. En même temps enleva le goître.

Un mois après l'intervention, l'état mental était beaucoup amélioré, les hallucinations ont disparu : la confusion mentale persiste (hérédité neuropathique) ; dans le mois de novembre, une première menstruation, très régulière, parut (1).

PRISE DU GREFFON

Comme nous venons de le voir, il est impossible de faire une statistique sur la prise des greffons humains, soit à cause des différences entre les divers cas, soit à cause de l'impossibilité d'un contrôle anatomique sur l'état du greffon. Mais il existe dans la littérature quelques observations dans lesquelles ce contrôle a été réalisé. Nous les exposerons, brièvement, étant donné leur grande importance pour le problème de la survivance des ovaires implantés, et de la possibilité d'une prise durable.

Le premier cas est dû à PANKOW ; cet auteur examina histologiquement un greffon autoplastique dans le cul-de-sac vésicoutérin au bout de 3 ans et 2 mois. Rien dans l'architecture du transplantat ne différait de la structure normale de l'ovaire. Il présentait des follicules primordiaux abondants, des corps jaunes vrais et faux, et quelques follicules mûrs.

Dans le cas de TUFFIER examiné par QUENU et SAUVÉ, il s'agissait d'une autogreffe sous-cutanée au bout de 9 mois. On ne rencontra ni follicules, ni cellules interstitielles ; seulement, en deux points, il y avait des éléments qui semblaient des restes de l'épithélium germinatif. D'autres formations ressemblaient à des cordons de Valentin Pflüger. Le greffon était bien vascularisé. Aucune manifestation fonctionnelle.

(1) Après 5 mois l'amélioration persistait. Les règles continuèrent chaque mois régulières. Les seins se sont développés. Tout récemment LATIS BEY a exécuté deux autres greffes l'une avec la méthode VORONOFF ; l'autre d'après une technique.

DE ROUVILLE examina un greffon sous-cutané. Il était composé par des follicules en croissance, mais sans ovules, par des kystes folliculaires, des corps albicans, et un corps jaune vrai en dégénérescence. Pas de cellules interstitielles.

Un quatrième cas de TUFFIER, GERY et VIGNES concerne l'ovaire greffé autoplastiquement dans le tissu sous-cutané d'une femme âgée de 41 ans et examinée au bout de trois années. On trouva une dégénérescence fibreuse complète avec des restes de corps jaunes, un petit kyste folliculaire, et des kystes périphériques qui dérivèrent de l'épithélium germinatif. Le greffon était vascularisé. TUFFIER et VIGNES ont communiqué encore 4 cas d'examens histologiques. Un greffon autoplastique sous-cutané sur une femme de 52 ans, examiné au bout de 4 jours, présentait des phénomènes de caryolyse avec œdème et nécrose partielle. Un fragment d'un autre greffon autoplastique intrapéritonéal sur une femme de 25 ans fut prélevé pendant une laparotomie, 4 ans et demi après la greffe. Il contenait un corps jaune parfaitement conformé. L'ovaire du troisième cas greffé autoplastiquement dans le tissu sous-cutané abdominal se transforma en un kyste, et fut enlevé trois ans après l'opération. Le kyste, à contenu sanguin, présentait trois couches : thèque externe, thèque interne, granuleuse. Un vaste kyste se forma aussi dans le dernier cas. L'autogreffon sous-cutané fut enlevé deux ans après, lorsque les règles, réapparues à la suite de la greffe, avaient de nouveau cessé. Il s'agissait encore d'une formation analogue à la précédente dont les parois étaient composées par les mêmes tuniques qu'un follicule de DE GRAAF à maturité.

KERMARREC rapporte dans sa thèse un dernier cas d'examen d'autogreffon sous-cutané au bout de 18 mois. Le stroma était normal : les follicules, très jeunes, étaient fort nombreux ; au contraire, aucun follicule mûr. Les corps jaunes semblaient posséder une vitalité débordante : l'ovaire en était formé pour les trois quart. KERMARREC considère l'organe comme en état de latence.

Ces résultats n'ont pas besoin d'un long commentaire. Les cas de PANKOW, de DE ROUVILLE, le second cas de TUFFIER et VIGNES, démontrent la possibilité d'une prise durable des greffons ovariens en des sièges divers. Le troisième et le quatrième cas de TUFFIER et VIGNES et celui de KERMARREC plaident même en faveur de la vitalité des greffons. Au bout de plusieurs années, on trouva encore des éléments actifs, malgré la transformation kystique.

Dans le cas de TUFFIER, GERY et VIGNES, au bout de trois ans, on

reconnaissait encore des éléments ovariens (corps jaunes) et la sclérose ne pas nous étonner, étant donné l'âge du sujet. Seulement, le cas de QUENU et SAUVÉ a été complètement négatif, soit histologiquement, soit physiologiquement.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que l'ablation du greffon a été faite d'habitude pour des raisons capables d'influencer aussi sa vitalité.

CHAPITRE XII

LE ROLE DE L'OVAIRE, GLANDE ENDOCRINE, DANS LA PHYSIOLOGIE SEXUELLE DE LA FEMME

I. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

La sexualité domine la vie de la femme.

Elle commande l'anatomie du corps féminin, dont l'architecture, la largeur du bassin, le développement des glandes mammaires, la disposition des organes et des vaisseaux pelviens sont en rapport avec la nécessité de la procréation.

L'écoulement menstruel, qui se répète cycliquement tous les 28 jours, et qui détermine des modifications très profondes dans tout le fonctionnement de l'organisme, marque cette subordination de toutes les fonctions nécessaires à la conservation de la vie de l'individu aux fonctions sexuelles, qui garantissent la perpétuation de l'espèce. La physiologie et la pathologie féminines sont intimement liées aux conditions sexuelles ; les stimulations qui partent des organes génitaux, les modifications qui ont lieu en eux ont un retentissement général sur tous les organes et les tissus.

Pendant la période menstruelle comme pendant la période de la gestation ou de l'allaitement, l'organisme entier subit une modification profonde qui se manifeste dans toutes ses fonctions, les plus humbles comme les plus nobles.

Les échanges nutritifs, la respiration, les conditions hématiques se modifient, de même que la sensibilité nerveuse et les conditions mentales.

Le psychisme féminin est un psychisme à base sexuelle, dominé par deux grandes idées : la procréation et la maternité. La vie moderne a maintenu et a raffiné cette qualité prédominante que

nous trouvons à la base de toute action de la femme. Si nous la suivons dans son activité sociale et dans la vie privée, nous voyons que ces instincts fondamentaux reviennent toujours à la surface sous les aspects les plus différents.

La pathologie nous les révèle d'une façon encore plus nette : les troubles nerveux, les altérations mentales ont le plus souvent chez la femme une origine génitale.

Lorsque nous prononçons ce mot de sexualité, nous employons un terme vague et imprécis dont nous ne connaissons pas les éléments constitutifs. De quoi dépend cette constitution spéciale, qui distingue le sexe féminin ?

Les anciens, qui avaient une idée très incertaine de l'anatomie féminine, avaient émis le vieil adage : « Tota mulier in utero » auquel JAYLE substitua « Tota mulier in ovario ».

La femme castrée dans son jeune âge perd ses caractéristiques féminines, et ne présente pas le développement des caractères sexuels secondaires.

Comme nous l'avons vu pour les animaux, l'action endocrine des ovaires ne porte pas seulement sur les caractères du sexe, mais aussi sur la croissance et sur l'évolution de l'organisme.

ROBERT affirme que les Hedjeras castrées, présentent un aspect spécial : elles ne possèdent pas de mamelles, les hanches sont moins larges que chez les femmes normales et ont le même développement que chez l'homme, les fesses sont à type masculin, les organes génitaux sont atrophiés.

Si à la croissance, il y a déjà des différences entre le mâle et la femelle, soit dans le poids, soit dans la conformation squelettique, ces différences n'évoluent complètement que si les glandes sexuelles fonctionnent régulièrement.

Tout arrêt dans leur développement provoque des troubles très graves dans l'architecture de l'organisme.

II. — INFLUENCE DES OVAIRES SUR LE DÉVELOPPEMENT

A côté de l'action générale que la glande sexuelle détermine sur le développement de l'organisme, nous devons prendre en considération l'action spécifique très nette qui se manifeste sur l'évolution des organes génitaux.

Au moment de la croissance bien souvent l'utérus présente des phénomènes sécrétoires : il est hypéréémique, distendu, de volume notable ; de même les mamelles peuvent être enflées, et donner

une sécrétion. Ces phénomènes durent quelques jours (5 à 8) puis se régressent.

La cause de ces modifications doit être cherchée dans une action de la sécrétion interne de la mère qui s'exerce sur le fœtus par les échanges sanguins. Le passage de la folliculine à travers le placenta (COURRIER) rend encore plus probable cette interprétation.

Mais lorsque cette influence externe cesse, les ovaires de l'enfant, qui présentaient aussi des phénomènes d'activité, ont régressé ; les caractères génitaux reviennent à l'état de repos, et leur croissance se fait pendant la première période du développement d'une façon lente et graduelle.

Pendant les dix premières années, l'utérus augmente un peu de volume, et d'un tube droit qu'il était avant la naissance, commence à prendre sa forme définitive. Chez le nouveau-né, l'ovaire est complètement différencié, mais il n'a pas encore la forme de l'ovaire adulte. Il ressemble à un ruban épais, à stroma peu abondant, avec de nombreux follicules primordiaux.

La trompe est un petit cordon très plissé.

L'utérus a une longueur de 30-35 millimètres, et est composé par un corps de 10 millimètres environ et un col de 20 millimètres. La couche musculaire est assez développée, la muqueuse est épaisse, adhérente au tissu musculaire, l'épithélium est cylindrique, non cilié ; les glandes sont d'habitude en très petit nombre.

Après la naissance, l'utérus subit une régression et, au bout de la première année, son volume est d'à peu près 20-25 millimètres. Dès la seconde année, il reprend son développement pour atteindre à 9 ans 31 millimètres et 47 millimètres entre 14 et 17 ans (BAYER).

D'après FRIEDELÂNDER sa croissance a lieu en deux phases : la première entre la deuxième et la cinquième année, la seconde entre la cinquième et la dixième. Pendant la première période, le col prédomine, pendant la seconde, le corps augmente de volume, et constitue la partie la plus importante de l'utérus.

L'influence hormonique des ovaires existe déjà à cette période, et se révèle soit sur la croissance, soit sur la différenciation de l'utérus. La courbe de vitesse morphogène, après la régression qui a lieu pendant la première année de la vie extra-utérine et qui correspond à la cessation de l'influence endocrine maternelle, est graduellement ascendante, quoique d'une façon irrégulière. Une première accélération est déjà visible, si on compare la longueur

utérine aux divers âges, avant la puberté et pendant l'adolescence. L'ovaire, qui possédait la forme d'un ruban, prend son aspect définitif d'amande. Les trompes, en s'étalant, deviennent moins plissées, tandis que leur musculature augmente et que l'épithélium s'épaissit. L'utérus augmente jusqu'à atteindre une longueur d'à peu près 70 millimètres. Son épithélium devient cilié, et les glandes tubulaires s'enfoncent jusqu'à la musculaire. Le bassin augmente en largeur, la voix change, les grandes lèvres deviennent turgescents.

A chaque période menstruelle, des modifications intéressantes et du même ordre se répètent constamment. Elles touchent non seulement les organes génitaux, mais tout l'organisme.

Selon la théorie de la vague sexuelle de GOOLDAM, la menstruation est l'expression de phénomènes généraux qui ont lieu dans l'organisme de la femme. Le cycle menstruel peut être divisé en trois périodes : période prémenstruelle, période menstruelle proprement dite, période post-menstruelle, de la durée respective de 10-14, 3-7, et 10 jours.

C'est dans la période pré-menstruelle que toutes les énergies vitales subissent une augmentation et atteignent leur maximum. L'utérus devient hyperhémique et s'enfle, les ovaires et la cavité pelvienne se congestionnent. La température augmente, le pouls s'accélère, la pression monte, la chaleur irradiée est plus grande, la force musculaire et la résistance au travail augmentent, de même que les globules rouges, l'hémoglobine et l'élimination de l'urée ; tout le métabolisme est plus actif. Pendant la période menstruelle, au contraire, toutes les activités baissent d'une façon remarquable.

III. — PUBERTÉ

L'éclosion de la puberté est en rapport direct avec la présence de glandes génitales fonctionnelles, mais des influences différentes agissent sur elles, surtout en modifiant le temps de son apparition.

La soudaineté avec laquelle elle apparaît et l'importance des phénomènes qu'elle conditionne l'ont fait considérer comme une véritable révolution, comme une crise subite qui transforme l'organisme et le rend propre à la reproduction.

Les rapports entre la puberté et les ovaires sont connus depuis les temps les plus anciens. C'est la semence d'HIPPOCRATE et de GALLIEN, qui porte dans les organes une excitation nouvelle.

Une poussée rapide de croissance envahit tous les organes, la graisse se dépose dans le corps en donnant à la jeune fille des formes rondes. Elle acquiert des courbes plus gracieuses, une peau plus fine, une voix plus forte. Les poils croissent à la région pubienne, et les organes génitaux atteignent, ainsi que les mamelles, leur développement complet. La première menstruation a alors lieu, et la femme est fécondable.

QUÉLET observe que l'accroissement est irrégulier par rapport à l'âge. « Vers cet âge (la puberté) la croissance en hauteur a cessé chez la femme pour faire place à la croissance transversale. Les hanches, mieux développées, annoncent que tout est préparé pour la maternité. » D'après les mensurations de VEISSENBURG chez la jeune fille, la croissance est lente entre 5 et 9 ans ; de la dixième année à la quinzième, la croissance est plus rapide que chez le petit garçon.

A ces modifications bien évidentes d'autres plus intimes s'ajoutent : la force musculaire augmente, le sang devient plus riche en hémoglobine, les phosphates sont excrétés en quantité plus forte, la quantité d'oxygène augmente ; les facultés digestives sont excitées, et l'organisme éprouve un besoin plus grand de nourriture. Une modification également accentuée se produit dans l'état psychique : le cerveau reçoit un degré d'énergie dont se ressentent les facultés intellectuelles, les dispositions, les penchants que les divers individus ont reçus de la nature.

Au moment de la puberté, la jeune fille, devenue femme, change ses goûts, ses inclinations, ses désirs ; son esprit prend une empreinte féminine. Des modifications également importantes ont lieu dans le système endocrinien, le thymus achève rapidement sa régression ; la thyroïde augmente de volume ; l'ovaire commence son ovulation.

On a défini la menstruation comme l'avortement d'un ovule qui n'a pas été fécondé ; mais plus nous étudions les phénomènes de la menstruation, plus nous sommes obligés de leur donner une signification générale, et de considérer la menstruation comme un aspect partiel d'un phénomène de plus grande envergure.

L'écoulement sanguin, quelle que soit son importance physiologique pour l'épuration de l'organisme, n'est pas le phénomène le plus important ; il se produit à la suite de modifications utérines qui trouvent leur équivalent dans les modifications qui se produisent dans l'utérus des animaux en rut, et sont analogues aux modifications gravidiques.

De plus, des modifications très importantes ont lieu dans l'organisme.

Le fait nouveau qui se manifeste à la puberté et qui se répète constamment pendant toute la vie sexuelle de la femme, est le développement, la maturation, et la ponte ovulaire.

Si l'ovule est fécondé, il se fixe à la muqueuse utérine qui continue son hypertrophie et lui fournit les matériaux nécessaires à sa croissance. Si, au contraire, aucune fécondation n'a lieu, l'ovule s'élimine, les vaisseaux sanguins se rompent, le flux menstruel se manifeste, et la muqueuse utérine revient à l'état de repos. Le cycle sexuel de la femme est en dernière analyse, comme le cycle sexuel des animaux, un cycle folliculaire.

Chez les animaux, les rapports entre l'ovulation et les phénomènes du rut se produisent d'une façon plus constante ; chez la femme au contraire, le développement et la maturation folliculaires demandent un temps assez variable pour se produire.

La ponte ovulaire peut se faire par conséquent à des moments différents pendant la période intermenstruelle, d'habitude vers le 14^e jour avant l'apparition des règles, mais elle a été observée à tous les moments entre le 15^e et le 28^e jours. La muqueuse utérine commence à s'épaissir le 12^e ou le 13^e jour après la cessation des règles (SCHRÖDER). Puis, au 5^e jour avant les règles, à la veille du flux menstruel, les vaisseaux se dilatent, et les glandes prennent l'aspect caractéristique qui a été décrit par de nombreux observateurs ; 5 ou 6 jours après la cessation des règles, la muqueuse est de nouveau en régression.

C'est donc pendant la période de développement folliculaire que les modifications utérines *commencent*, pour continuer après avec caractère progressif.

Le rôle du corps jaune n'est pas facilement déterminable, mais sa formation des cellules de la granuleuse, son apparition après la déhiscence ovulaire, son involution rapide dans le cycle menstruel, accompagnée de la réduction de la muqueuse utérine, et au contraire son maintien pendant la grossesse, où le développement utérin continue, nous amènent à le considérer comme l'héritier de l'action endocrine des cellules de la granuleuse. Il continuerait à exercer une action progressive sur la muqueuse utérine, ce qui n'empêcherait pas une action éventuelle anti-hémorragique que plusieurs auteurs ont soutenue.

Pendant la grossesse, lorsque le corps jaune persiste, aucune hémorragie n'a lieu ; d'ailleurs, les opinions sont très divisées.

Pour Fraenkel, la menstruation dépend du corps jaune. Selon SKROBOUKI, elle finit quand le corps jaune commence à se développer. PRENANT soutient que le corps jaune empêche la menstrua-

tion. VILLEMIN a confirmé sur la femme (39 femmes) les résultats de FRAENKEL : le corps jaune est à la période d'état quelques jours après le début de l'écoulement.

Nous croyons qu'en parlant du déterminisme de la menstruation, il ne faut pas confondre l'écoulement sanguin avec l'ensemble du phénomène.

Les modifications utérines et les transformations générales se manifestent pendant la période pré-menstruelle, où elles atteignent le maximum d'intensité. Elles sont déterminées par l'évolution et la maturation folliculaires qui ont lieu simultanément. L'intervention du corps jaune, quoique très importante, est secondaire, et n'est pas la cause du déclenchement des phénomènes menstruels.

Cette conception, non seulement correspond aux résultats que nous avons obtenus sur les animaux, mais concorde parfaitement avec la conception générale que nous avons de l'action endocrine de l'ovaire (chap. IX).

Le développement de l'utérus a lieu déjà avant la formation du premier corps jaune.

D'ailleurs la perte de sang semble être un phénomène banal dépendant de l'hypertrophie muqueuse.

Ce n'est pas au moment des règles que l'action endocrine est maxima, au contraire elle se manifeste surtout dans la période pré-menstruelle.

Ce serait une erreur de considérer la menstruation comme le phénomène essentiel. Nous avons déjà vu comme les modifications qu'elle comporte dans l'organisme sont variées et importantes.

Quel est leur déterminisme ?

Récemment CHAMPY, à la suite d'une série d'observations sur les vertébrés inférieurs, a constaté qu'il y a autant de puberté que des caractères secondaires, et a affirmé que « la puberté est donc une expression littéraire sans valeur scientifique. »

Si paradoxale qu'elle soit, cette conclusion contient une part de vérité.

Les modifications pubérales ne sont pas toutes également brusques et subites.

Il n'est pas vrai que les glandes sexuelles aient été jusqu'alors dans un état d'inactivité et d'indifférence, c'est surtout la vitesse de croissance qui est augmentée.

Le développement de l'organisme était déjà à type féminin ; l'utérus avait déjà commencé à croître.

Malgré la rapidité avec laquelle les modifications se produisent, les transformations utérines et mammaires ont un certain caractère de graduation. A notre avis, la glande sexuelle exige un certain temps pour atteindre sa maturité complète, mais son action commence très précocement et s'exerce déjà, non seulement sur l'évolution somatique générale, mais aussi sur les caractères sexuels. Elle est seulement très faible. Mais c'est à cause d'elle que les caractères sont pour ainsi dire sensibilisés, préparés à l'action de la glande pubère.

Il s'agit surtout de différences quantitatives : dans la période prépubérale se constitue ce que j'appelle le tonus endocrinien. A la puberté, le seuil de concentration est rapidement atteint jusqu'au seuil de saturation, non seulement à cause d'une augmentation de l'action endocrine de l'ovaire, mais encore à cause de l'action préparatoire de la glande sexuelle pendant la période de développement.

Cette hypothèse a, comme nous l'avons déjà vu (chap. VII) des bases expérimentales.

L'action hormonique sur un individu en état de carence n'est jamais immédiate ; il lui faut un certain temps de latence avant d'éclater. Ce temps de latence dans la greffe dépasse la durée du temps de vascularisation et du temps nécessaire à la reprise fonctionnelle du greffon ; c'est la période que nous avons appelé d'action hormonique latente, et qui a cette influence préparatoire.

Les modifications menstruelles successives n'auront besoin que de quelques jours pour se manifester ; car à l'action maxima exercée par le développement folliculaire correspond un état de réceptivité des organes, maintenue par la sécrétion ovarienne intermenstruelle.

Sous ces réserves, nous sommes de l'avis de maintenir le terme de « puberté », et admettons avec RETTERER qu'il exprime « une idée abstraite *d'une série de phénomènes réels*, qui apparaissent dans un ordre régulier vers l'achèvement de la croissance. » Ces phénomènes sont conditionnés par la maturité de la glande sexuelle : voilà le fait primordial, dont il faudrait étudier le déterminisme pour bien comprendre les autres modifications qui sont sous sa dépendance.

La puberté n'arrive pas toujours à la même époque. Parmi les facteurs qui exercent une influence, quelques-uns dépendent des conditions extérieures : la chaleur, le froid, l'alimentation, le milieu, la race, les habitudes, la taille, etc. L'abondance de la nourriture, la chaleur du climat, les excitations sexuelles sont des

causes d'accélération de leur apparition ; les jeunes filles de la ville et les riches ont des menstruations plus précoces que les habitantes de la campagne et les pauvres.

IV. — MATURITÉ SEXUELLE

L'action endocrine de l'ovaire, que nous avons vu se manifester déjà pendant l'enfance pour se révéler dans toute son importance à la puberté, et qui probablement, a commencé encore plus précocement pendant le développement fœtal, continue à se manifester pendant toute la maturité sexuelle jusqu'à la ménopause.

Elle règle le maintien des caractères sexuels secondaires ; elle conditionne l'apparition rythmique des menstruations ; elle exerce son action tonique générale, et, à des moments donnés, permet toutes les modifications qui caractérisent certaines périodes particulières de la vie sexuelle féminine, comme la grossesse et la puerpéralité.

La dépendance étroite qui existe entre les conditions somatiques et psychiques de la femme et l'action ovarienne n'est même pas discutable. Lorsque la femme est castrée, l'utérus s'atrophie, l'épithélium s'aplatit et prend l'aspect d'un endothélium (GOTTSCHALK), les glandes disparaissent peu à peu et le tissu conjonctif augmente.

Les observateurs anciens avaient déjà observé ces modifications, qu'ils mettaient sur le compte de troubles vasculaires et nerveux. ECKARD a décrit l'utérus d'une femme castrée deux ans auparavant : l'épithélium était cubique, le chorion était tellement réduit que la muqueuse semblait recouvrir directement la couche musculaire ; les glandes étaient restreintes, ou s'étaient transformées en kystes.

Des modifications analogues ont lieu dans tout le tractus génital ; et les glandes mammaires se réduisent de volume. Quelquefois on a l'aspect contraire : les mamelles augmentent et deviennent flasques et tombantes. Mais c'est seulement une apparence : la glande est en réalité atrophiée ; seulement sa réduction est masquée par un fort dépôt de graisse.

Tous ces phénomènes prouvent l'importance de l'ovaire dans l'économie de l'organisme ; les rapports qui existent entre la glande sexuelle et les caractères secondaires ne peuvent être expliqués autrement que par une action endocrine. Nous reconnaissons l'importance d'autres facteurs, telle que les conditions de nutri-

tion, la régulation nerveuse, etc., mais simplement comme modificateurs de cette action endocrine. Leur rôle au point de vue physiologique est accessoire, indirect, et toujours conditionné par la présence d'une glande fonctionnelle. Quelques auteurs ont cherché dernièrement à s'opposer à la généralisation à la femme des résultats expérimentaux, et à démontrer par une critique sévère qu'on a beaucoup exagéré l'importance des sécrétions internes dans la physiologie féminine.

A notre avis, ils ont exagéré dans la direction contraire pour nombre de faits désormais sûrement acquis.

Admettre un déterminisme différent entre les animaux supérieurs et la femme est contraire à toutes nos connaissances biologiques. Il s'agit d'un phénomène d'ordre trop général et constant dans toutes les classes zoologiques pour vouloir faire une exception pour l'homme ; dans notre exposition précédente, nous avons démontré la constance de cette dépendance des caractères sexuels de l'action endocrine de l'ovaire. Du reste, même si nous voulons rester seulement dans le champ humain, tout parle en faveur de cette action endocrine : le dimorphisme sexuel en rapport avec la présence de deux glandes différentes, les anomalies de développement et l'aplasie génitale à la suite d'une castration précoce ou d'anomalies de développement des ovaires ; les phénomènes contraires de puberté précoce, lorsque les organes sont appelés à fonctionner plus tôt, ou, à ce qu'il nous est permis de supposer, d'une façon plus intense ; le rapport constant entre présence d'ovaire fonctionnel et le maintien des règles ; la rapide atrophie du tractus génital et des glandes mammaires, et tous les autres symptômes généraux de la castration.

Pour empêcher ces troubles (qui sont analogues à ceux qui se présentent lorsque les glandes sexuelles cessent de fonctionner), il suffit d'implanter un morceau de glande dans un endroit quelconque de l'organisme. Tous ces phénomènes rendent bien évidente l'action prédominante de l'ovaire, qui à son tour, est influencée par une quantité énorme de circonstances comme il est naturel.

L'organisme humain, malgré l'autonomie que toutes ces parties possèdent, est un tout harmonique et indivisible. Chaque glande de même que chaque ovaire rencontre des limitations à son action, mais il ne faut pas confondre le facteur primaire avec les facteurs secondaires.

De toutes les observations humaines et expérimentales, il résulte les faits suivants :

1° *L'ovaire est le facteur primaire du développement sexuel, du*

maintien des caractères sexuels, et de la détermination du cycle sexuel. Sans ovaires, le cycle sexuel n'est plus possible, les menstruations ne peuvent pas se produire, l'utérus, les mamelles, et tout le tractus génital s'atrophient, le métabolisme et l'équilibre somato-psychique sont troublés. Sans ovaires ne sont possibles ni l'hypertrophie gravidique utérine, ni le commencement de la sécrétion lactée ;

2° Il ne faut pas confondre le déterminisme d'un phénomène avec son maintien et son évolution ultérieure une fois déclanchée. Sans ovaires, l'utérus ne présentera jamais l'hypertrophie caractéristique de la grossesse ; mais lorsque celle-ci est déjà commencée depuis un certain temps, l'action mécanique de la croissance de l'embryon suffit à la maintenir et à la faire progresser. Par conséquent la castration dans le cas d'une grossesse déjà avancée, n'est pas nécessairement suivie d'un avortement. Mais celui-ci est constant si l'intervention est précoce. De même, la sécrétion lactée, une fois commencée, peut continuer par stimulation mécanique, mais elle ne commencera jamais en l'absence des ovaires (chap. X). Le phénomène analogue se vérifie pour les menstruations : sans ovaires, elles n'apparaissent pas ; mais, le phénomène étant déclanché, la castration peut ne pas empêcher la production de la menstruation en cours ;

3° Les différentes actions de l'ovaire sont de nature endocrine, c'est-à-dire sont dues à des substances spéciales déversées dans la circulation. Leurs modalités ultérieures d'action ne sont pas encore déterminées. Il se peut très bien que plusieurs d'entre elles s'exercent par l'intermédiaire du système nerveux ou d'autres glandes endocrines ;

4° Des facteurs différents agissent à leur tour sur les ovaires. Les influences nerveuses, l'état endocrinien et les conditions de nutrition surtout. L'action de ces facteurs sur les caractères sexuels est double, directe et indirecte.

L'action directe s'exerce par l'intermédiaire de l'ovaire. Celui-ci est lié pour son développement et sa nutrition à l'état général de l'organisme. Les conditions de ce dernier auront par conséquent un retentissement notable sur lui. L'apparition des menstruations et de la puberté, sous la dépendance des différents facteurs extérieurs que nous avons déjà rappelés, nous fournit un exemple : la glande sexuelle, en mûrissant plus tard, produit un retard dans l'apparition des phénomènes pubéraux.

Pour que l'action endocrine de l'ovaire s'exerce, il est encore

nécessaire que les organes qui sont influencés par lui se trouvent dans des conditions déterminées. Nous sommes habitués à considérer l'ovaire, surtout comme un organe stimulateur de potentialité existant dans le soma. Les conditions d'ordre général que nous avons rappelées, agissent aussi sur ce dernier. Pour que la menstruation ait lieu, il n'est pas seulement nécessaire que l'ovaire soit fonctionnel, mais encore que l'utérus ne présente pas d'anomalies et qu'il soit en mesure de réagir à la stimulation ovarienne. Trop souvent une confusion entre les deux facteurs a été faite. La présence d'anomalies ou autres conditions empêchant l'action de l'ovaire n'est pas une preuve contre son action endocrine.

De même, les conditions des autres glandes endocrines peuvent agir sur les caractères sexuels de ces deux façons. Mais leur action ne peut s'exercer que dans un sens négatif ; elle n'est jamais capable de déterminer leur formation, leur développement, ou leur maintien. Au contraire, tous ces facteurs secondaires pourront exercer une action de ce genre, même très intense, par l'intermédiaire de l'ovaire.

Plus nous montons dans l'échelle zoologique, plus les causes influençantes augmentent ; et surtout le système nerveux prend un rôle prédominant. Mais l'ovaire est le facteur vraiment primaire. Son action n'est pas toujours suffisante à assurer la parfaite évolution ou la parfaite fonctionnalité sexuelle de la femme. Mais rien n'est possible en son absence.

Ces points fondamentaux bien établis, voyons rapidement l'action de l'ovaire pendant la grossesse et la lactation.

Pendant les premiers mois, la cavité utérine est plus grande que l'œuf, et celui-ci n'exerce aucune action mécanique. L'hypertrophie utérine est en rapport avec les modifications ovariennes comme les modifications utérines menstruelles. La présence à cette période d'une formation nouvelle persistante, le corps jaune, nous amène à établir entre les deux faits un rapport de dépendance. Le développement utérin, commencé sous l'influence du follicule mûrissant, semble être maintenu grâce à l'action du corps jaune.

Quant au développement mammaire, il semble être conditionné surtout par les follicules en atresie (au moins d'après mes expériences sur les animaux). Le corps jaune peut tout de même exercer une action d'aide. C'est aux follicules (cellules de la granuleuse) qu'est due la sécrétion lactée : l'intervention d'autres facteurs ne semble pas nécessaire (V. chap. X).

V. — MÉNopause

Nous parlerons de cet état dans le chapitre suivant, dans lequel nous traiterons de la ménopause naturelle et de la ménopause artificielle. La transition entre l'une et l'autre est insensible, et ne permet pas une division réelle. D'ailleurs, nous verrons que la greffe ovarienne peut être indiquée même dans la ménopause naturelle.

CHAPITRE XIII

LE ROLE DE L'OVAIRE, GLANDE ENDOCRINE, DANS LA PATHOLOGIE SEXUELLE DE LA FEMME

Le rôle de l'ovaire dans la pathologie de la femme est prédominant, et doit être connu, non seulement par le gynécologue, mais aussi par le médecin général et par le chirurgien. Dans tous les âges de la vie, les altérations de l'ovaire, primaires ou secondaires, peuvent prendre l'aspect d'une simple affection locale, mais, plus fréquemment, ont un retentissement général sur tout l'organisme.

Dans la pathologie ovarienne, nous devons prendre en considération deux grands groupes d'affections : celles dont l'importance principale consiste en un trouble sexuel physiologique, et celles qui, au contraire, ont surtout une signification pathologique générale, telles que les formes infectieuses et les néoplasmes.

Nous considérerons seulement l'ovaire comme glande endocrine, et après avoir vu (Chap XII), dans les grandes lignes son influence physiologique, nous chercherons les altérations principales de sa fonction, surtout par rapport aux possibilités d'une thérapeutique ovarienne. Les auteurs qui se sont occupés de la question sont encore très peu nombreux, et ils se sont limités d'habitude à des données d'ordre général.

Ils ont divisé les symptômes endocriniens de l'ovaire en deux grands groupes : symptômes d'hyper et symptômes d'hypo-ovarisme, auxquels on ajoute encore un type intermédiaire : les symptômes d'instabilité ovarienne ; c'est-à-dire, un passage continu de l'état d'hyperfonction à celui d'insuffisance.

L'hyperovarisme serait caractérisé surtout par la précocité sexuelle, l'abondance et la longue durée des règles, l'accentuation des caractères sexuels ; les métrorragies essentielles et certaines dysménorrhées entreraient dans ce tableau.

Au contraire, dans l'hypoovarisme on aurait l'arrêt du développement, l'infantilisme, l'hypoplasie, à tous leurs degrés ; les caractères sexuels seraient peu développés et d'apparition tardive ; la puberté se manifesterait très tard, les règles seraient peu abondantes, très courtes et irrégulières.

L'instabilité ovarienne ou dysovarie, serait caractérisée par un fonctionnement défectueux des ovaires avec dysménorrhée, menstruations prolongées suivies de périodes d'absence de règles, et des troubles généraux.

Cette division a été récemment critiquée par quelques auteurs, qui ont observé qu'elle était complètement arbitraire, et ont nié que tous ces troubles soient liés à des désordres sécrétoires d'ordre quantitatif.

Je suis parfaitement d'accord sur la nécessité de modifier cette division artificielle, mais pour d'autres raisons ; la cause de ma critique n'est pas dans la négation de l'existence d'éventuels troubles ovariens quantitatifs, que je considère au contraire comme réels ; mais je crois qu'il est impossible de faire entrer tous les troubles endocriniens de l'ovaire dans ce schéma.

Si les troubles quantitatifs jouent un rôle dans la pathologie sexuelle féminine, les troubles qualitatifs en ont un qui n'est pas moins important ; d'ailleurs, si l'hypo-ovarisme forme un tableau assez net et précis, l'hyper-ovarisme est au contraire très vague dans son énonciation, et comprend certainement des syndromes d'ordre différent.

Quant à l'instabilité ovarienne, c'est une dénomination vague qui rend possibles toutes les interprétations.

Malheureusement, nous ne sommes pas encore en mesure d'établir une autre classification, et nous devons nous contenter, pour le moment, d'une exposition fragmentaire, visant plutôt à des considérations d'ordre général qu'à la description précise et détaillée de syndromes différents. Nous suivrons donc le même ordre que dans l'exposition de la physiologie sexuelle normale, avec les digressions nécessaires.

I. — TROUBLES OVARIENS PENDANT LE DÉVELOPPEMENT

Les troubles endocriniens de l'ovaire pendant la croissance de l'organisme peuvent tenir à des causes d'ordre différent. Bien souvent elles sont héréditaires, en rapport avec des causes congénitales.

Elles font partie d'une série d'altérations générales portant sur tout l'organisme, et ont un aspect partiel d'une insuffisance polyglandulaire.

D'autre fois, l'insuffisance ovarienne s'institue tardivement, surtout comme conséquence d'une maladie aiguë, infectieuse, qui a causé une altération secondaire des ovaires.

Pendant la période de l'enfance et de l'adolescence, des formes infectieuses, aiguës et chroniques, s'instituent facilement dans les vois génitales ; les vulvo-vaginites des enfants, qui sont bien souvent négligées ou mal soignées, les formes tuberculeuses ou syphilitiques ont une grande importance dans le déterminisme de l'hyperplasie utérine.

De même, les conditions de nutrition jouent un rôle prédominant dans toute la physiologie du développement et de conséquent dans sa pathologie. Ces influences s'exercent, comme nous l'avons déjà vu, de deux façons différentes, soit par l'intermédiaire de l'ovaire altéré dans sa fonctionnalité, soit directement sur le tractus génital. Les formes infectieuses agissent surtout avec ce dernier mécanisme en produisant des altérations primaires du vagin ou de l'utérus qui ne réagissent plus parfaitement aux stimulations ovariennes et conditionnent, pour les étroits rapports intergénéraux, des troubles ovariens secondaires. Les conditions mauvaises de vie, et surtout la dénutrition, ont une action plus générale qui s'exerce sur tous les organes génitaux simultanément, mais qui est d'autant plus dangereuse que les ovaires sont plus profondément atteints. Le manque de leur sécrétion interne pendant la période du développement, devient la cause la plus importante des troubles de la croissance, non seulement pour son influence prédominante sur le développement squelettique et génital et sur tout le métabolisme organique, mais surtout à cause du genre des lésions difficilement réparables, et pour les modifications somatiques non plus réversibles ni pour la plupart modifiables, même à la suite d'un successif apport d'hormone.

L'existence de ce qu'on appelle une hyperfonctionnalité ovarienne est moins fréquente. Elle aussi peut être primaire, et dépendre directement d'une altération ovarienne évidente (tumeur) ou occulte, ou bien être secondaire à une lésion d'autres glandes (tumeurs surrénales, etc...) qui agit par l'intermédiaire des ovaires.

Au syndrome de l'insuffisance ovarienne s'oppose en d'autres termes le syndrome de la *maturation sexuelle précoce*.

L'insuffisance ovarienne se caractérise par un arrêt de développement général et génital. Il s'agit de jeunes filles faibles et bien souvent lymphatiques, scrofuleuses et rachitiques. La croissance se fait irrégulièrement, avec tendance à s'arrêter avant le développement complet, et s'accompagne d'anémie, de chlorose, de troubles digestifs.

Tous les degrés peuvent être observés, d'un simple retard de la maturation sexuelle à un infantilisme complet.

Le vagin, les trompes, l'utérus et les ovaires restent hypoplasiques. Quelquefois, on peut observer un utérus bien développé, mais pas complètement différencié, et à type infantile.

L'examen des ovaires révèle, le plus souvent, des dimensions inférieures à la normale, et une dégénérescence fibreuse ou fibro-kystique.

D'habitude, le développement squelettique est hypoplasique, le bassin est à type infantile et ne s'élargit pas comme chez la femme normale. La jeune fille se plaint de malaises généraux, de facilité à la fatigue, de migraines fréquentes.

De ce type d'insuffisance glandulaire on passe graduellement à un type d'insuffisance ovarienne plus pur : la croissance squelettique se fait alors à type masculin, le bassin est allongé et étroit, les organes génitaux sont hypoplasiques.

Dans les cas extrêmes, l'aplasie génitale est complète ; mais d'habitude le développement commence et ne s'achève pas.

Parmi les formes les plus intéressantes au point de vue clinique, je rappelle : l'hypoplasie, l'infantilisme, le virilisme, le rachitisme, l'achondroplasie.

L'hypoplasie est caractérisée par un développement somatique déficient, mais régulier. Il s'agit des femmes très petites mais à caractères sexuels bien développés et normaux, sauf pour les dimensions. Dans l'infantilisme, au contraire, le développement génital n'a pas lieu ou seulement d'une façon incomplète. Le bassin est étroit, à entonnoir, le développement somatique est, d'habitude, déficient ; l'utérus, le vagin et tous les organes génitaux gardent chez la femme adulte les dimensions et le type des organes d'une fillette. Dans le virilisme, non seulement les caractères sexuels féminins sont insuffisamment développés, mais des caractères masculins apparaissent (en réalité, il s'agit des caractères de la forme spécifique asexué). Le développement somatique est à type masculin ; le bassin est haut, étroit, avec des saillies osseuses bien évidentes. Le corps est musculeux ; le système pileux développé ; les caractères sexuels peu évidents.

Les altérations du rachitisme sont trop connues pour que j'en donne une description ; d'ailleurs, c'est une forme morbide très complexe et encore trop obscure dans sa genèse pour déterminer le rôle de l'ovaire dans le conditionnement des altérations qui lui sont caractéristiques.

Une autre forme à genèse inconnue et qu'on a voulu mettre en relation avec des troubles sécrétoires ovariens (iper-ovarisme maternel) est l'achondroplasie ou acondrodystrophie, qui consiste dans une altération évolutive des cartilages épiphysaires des os longs, qui a pour conséquence un arrêt de développement des membres, surtout des membres inférieurs.

Toutes ces altérations, qui rejoignent leur évidence complète au moment de la maturité sexuelle, ont leur déterminisme dans des causes qui s'instituent pendant les premières périodes de la vie et bien souvent déjà pendant la vie intra-utérine. Quelques-uns d'entre ses états morbides ont un conditionnement prépondérément ovarien, tels que l'infantilisme et le virilisme, qui entrent dans le grand tableau de l'insuffisance ovarique ; d'autres, tels que le rachitisme et l'hypoplasie, semblent avoir une genèse plus complexe et la participation de la glande sexuelle féminine a seulement une valeur secondaire ; l'achondroplasie enfin, maladie héréditaire, se présente sous forme d'un syndrome poliglandulaire sans qu'il soit possible de préciser davantage le rôle de l'ovaire (iper-ovarisme maternel).

Le syndrome opposé à l'insuffisance est caractérisé par une puberté anticipée. Les menstruations ont été observées depuis 9 ans à 1 an, neuf et même quatre mois. En même temps, les caractères sexuels secondaires sont développés comme chez une femme adulte : les seins sont bien conformés, et quelquefois donnent une sécrétion, le pubis est recouvert de poils, l'utérus et les organes génitaux internes ont les mêmes dimensions et le même aspect que chez l'adulte.

Les ovaires sont en ce cas bien fonctionnels et présentent une ovulation. Dans le cas de précocité sexuelle d'une fillette de 8 ans, une grossesse a eu lieu.

L'intelligence est au contraire le plus souvent à type infantile.

A côté de ces altérations, il y a un autre groupe dont le déterminisme est difficile à établir et dans lequel le rôle de l'ovaire est très incertain : je veux parler des malformations génitales dépendant d'une anomalie du développement embryonnaire. Elles sont intimement liées à des malformations congénitales, et ont quelquefois un caractère héréditaire.

A des conditions accidentelles agissant sur le mécanisme du développement, s'accompagnent des altérations glandulaires et nerveuses et il faut prendre en considération non seulement l'état général de la mère, mais aussi les propriétés des deux cellules germinatives. Des malformations mono-sexuelles, on arrive pas à pas aux différents types d'hermaphrodisme. Ce dernier semble toujours dépendre d'une influence endocrine, soit d'origine maternelle, soit fœtale (Part. I, chap. X).

II. — PUBERTÉ

Les troubles de croissance, que nous avons rappelés, ont un grand retentissement sur la puberté, qui en sera retardée ou anticipée, et en tous cas ne se manifesterait pas d'une façon normale.

Nous avons déjà vu que les conditions externes, surtout d'ordre hygiénique et nutritif, peuvent retarder l'apparition de la première menstruation, et rendre plus lent le développement somatique.

Lorsque ce retard dépasse certaines limites, variables selon les races et les peuples, il devient pathologique. Dans notre climat, la menstruation doit avoir régulièrement lieu vers 13-14 ans ; lorsqu'elle apparaît au-delà de 17 ans, nous entrons dans le domaine pathologique.

Mais il ne faut pas confondre la menstruation avec la puberté.

D'habitude, les deux marchent de pair, et, lorsque l'organisme a achevé son développement sexuel, la première règle apparaît. Mais il n'en est pas toujours ainsi, et une dissociation pathologique est possible.

Malgré un développement sexuel apparemment complet et normal, la menstruation tarde à s'établir. Il y a même des cas de femmes qui, n'ayant jamais eu de menstruation, se sont mariées et sont tout de même devenues enceintes.

Là cohabitation a provoqué la première ovulation, qui a trouvé un utérus suffisamment développé et des ovaires fonctionnels, pour que la fécondation, la gestation, et l'accouchement à terme aient été possibles.

Mais ce sont là des cas exceptionnels : d'habitude, le retard menstruel est le signe d'une maturation ovarienne retardée, et s'accompagne d'un retard dans l'apparition de caractères sexuels secondaires.

Ce retard peut être transitoire ou définitif.

Tous les caractères sexuels sont également atteints, et aucun d'eux n'arrive à maturité. Le phénomène est d'habitude global, et nous devons parler d'hypoféminisation plutôt que de féminisation incomplète.

Cliniquement, on parle d'hypoplasie génitale ou d'hypoplasie générale, pluriglandulaire, qui intéresse surtout l'ovaire, la thyroïde, et probablement le thymus et l'hypophyse.

Que l'ovaire y joue un rôle important, le fait est démontré non seulement par les altérations ovariennes concomitantes, mais surtout par les caractères des lésions. Elles ressemblent aux troubles produits par la castration ; néanmoins, elles sont habituellement moins accentuées : l'atrophie génitale, le plus souvent, est seulement partielle ; le tractus génital et les mamelles ont subi un certain développement qui s'est maintenu par la suite. Dans les cas moins marqués, la forme générale de la croissance s'est faite à type féminin, les formes arrondies du corps, les dimensions des hanches et du bassin sont normales, et ce ne sont que les organes génitaux qui présentent un arrêt d'évolution. En ces cas, nous sommes autorisés à admettre un trouble endocrinien quantitatif, une insuffisance ovarienne dans la signification propre du terme. Si au lieu d'une simple insuffisance il s'agissait d'une carence complète, on observerait non pas une hypo-féminisation, mais les symptômes de castration. Le tractus génital et les mamelles, même s'ils s'étaient précédemment développés, regresseraient rapidement.

C'est ce que nous observons dans l'aplasie génitale et dans la castration.

L'aplasie ovarienne complète est assez rare, mais elle a été observée associée à un syndrome complet de castration.

A côté de ces formes à maturation sexuelle retardée ou complètement arrêtée, il y en a d'autres qui sont caractérisées par des troubles fonctionnels qui accompagnent la puberté et peuvent continuer pendant toute la durée de la vie sexuelle. A l'aménorrhée complète se substitue la dysménorrhée.

Celle-ci ne se présente pas d'habitude isolément ; elle est toujours accompagnée par des symptômes d'ordre général, et, lorsqu'elle n'est pas consécutive à des maladies aiguës, débute au moment de la puberté.

Chez ces sujets d'habitude, le développement général ne s'est pas fait normalement, et la première menstruation apparaît tardivement. Elle est d'habitude précédée d'une pesanteur aux reins, de douleurs lombaires et à la partie inférieure de l'abdomen, de

tension et de sensibilité des reins, de chaleur et de congestion pelvienne. L'écoulement sanguin est douloureux, peu abondant, séro-muqueux, composé d'un liquide blanc-rosé.

L'état général est mauvais, la malade n'a pas d'appétit, est faible, présente bien souvent de l'albuminurie et des troubles cardio-vasculaires.

Les règles suivantes se présentent de la même façon, bien souvent avec retard, et suivies de période aménorrhée. D'autres fois au contraire, des règles difficiles et courtes en suivent d'autres très prolongées et très abondantes.

Près de ces troubles portant sur les caractères des menstruations, il y en a d'autres d'ordre plus général qui accompagnent, en certains sujets, les règles. Chez quelques femmes, au moment des menstruations, peuvent paraître : céphalée, vertiges, afonie, anosmie, otalgie, névralgies à localisation différente, troubles visifs, éruptions cutanées, eczéma, tuméfactions glandulaires (thyroïde, parotide, amygdales, etc.), ptialisme, troubles digestifs, cardiopalme, bouffées de chaleur, vomissements, etc.

Très connue est aussi l'épilepsie menstruelle.

Tous ces phénomènes, analogues à ceux qui peuvent se présenter pendant la grossesse, semblent avoir le même déterminisme. De différentes hypothèses ont été émises et on a parlé de phénomènes toxiques, de phénomènes sympathiques, de phénomènes endocriniens, etc. Comme ces faits pathologiques se manifestent d'habitude chez des sujets avec des altérations du fonctionnement ovarien, il est très probable qu'à leur genèse, prenne part aussi le déséquilibre endocrinien qui en dérive.

Nous devons encore rappeler une particulière forme morbide, la dysménorrhée membraneuse dans laquelle la muqueuse utérine se détache en de grands morceaux et est expulsée avec des douleurs intenses. Il s'agit d'un développement excessif de cette membrane, lequel peut bien être sous la dépendance de phénomènes infectieux locaux, mais qui peut avoir aussi un déterminisme ovarien et être en relation avec un hyperfonctionnement de la glande sexuelle féminin, ou, plus probablement, avec une altération de son rythme, de façon que la phase évolutive et destructive est anormalement prolongée aux dépens de la phase réparatrice.

III. — MATURITÉ SEXUELLE

La symptomatologie que nous venons de décrire peut se reproduire pendant toute la vie sexuelle de la femme, ou s'établir secondairement.

Les troubles menstruels forment toujours le centre de tout le syndrome.

C'est surtout à cette époque que l'instabilité ovarienne de LEVY se révèle sous sa forme complète. On observe : des menstruations excessives avec des congestions douloureuses de l'utérus et de ses annexes, leucorrhée pré et post-menstruelle, exagération de la sensibilité génitale, le tout succédant à des menstrues rares, à de l'aménorrhée, à de la frigidité.

WEIL, PENDE, etc..., ont de même observé la coexistence de stérilité, d'aménorrhée, d'utérus infantile et d'exagération de l'appétit sexuel, accompagné d'une congestion douloureuse de l'appareil génital et des seins.

A son tour la dysménorrhée se présente assez fréquemment. Les douleurs, la sensation de tension commencent de 3 à 8 jours avant les règles, et continuent pendant l'écoulement sanguin, accompagnés de troubles divers : céphalée, battements dans la tête, vertiges, troubles de la vue, névralgie (crise de sciatique), troubles nerveux et mentaux.

L'excessive abondance menstruelle, qui va jusqu'à la métrorragie, se produit d'habitude chez les femmes d'hérédité arthritique. Les règles sont douloureuses et très prolongées. Des hémorragies se produisent aussi dans les périodes intermenstruelles. Quelle est la cause de tous ces troubles, et quel est le rôle de l'ovaire dans leur déterminisme ?

Nous considérerons donc séparément l'aménorrhée, la dysménorrhée, et les ménorragies.

Mais avant d'aborder ce sujet, je désire ajouter quelques mots sur la stérilité. Il s'agit d'un problème très vaste et de grande importance, car les cas qui se présentent au gynécologue sont très nombreux. Je ne m'occuperai pas ici de toutes les différentes causes de stérilité et d'impuissance, mais seulement de la stérilité à conditionnement ovarien, en renvoyant pour les détails à la belle relation du Prof. ALFIERI, au 22^e Congrès de la Société italienne d'obstétrique et gynécologie (1). La stérilité à condition-

(1) E. ALFIERI. — La sterilità nella donna secondo le moderne vedute. *Relazione al 22. Congr. della, Soc. it d'Ost. e Ginec.*

nement ovarien ne peut pas, en réalité, être considérée en soi car elle est en dépendance de ces troubles ovariens dont nous avons déjà parlé et qui s'instituent surtout pendant le développement sexuel lorsqu'ils ne sont pas congénitaux. Les formes à apparition plus tardives sont sous la dépendance des facteurs différents, le plus souvent infectieux, qui n'agissent pas toujours par l'intermédiaire des ovaires.

La première cause que nous devons prendre en considération est l'infantilisme génital dont nous avons déjà parlé. Selon BUMM, il est la cause de 2/3 des cas de stérilité de la femme ; selon PINKUS, SIEGLE, WIEBE, etc., d'à peu près la moitié ; selon GAIFAMI, du 42 %. ROSNSVIC-SIGNORELLI observa dans l'infantilisme génital le 54,45 % de stérilité. HERMANN enregistra le 50,80 % de stérilité primaire dans l'hypoplasie génitale et le 23,20 % dans le status hypoplasticus sans altérations génitales.

ALFIERI a mis en évidence l'importance de l'infantilisme génital, qui n'est pas proprement congénital, mais s'établit pendant le développement.

La conception peut être empêchée non seulement par des causes mécaniques déterminant des conditions défavorables à la nidation de l'œuf ou au développement de l'embryon, ou par des altérations dans la structure ou dans l'élaboration de l'œuf ; ou encore par des conditions anatomiques s'opposant à une fécondation normale, mais aussi par les troubles de la fonction endocrinienne de la glande sexuelle féminine. Ces causes différentes peuvent bien souvent exister simultanément car, comme nous venons de voir, les altérations de conformation du tractus génital sont d'habitude dépendant d'une action endocrine anormale de l'ovaire. L'impossibilité à la fécondation peut être temporaire ou définitive. Dans les formes d'instabilité ovarienne, elle peut se présenter périodiquement, quoique d'une façon irrégulière ; tout de même, il ne faut pas établir un rapport absolu entre aménorrhée et stérilité. Surtout, l'étude des aménorrhées de guerre a nettement démontré, en confirmant du reste une notion ancienne, que la femme peut être fécondable même en absence des règles. Cela n'a rien d'étonnant, car la menstruation n'est qu'une manifestation de l'activité ovarienne. Après une période de diminution, quelquefois en rapport avec des causes bien déterminées (épouvante, traumatismes, etc.), elle peut reprendre avec son intensité normale sous la stimulation sexuelle.

Selon ALFIERI, la stérilité ovarienne peut dériver : ou d'une maturation folliculaire peu abondante ou complètement absente

avec ovulation déficiente ; ou d'une formation difficile du corps jaune, qui empêche la nidation de l'œuf et la transformation déciduale de la muqueuse utérine avec maturation folliculaire irrégulière et désordonnée et avec production d'œufs ayant une faible vitalité ; ou enfin d'une persistance excessive du corps jaune (même kystique) qui empêche, pour un délai plus ou moins grand, la maturation d'autres follicules.

Les tumeurs ovariennes produisent la stérilité dans le pourcentage du 15 % d'après EKLER, du 25 % d'après SIEGEL. L'état kystique des ovaires peut exercer la même influence défavorable. Quelquefois, il suffit d'enlever un kyste tout à fait bénigne pour qu'une grossesse ait lieu dans une femme jusqu'alors stérile. L'explication qui a été donnée par certains auteurs d'une action de l'ovaire kystique sur l'ovaire sain, est parfaitement justifiée et nous porte de nouveau à considérer l'importance des troubles endocriniens *qualitatifs* qui, à mon avis, ont une importance prédominante dans la pathologie sexuelle de la femme.

Les troubles ovariens qui sont la cause directe de la stérilité, ne sont pas toujours primaires, ni isolés. Parmi les altérations endocrines concomitantes, je rappelle encore l'hypothyroïdisme, l'hypopituitarisme. L'obésité, la chlorose, le diabète s'accompagnent aussi fréquemment à la stérilité, signe d'un trouble général du développement et du métabolisme.

D'après NÜRNBERGER, la stérilité endocrinienne peut être divisée en : ipogénitale, thyroïdienne, hypophysaire, timogène et, probablement, hypochromaffine.

La thérapie devra nécessairement être conditionnée à la détermination exacte de l'origine de cette affection et de son caractère glandulaire prédominant, mais il ne faut pas oublier que l'ovaire, à la différence de toutes les autres glandes, qui ne prennent pas part à tous ces tableaux cliniques, y est toujours intéressé quoique en degré différent et pas toujours primitivement.

a) *Aménorrhée*. — La régulation des menstruations est sous la dépendance de l'ovaire, et nous avons vu qu'en l'absence de la glande sexuelle féminine les règles ne sont pas possibles.

Un premier groupe d'aménorrhée a cette origine : absence des ovaires, habituellement secondaire à une intervention chirurgicale.

Un second groupe est également causé par l'aplasie des ovaires ou par leurs altérations d'ordre pathologique : les glandes, tout en existant, ne sont pas fonctionnelles.

Un troisième groupe encore est en rapport avec un arrêt de développement des ovaires qui n'arrivent pas à maturité et restent du type infantile.

On distingue encore des aménorrhées dues à des malformations utérines, mais elles sont d'habitude secondaires à des altérations ovariennes.

Les lésions ovariennes peuvent être secondaires à des maladies aiguës, à des tumeurs, à des infections. Sur l'arrêt de développement ovarien agissent encore, chez les individus prédisposés (d'habitude à cause de tares héréditaires) les conditions mauvaises de vie ou de nutrition. Les altérations d'autres glandes à sécrétion interne peuvent avoir le même effet, mais toujours par l'intermédiaire des ovaires.

Chez les individus jeunes, l'aménorrhée ne se présente pas comme un symptôme isolé ; chez les adultes, à caractères sexuels fixés, elle peut se présenter isolément, mais elle ne tardera pas à s'accompagner de troubles généraux.

Nous ne devons pas nous occuper ici des aménorrhées physiologiques et pour l'aménorrhée de la ménopause, nous renvoyons au paragraphe relatif à cet état.

b) *Menstruations abondantes et ménorragies*. — Les variations dans la durée, l'abondance et les caractères des menstruations sont tellement accentuées, qu'il n'est pas toujours facile d'indiquer lorsqu'une menstruation cesse d'être physiologique pour devenir pathologique. Le caractère le plus important, c'est le cortège symptomatologique qui accompagne les règles ; et ce sont les hémorragies intermenstruelles qui lui donnent une empreinte pathologique.

Quant au tableau classique de l'hyper-ovarisme, malgré sa genèse sûrement ovarienne, nous ne sommes pas autorisés à le faire rentrer complètement dans le groupe des troubles quantitatifs, et à l'opposer à l'hypo-ovarisme. Nous préférons l'appeler du nom plus général de dys-ovarisme.

En réalité, bien souvent, nous avons simplement une puberté anticipée, sans d'autres anomalies. Elle peut être expliquée par une maturation précoce de la glande sexuelle, sans l'intervention nécessaire d'une hyperfonction.

A côté de formes caractérisées par une accentuation permanente de tous les caractères sexuels (menstruations abondantes et précoces, sécrétion colostrale ou lactée, érotisme, etc...), il y en a d'autres dans lesquels nous n'avons que des anomalies menstruelles

Elles semblent être plutôt en rapport avec des altérations qualitatives. Les anomalies de formation et de durée du corps jaune ont été incriminées. Les opinions sont très controversées : d'après quelques auteurs les hémorragies prolongées seraient en rapport avec une permanence prolongée du corpus lutéum ; selon d'autres, au contraire, le corps jaune aurait un rôle anti-hémorragique.

Selon ROUVILLE et SAPPEY, « là où il y a hémorragie, il y a augmentation considérable de cellules lutéiniques. Là où il n'y a pas hémorragie, il y a production modérée de ces cellules ».

A leur tour, FORGUE et MASSABUAU ont observé la coexistence de métrorragies et de dégénérescences micro-kystiques des follicules atrésiques, avec néoformation de cellules lutéiniques. Par la castration, ils obtinrent la guérison, ce qui démontre le conditionnement ovarique de ces formes.

Mais toutes les ménorrhagies n'ont pas cette origine : diverses lésions utérines peuvent amener le même résultat (endométrites, fibromes, rétroversions, etc...).

L'excessive abondance des règles, leur caractère douloureux, la présence de ménorrhagies, peut être encore en rapport avec d'autres affections qui déterminent des congestions pelviennes telles que des ovarites, des salpingites, des particulières conditions de vie ou de travail, des intoxications (tabagisme, saturnisme, etc.), etc. Parmi les affections générales, peuvent exercer une influence du même genre, les cardiopathies, certains diathèses hématiques, l'hypertension, des troubles du rechange, etc. Il y a encore des petites métrorragies qui se présentent pendant le cours de certaines maladies aiguës (fièvre typhoïde, colère, etc.). Mais toutes ces formes que nous avons rappelé pour n'être pas accusés d'exagérer l'importance de la sécrétion interne de l'ovaire, n'ont pas d'intérêt à notre point de vue.

Parmi les syndromes qu'on a attribués à une hyperfonction ovarienne, je rappelle encore une forme morbide intéressante, caractérisée par une soudure précoce des cartilages épiphysaires, surtout des membres inférieurs, ayant pour conséquence un arrêt de développement : l'achondroplasie à laquelle j'ai déjà touché. En l'absence de la sécrétion ovarienne, cette soudure est retardée ; il sembla donc logique d'attribuer le phénomène contraire à une hyperfonction de l'ovaire.

La question a même eu un essai de résolution expérimentale. M^{lle} DE RIO a affirmé d'être arrivée à reproduire l'achondroplasie

chez les cobayes, en déterminant un hyperovarisme par des greffes répétées sur des femelles en gestation. En réalité, les résultats qu'elle a obtenus sont très discutables, et quelques expériences de contrôle que j'ai essayé, ont donné un résultat négatif.

c) *Dysménorrhée*. — Tout ce que nous avons dit en général pour les aménorrhées et les ménorrhagies peut être répété pour les dysménorrhées.

Le plus souvent elles sont d'origine endocrinienne, et l'ovaire en est l'élément causal direct. Mais à leur tour, les altérations ovariennes ne sont pas isolées, et bien souvent ne sont pas primitives.

Elles sont très fréquentes chez les femmes intellectuelles ; et l'élément nerveux y entre pour une part prédominante.

Nous sommes tout de même portés à croire que l'intervention nerveuse s'exerce toujours par l'intermédiaire des ovaires.

En employant le mot altération, nous ne voulons pas indiquer une lésion anatomique profonde, mais un trouble du cycle ovarien.

L'intervention nerveuse semble être surtout importante à ce point de vue.

Lorsque nous greffons un ovaire, nous voyons que son cycle a encore lieu, mais d'une façon irrégulière : probablement l'absence de la régulation nerveuse y joue un rôle important.

Les dysménorrhées reproduisent un tableau analogue à ce que nous observons dans la greffe. Les animaux étudiés n'ont pas des règles, mais les modifications utérines sont tout à fait analogues. Or, à des moments de développement excessif, d'autres en suivent, de développement inférieur à la normale, avec des longues pauses de repos.

Comme toutes les recherches expérimentales ont été concordantes dans la démonstration du rapport direct entre utérus et ovaire, nous devons toujours admettre l'intervention nécessaire de la glande sexuelle.

Seulement, des lésions pathologiques utérines directes peuvent déterminer des dysménorrhées indépendantes de troubles ovariens.

Mais toutes les dysménorrhées qui relèvent d'un infantilisme utérin ou d'une hypoplasie des muscles utérins sont en dernière analyse à conditionnement ovarien.

d) *Anomalies psychiques sexuelles*. — La part qui revient aux

ovaires dans les anomalies psychiques sexuelles n'est pas déterminée (1).

Les recherches sur les animaux ont démontré que certaines formes de nymphomanie et de rut continuels sont en rapport avec des altérations anatomiques des ovaires : d'habitude une dégénérescence kystique.

D'ailleurs, les expériences de féminisation et d'hermaphrodisme expérimental ont porté certains auteurs à affirmer une action des ovaires sur l'érotisation (SAND, STEINACH. Part. I, chap. VI).

Selon d'autres auteurs, l'homosexualité serait une forme d'hermaphrodisme, et les premiers essais de traitement par greffe des glandes sexuelles auraient donné de bons résultats.

Certainement, bien d'autres facteurs doivent être pris en considération, surtout pour la femme. Les conditions nerveuses, les habitudes de vie, l'état social jouent un rôle considérable ; mais une participation des ovaires semble indéniable en certains cas.

Les états psychiques sont bien souvent accompagnés d'altérations somatiques. Fréquemment, on a rencontré des signes « d'hyperféminisation », tels qu'une longueur anormale du clitoris, un développement excessif des grandes ou des petites lèvres, des phénomènes sécrétoires aux seins.

IV. — GESTATION ET PUERPÉRALITÉ

L'intégrité ovarienne et des autres glandes endocrines est une condition essentielle pour une évolution normale de la grossesse. Mais nous ne connaissons pas encore exactement la partie qui revient à l'ovaire dans les troubles de cette période physiologique.

Elle doit être très importante car le déséquilibre endocrinien est très commun à cette période et le fonctionnement ovarien subit des changements importants. La femme enceinte se trouve en des conditions physiologiques particulières et tout son équilibre organique est très instable et soumis à des variations continues. Certaines altérations gravidiques, qui se présentent surtout aux premiers mois et qui rejoignent, chez certains sujets, une intensité remarquable, ont été mises en rapport avec un trouble endocrinien. « Il s'agirait d'une intoxication particulière, ou plu-

(1) Comme il est bien connu l'école de FREUD donne une importance énorme au facteur sexuel dans le déterminisme et dans la thérapie de plusieurs maladies mentales.

tôt d'une perturbation de l'équilibre endocrinien déterminée par la pénétration dans la circulation d'éléments ovariens. » (ALFIERI).

Parmi toutes ces formes pathologiques, deux surtout doivent attirer, à cet égard, notre attention : les vomissements incoercibles et l'éclampsie. Mais la question est encore obscure et aucune affirmation sûre n'est possible.

Le développement du fœtus est influencé par la mère et peut-être même que le déterminisme du sexe est en rapport avec l'état endocrinien et sexuel de la mère, mais ce sont là des hypothèses.

Plus certain est le rapport entre les anomalies de la lactation et les troubles ovariens. Une insuffisance de la glande féminine se révèle pendant la puerpéralité sous forme d'une lactation peu abondante et retardée.

Naturellement, les conditions locales de la glande ont aussi une importance ; et il est connu depuis longtemps que les habitantes des villes sont des nourrices moins bonnes que les paysannes.

Parmi les altérations qui se révèlent à cette époque, rappelons encore les formes de super-involution utérine et d'atrophie ovarienne qui ont leur conditionnement dans des périodes de lactation, trop prolongées ou trop avoisinées, ou qui sont conséquentes à des grossesses répétées à bref délai.

Nous avons encore à prendre en considération une forme morbide très importante à pathogénèse obscure : l'ostéomalacie.

Il s'agit d'une maladie endémique, qui se présente surtout chez les femmes et, bien souvent, pendant la grossesse. Son étiologie est obscure. Elle est caractérisée par une raréfaction et un ramollissement des os, suivant la résorption des sels calcaires. D'après VIRCHOW, qui a observé que les ostéomalaciques sont très prolifiques, il s'agirait d'une ostéite consécutive à une excessive congestion pelvienne ; HEUSE soutient une théorie vasculaire-sympathique ; PESTALOZZA, DÔDERLEIN, etc., la retiennent en rapport avec des altérations ovariennes ; HOENICKE parle d'hyperthyroïdisme ; BOSSI d'insuffisance des surrénales ; PÉTRONE, MORPURGO, ARCANGELI et FIOCCA lui attribuent une origine infectieuse ; FEHLING a émis l'hypothèse d'une trophoneurose des ovaires avec des troubles dans leur sécrétion interne.

Bien souvent, la castration complète porte la guérison de la maladie. Cette observation, de même que sa fréquence à surgir pendant la grossesse, rendent très probable la participation prédominante d'altérations endocriniennes des ovaires dans sa gênèse.

V. — MÉNOPAUSE

On distingue généralement une ménopause naturelle et une ménopause artificielle. La première se produit spontanément à la fin de la vie sexuelle de la femme ; la seconde s'institue brusquement après des interventions sur les ovaires.

A son tour, la ménopause naturelle peut être physiologique ou pathologique, soit par l'époque de son apparition, soit par les modalités suivant lesquelles elle se présente, soit par les causes qui l'ont déterminée.

L'apparition de la ménopause physiologique n'est pas en rapport avec l'époque d'apparition de la puberté. Le cycle ovarien s'accomplit avec une durée différente, non seulement suivant les potentialités congénitales évolutives des ovaires, mais aussi en relation avec les conditions de vie de la femme, soit générales, soit génitales.

Elle s'institue chez nous entre 45 et 50 ans, souvent plus précoce chez les femmes qui ont été réglées plus tard, et plus tardive chez celles qui ont eu une menstruation précoce. Si les ovaires sont bien constitués et bien fonctionnels, leur involution se fera tardivement, et la période de la vie sexuelle sera plus longue. Les grossesses répétées et rapprochées, les longues périodes de lactation peuvent accélérer ce processus (superinvolution).

La ménopause naturelle coïncide chez la femme avec le commencement de la vieillesse. Le rapport entre la vie sexuelle et la vie de l'organisme est encore plus étroit que chez l'homme ; et, lorsque son rôle génital est fini, la femme entre dans la période du déclin.

Les modifications commandées par la ménopause ne doivent tout de même pas être confondues avec les autres altérations qui se présentent à cette époque, et qui sont analogues à celles que la vieillesse détermine chez l'homme. Lorsque la ménopause arrive régulièrement, elle n'est pas accompagnée de troubles importants, et les phénomènes involutifs apparaissent d'une façon progressive. Les règles deviennent moins abondantes, s'espacent, et finissent par s'arrêter définitivement. Quelquefois, la dernière menstruation est très précoce, et est suivie d'une brève période de pertes.

Mais bien souvent la ménopause s'institue précocement, quelquefois d'une façon brusque, et elle est alors accompagnée d'une série de troubles, quelquefois assez graves, qui sont les mêmes que nous trouvons, avec une constance et une gravité plus grande,

dans la ménopause artificielle. La suppression brusque de l'action endocrine de l'ovaire, de même que l'arrêt des menstruations, provoquent des troubles très variés dans lesquels l'intoxication ne joue pas un rôle à dédaigner. Ce serait tout de même une erreur d'attribuer tous les troubles de la ménopause artificielle à la suppression brusque des règles. Le rôle endocrine de la glande sexuelle est trop important pour qu'il soit possible de le supprimer d'une façon brusque sans provoquer un choc grave.

« La glande ovarienne agit d'une façon autonome sur le système neuro-glandulaire de la vie organo-végétative par une sécrétion régulatrice », écrit LEYEN.

Cela nous explique la fréquence des syndromes nerveux qui suivent l'ablation des ovaires.

Il est impossible d'accepter l'opinion de PORAK (1), à savoir que l'ouverture du péritoine et la section des vaisseaux et des nerfs, qui se fait nécessairement pendant l'opération, puissent expliquer les accidents de la castration.

D'autres interventions, également graves, ne sont jamais suivies de troubles analogues. Toutes les recherches expérimentales sont d'ailleurs contre cette hypothèse. De même l'affirmation que « si les hormones ovariennes paraissent utiles pour déclencher les caractères sexuels secondaires, elles sont moins utiles pour les entretenir », est en contradiction avec toutes nos connaissances de physiologie sexuelle.

J'ai déjà longuement traité la question, et je renvoie à la première partie (chap. VI et X).

Le phénomène général commun de la ménopause, c'est l'involution des organes génitaux féminins. Le vagin, l'utérus, les trompes s'atrophient à la suite de la dégénérescence ovarienne. La glande sexuelle féminine se sclérose. Les follicules dégénèrent et sont remplacés par un tissu cicatriciel.

Les ovaires apparaissent sous forme de deux organes blancs, durs, fibreux ; à la coupe, la substance médullaire est augmentée, la corticale ne présente plus que des follicules altérés, en dégénérescence micro-kystique et fibreuse ; le stroma conjonctif est énormément augmenté, et l'épithélium germinatif manque en grande partie.

Simultanément, les mamelles se réduisent ; de la graisse se dépose à leur niveau, aux cuisses, à l'abdomen ; quelquefois, des poils apparaissent à la lèvre supérieure et au menton, et la physiologie prend un aspect plus dur.

(1) PORAK. Les syndromes endocriniens. Doin, éd. 1924.

La femme s'approche de la forme spécifique asexuée qui, dans la race humaine, ressemble au type masculin plutôt qu'au type féminin.

Lorsque la ménopause s'établit d'une façon pathologique, elle est accompagnée d'un cortège de symptômes dont les principaux sont les bouffées de chaleur, les syndromes nerveux et mentaux, l'asthénie.

Les syndromes nerveux sont très fréquents : douleurs vagues, crises paroxystiques, névralgies. Quelquefois ils ont le caractère de troubles mentaux.

Dans les 60 cas de KRAFFT-EBING, il y avait, 4 fois mélancolie ; 1 fois folie circulaire ; 1 fois délire aigu ; 42 fois confusion mentale ; 12 fois démence paralytique.

Evidemment, tous ces troubles ne sont pas imputables directement au manque de la sécrétion interne de l'ovaire, mais tous en dépendent indirectement.

CHAPITRE XIV

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA GREFFE OVARIENNE

a) INDICATIONS

En général, nous pouvons distinguer deux grands groupes d'indication à la greffe, correspondant aux deux grandes catégories d'actions ovariennes : sa sécrétion externe, et sa sécrétion interne.

Les conditions idéales pour une intervention se trouvent assez rarement. Le plus souvent, le rétablissement par la greffe de la seule fonction ovarienne n'est pas suffisant.

Je suis obligé d'insister sur ce point, essentiel à mon avis.

Les troubles génitaux de la femme, même ceux qu'une analyse soigneuse démontre à conditionnement ovarien, sont toujours influencés par d'autres facteurs, qui ont bien souvent une part prédominante dans les altérations ovariennes.

Cliniquement, on ne peut donner complètement tort à ceux qui se sont opposés à la tendance moderne d'attribuer une importance prédominante aux syndromes endocriniens.

Au point de vue thérapeutique, il est nécessaire de remonter à la cause primaire d'une symptomatologie déterminée. La thérapeutique ne doit pas viser simplement à remplacer l'organe malade, mais à éliminer la cause de cette altération.

Un exemple montrera plus clairement ce fait essentiel.

Nous avons vu que l'infantilisme ou le retard dans l'apparition de la puberté sont toujours sous la dépendance d'une altération ovarienne. Mais cette lésion peut être d'origines tout à fait différentes. Au point de vue physiologique, cela nous est parfaitement égal, car nous cherchons simplement la cause directe, influençante, qui est toujours l'ovaire.

Lorsque nous passons au contraire à la clinique, et que nous devons soigner cet état pathologique, le problème qui se pose d'abord est de connaître la nature et la cause de l'altération ovarienne.

Notre thérapeutique sera tout à fait différente s'il s'agit d'une cause locale ou d'une cause générale, d'une tumeur ou d'un processus infectieux intéressant l'ovaire, d'une aplasie congénitale ou d'un arrêt de développement dus à des troubles de la nutrition ou à de mauvaises conditions de vie.

En d'autres termes, ce n'est pas toujours une thérapeutique ovarienne directe que nous devons faire : bien souvent, au contraire, notre intervention sera éloignée, et portera sur d'autres organes ou même sur d'autres symptômes.

Il apparaît donc clairement que l'étude physiologique n'est pas suffisante pour nous donner un critérium précis et constant sur les indications à la greffe.

Même si nous arrivons à fixer des règles générales, de grandes catégories de symptômes qui peuvent tirer un bénéfice de l'implantation de la glande sexuelle féminine, il s'agira toujours d'un tableau très grossier et très incomplet. La variété des cas ne permet pas un critérium unique.

L'expérience du clinicien aura une part prédominante comme pour tous les syndromes et pour toutes les thérapeutiques endocriniennes, qui demandent plus encore que les autres une étude longue et précise du malade.

Les réactions individuelles sont très différentes, et les études sur la constitution des chercheurs italiens, surtout de PENDE, MERLETTI, BOMPIANI, DE GIOVANNI, VIOLA et l'École de Bologne, ne sont pas encore suffisamment avancées pour nous permettre une classification complète et parfaite, qui serve de base solide aux indications thérapeutiques.

C'est sous cette réserve que nous examinerons les indications les plus importantes de la greffe ovarienne.

1° *Infantilisme et hypoplasie génitale ; retard du développement.*

Le premier groupe d'indications à la greffe constitue une confirmation de ce que nous avons dit dans le paragraphe précédent.

L'infantilisme, l'hypoplasie et l'aplasie génitales se présentent sous les formes et suivant les degrés les plus différents, et font toujours partie d'un syndrome pluriglandulaire. Il est le plus souvent impossible d'établir quelle est la lésion primaire, si les

lésions glandulaires sont concomitantes, et quels sont les rapports de dépendances réciproques.

Il s'agit d'habitude de lésions congénitales, héréditaires, s'étant établies pendant le développement fœtal ou la première enfance.

La participation des différentes glandes endocrines est très variable, et fréquemment d'autres lésions somatiques existent.

Non seulement les organes génitaux restent à l'état infantile et la puberté n'a pas lieu, mais tout le développement somatique et psychique se fait irrégulièrement.

Les glandes qui semblent être atteintes plus souvent sont la thyroïde et l'hypophyse.

Les symptômes d'insuffisance thyroïdienne et hypophysaire sont d'habitude bien évidents.

Les troubles dans la croissance du squelette sont fréquents, ainsi que l'arrêt du développement intellectuel.

Dans les cas les plus caractéristiques, il ne faut pas attendre de grands résultats de la seule greffe ovarienne. La prise du greffon sera rendue très difficile par les troubles endocriniens mêmes, et son action physiologique sera difficilement suffisante pour réparer les désordres pluriglandulaires. Cette dernière éventualité ne doit tout de même pas être complètement exclue. L'ovaire a un rôle excitant général, que nous avons vu s'exercer dans les greffes sur les animaux vieux ; si les glandes sont dans des conditions anatomiques telles qu'il leur soit permis de réagir à la stimulation, celle-ci agira comme un coup de fouet qui réveillera la fonctionnalité de l'organisme. Car, dans les formes d'infantilisme, le but que nous poursuivons d'habitude n'est pas de substituer de façon durable les greffons aux glandes propres de la receveuse, mais de leur fournir une excitation à fonctionner.

La difficulté la plus grande que nous rencontrons est dans la prise, qui ne se fait que dans un pourcentage très petit.

Les possibilités de succès seront d'autant plus grandes que l'intervention sera précoce, avant que des altérations trop grandes n'aient lieu, ou que ne s'établissent des modifications définitives de l'équilibre endocrinien telles qu'elles empêchent la vie du greffon.

L'indication sera d'autant plus nette que le syndrome génital est plus évident et plus prédominant.

Naturellement, la thérapeutique ovarienne doit être toujours associée à une thérapeutique générale, et à la thérapeutique des formes morbides concomitantes.

Dans les cas à syndromes nettement pluriglandulaires, il est

bien d'associer à la greffe une opothérapie pluriglandulaire ou, plus fréquemment, thyroïdienne.

La greffe associée serait le procédé idéal, mais il est encore à l'étude.

L'aplasie génitale complète rentre dans l'indication de la greffe à la suite de castration. Quant au retard dans le développement et à la puberté tardive, sans qu'il s'agisse d'un infantilisme véritable, la greffe pourra être indiquée seulement lorsque tous les autres essais thérapeutiques auront failli (hygiène, nourriture appropriée et abondante).

La chlorose est-elle une indication à la greffe ovarienne ?

Son étiologie est encore trop incertaine pour attribuer un rôle pathogénique sûr aux ovaires. Elle n'est pas d'ailleurs une entité clinique isolée et doit être considérée en rapport avec l'état général de la malade. L'indication ressortira, non pas du symptôme chlorose isolé mais du syndrome général dont il n'est qu'un aspect.

Dans le cas de l'infantilisme un problème se pose : La greffe doit être faite après ablation des ovaires ou non ? Nous avons déjà implicitement répondu à cette demande lorsque nous avons dit que nous visons à obtenir du greffon une action excitante. Les expériences sur les animaux (V. chap. VIII) nous autorisent à admettre cette possibilité.

La castration ne sera faite qu'à la suite d'une indication thérapeutique précise (tumeurs, infections, etc...).

En parlant de l'infantilisme et de l'hypoplasie génitale (chap. XIII), nous avons vu qu'à côté d'un *habitus hipoplasticus* général il existe une hypoplasie génitale pure. Nous ajouterons encore que près de l'hypoplasie véritable, il faut prendre en considération l'atrophie génitale, c'est-à-dire un procès régressif apparu secondairement par des causes différentes, et qui ne doit pas être confondu avec la première. Il est bien évident que l'utilité d'une thérapie ovarienne sera fort variable selon les cas, et correspondamment à la cause génétique de l'altération et à l'époque de leur apparition.

L'indication plus impérieuse est celle dont nous avons parlé jusqu'ici, de l'infantilisme véritable, congénital, à déterminisme endocrinien. Des bons résultats peuvent également être attendus dans l'hypoplasie générale, conséquent à une dénutrition ou à des mauvaises conditions de vie, lorsque la thérapie ovarienne est associée à des rigoureuses normes hygiéniques et diététiques.

L'hypoplasie génitale pure, à déterminisme autre qu'ovarien,

est de plus difficile thérapie. Il s'agit d'habitude des phénomènes infectieux locaux qui demandent une thérapie locale. Seulement, lorsque le procès infectieux est complètement éteint, la possibilité d'une intervention ovarique peut être prise en considération. Le jugement sur son utilité doit être basé sur la présence des signes évidents d'insuffisance ovarienne, alors que le tractus génital est en des conditions anatomiques telles à lui permettre de réagir à une stimulation hormonique.

Une greffe ovarienne peut être encore prise en considération dans tous les cas où le point de départ de l'arrêt de développement génital a été une maladie aiguë. Bien plus douteuse est l'indication à la greffe dans les formes chroniques (tuberculeuse), accompagnées d'hipogénitalisme. De toute façon, cet essai pourra toujours être fait après la faillite de toutes les autres méthodes et en association avec elles.

Quant à l'atrophie secondaire, la greffe sera essayée lorsque on a des bonnes raisons pour croire qu'elle est secondaire à des altérations ovariennes anatomiques ou fonctionnelles et qu'elle ne dépend pas de causes purement locales. Selon le type de la lésion ovarique (anatomique, fonctionnelle) on exécutera une greffe excitante ou une greffe substitutive.

2° Castration et ménopause pathologique.

La castration d'une femme jeune doit toujours être suivie d'une greffe pour remédier au déséquilibre endocrinien et aux troubles de la ménopause artificielle que nous avons déjà rappelés, dans le chapitre précédent.

Et si l'on songe à toutes les maladies qui imposent l'ovariotomie, nous voyons quelle importance a la greffe dans la thérapeutique humaine. Il est superflu de rappeler que l'ovariotomie unilatérale et les ovariectomies partielles en général ne constituent pas une indication à la greffe si la partie restante est fonctionnelle.

Il est de même superflu d'indiquer en détail toutes les différentes formes pathologiques qui rendent nécessaire l'ovariectomie et qui sont presque toutes comprises dans les deux grandes catégories des formes infectieuses et des formes néoplastiques. Plus avant, j'indiquerai quelques-unes de ces affections, en rappelant les indications plus importantes des opérations humaines exécutées par des différents auteurs. Leur description minutieuse nous obligerait sans aucun avantage pour notre but, à traiter les plus divers chapitres de la gynécologie.

La greffe est également à conseiller dans la ménopause qui s'institue précocement, et toutes les fois qu'elle est accompagnée de troubles accentués.

Les résultats ne sont pas constants : à côté de quelques succès, on a jusqu'ici obtenu un grand nombre de cas négatifs.

Cela est bien explicable si l'on songe que l'involution ovarienne n'est pas toujours la conséquence d'un épuisement autonome de l'ovaire, mais le plus souvent la conséquence de troubles d'ordre général.

L'intervention doit être toujours aussi précoce que possible, et éventuellement accompagnée d'une opothérapie pluriglandulaire.

Les cas dans lesquels on aura le plus de résultats positifs sont ceux de superinvolution à la suite de grossesses ou d'allaitements prolongés et répétés.

3° *Ostéomalacie.*

Faut-il conseiller la greffe ovarienne après castration dans l'ostéomalacie ?

Aucune réponse positive ne peut être donnée ; en tous cas la greffe sera toujours homoplastique et jamais autoplastique.

4° *Aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie.*

L'indication de la greffe dans l'aménorrhée n'existe naturellement que lorsqu'une portion de muqueuse utérine suffisante pour réagir aux stimulations ovariennes est conservée.

Nous avons déjà vu que l'aménorrhée peut être produite par une quantité de causes agissant sur les ovaires.

Notre traitement doit donc d'abord s'adresser à ces causes, et seulement secondairement à l'excitation des ovaires au moyen de la greffe.

L'indication sera au contraire impérieuse lorsque l'aménorrhée est la conséquence ou d'une aplasie ovarienne congénitale, ou d'une absence opératoire des ovaires.

Les ménorragies, lorsqu'elles se présentent d'une façon constante et durable et ne sont pas influencées par des moyens thérapeutiques d'ordre médical, réclament une intervention sur les ovaires mêmes. Cette intervention peut être opératoire ou bien si l'on peut essayer l'action des rayons X : dans les deux cas, le but à atteindre est une destruction des éléments endocriniens actifs.

La greffe sera donc indiquée au même titre que dans la castration.

Il reste à démontrer s'il vaut mieux exécuter une castration complète, de façon à substituer définitivement le greffon, ou si une revitalisation des ovaires, après traitement aux rayons X et greffe, n'est plus accompagnée de désordres menstruels.

Quant à la dysménorrhée, l'indication est moins nette et moins générale que pour les deux cas précédents.

Il faut d'abord exclure les causes locales et les altérations du tractus génital : on emploiera ensuite les moyens thérapeutiques ordinaires, et surtout l'opothérapie, non seulement ovarienne mais aussi thyroïdienne.

Les cas rebelles d'origine endocrinienne seront traités par une greffe, précédée ou non de castration.

En général, lorsque la dysménorrhée semble en relation avec une insuffisance ovarienne, il vaut mieux de ne pas exécuter une castration. Celle-ci s'imposera lorsqu'il s'agira d'un phénomène opposé, et surtout lorsque la fonction ovarienne, fortement irrégulière, sera cause de troubles généraux importants.

5° Stérilité.

Je ne veux pas faire ici l'analyse de la stérilité qui tient à mille causes différentes (1), et dont j'ai déjà traité (chap. XIII).

La greffe sera indiquée dans les cas de stérilité de cause ovarienne.

Ceux-ci entrent à leur tour dans les différents syndromes d'insuffisance ovarienne que nous avons rappelés (infantilisme, hypoplasie, aménorrhée, etc...), ou sont justifiables d'un traitement médical (rayons X, radium).

Lorsque les irradiations ont été trop pénétrantes ou trop prolongées et qu'une involution ovarienne s'est produite, la greffe est indiquée, soit comme stimulant les ovaires altérés, soit comme substituant.

6° Ménopause naturelle et vieillesse.

Nous traiterons de cette indication importante dans un chapitre à part (chap. XV).

(1) V. ALFIERI, loc. cit.

Je tiens tout de même à rappeler, dès maintenant, que l'indication à la greffe ovarienne devra être étudiée pour chaque cas particulier et que la vieillesse en elle-même ne peut être considérée comme une indication à la greffe. Il y a autant de vieillesse que d'individus et la plus grande prudence est nécessaire dans ce domaine encore inexploré.

7° *Insuffisance ovarienne.*

Le terme d'insuffisance ovarienne est, comme nous venons de le voir, très vague, et la plupart des indications à la greffe que nous avons données rentrent dans le tableau d'une altération sécrétoire qualitative ou quantitative de la glande sexuelle féminine.

Dans ce tableau rentrent encore d'autres états très difficiles à définir, mais existant cliniquement, qui se révèlent surtout pendant la gestation et la lactation.

Ce sont des insuffisances, d'habitude transitoires et pluri-glandulaires, qui quelquesfois se manifestent aussi dans les mauvaises conditions générales du fœtus.

Si cet état se répète constamment à chaque grossesse, et s'il est accompagné de difficulté de la lactation, la possibilité d'une greffe peut être envisagée.

Ces femmes étant d'habitude vouées à une ménopause précoce, la greffe sera en même temps une opération préventive. Les symptômes d'insuffisance ovarienne peuvent être résumés selon TRIKLICE de la façon suivante :

A) *Troubles au moment de la puberté* (chlorose).

- a) Aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, migraines périodiques.
- b) Troubles vasomoteurs, accès de transpiration brusque, céphalées.
- c) Insomnie, cauchemars, modifications du caractère, névrosisme, troubles intellectuels.
- d) Accès d'oppression, palpitation, asthme, troubles gastro-intestinaux.
- e) Tendance à l'obésité.

B) *Pendant la grossesse* : chaleurs, palpitations, céphalées, vertiges, etc...

On peut encore ajouter l'asphyxie des extrémités, les dystrophies cutanées, etc...

C) *Ménopause.*

La variété même de ce tableau montre la confusion qui règne encore dans ce domaine, et la complexité des troubles ovariens.

8° *Syndromes endocriniens pluriglandulaires.*

Tous les syndromes pluriglandulaires (et l'endocrinologie moderne tend à ne plus admettre de syndromes monoglandulaires purs, mais plutôt des formes avec prédominance d'une ou plusieurs glandes) pourraient être pris en considération pour une thérapeutique ovarienne associée aux autres thérapeutiques glandulaires.

La greffe pluriglandulaire est certainement le problème de l'avenir ; pour le moment, je me borne à rappeler que, parmi ces syndromes, il y en a quelques-uns dans lesquels la participation des glandes génitales est prédominante.

D'ailleurs, la participation de plusieurs glandes n'est pas en elle-même une preuve de *l'origine* pluriglandulaire. Les relations des glandes endocrines sont tellement intimes que la lésion d'une d'entre elles peut produire des lésions secondaires des autres. L'éventualité d'une thérapeutique ovarienne doit être prise en considération.

9° *Formes nerveuses et mentales*

Les rapports entre fonctions ovariennes et fonctions nerveuses et mentales sont très obscurs.

Non seulement les symptômes de dysfonction ovarienne accompagnent fréquemment l'hystérie, la manie dépressive, les schizophrénies, etc..., mais, bien souvent, les symptômes nerveux et mentaux s'établissent après l'ablation des ovaires ou au commencement de la ménopause.

Dans les périodes tardives de l'encéphalite épidémique, on a rencontré des altérations ovariennes, peut-être par la lésion du centre endocrino-sympathique du cerveau moyen.

BALL a d'ailleurs affirmé qu'au début de la folie la menstruation était constamment supprimée.

L'épilepsie menstruelle est une autre forme bien connue.

Il n'est pas possible d'établir pour le moment les relations précises qui existent entre les glandes endocrines et les glandes sexuelles en particulier, et le système nerveux, mais elles sont très intimes. Les essais d'opothérapie et de greffe ont donné quelque-

fois de bons résultats dans les troubles consécutifs à la castration et à la ménopause, mais presque jamais dans les autres syndromes (1).

10° *Indications de la greffe dans les cas humains publiés.*

Les indications pour lesquelles on a opéré sont très différentes. Je me bornerai à en rappeler quelques-unes, surtout pour montrer combien la thérapeutique ovarienne peut avoir une large application clinique.

Salpingite double suppurée avec castration : FRANK, DUDLEY, MAUCLAIRE, MORRIS, WACBASSE, TUFFIER, etc...

Dégénérescence kystique des ovaires : FRANK, MORRIS, TUFFIER, etc...

Troubles de ménopause anticipée ou d'insuffisance ovarienne en général : GLASS, GRAMER, FRANKLIN, MARTIN, MORRIS, etc...

Hémorragies : PANKOW.

Fibrome : MAUCLAIRE.

Dysménorrhée : LÉONARD, MORRIS, PANKOW.

Rétroflexion utérine adhérente suivie de castration : FRANKLIN, MARTIN, WACBASSE, TUFFIER.

Epilepsie menstruelle : BREMAN.

Sclérose utérine : TUFFIER.

Métrite avec ménorragie : TUFFIER.

Grossesse extra-utérine suivie de castration : TUFFIER, etc...

Vieillesse : VORONOFF.

Osthéomalacie : PANKOW.

Hyper-ovarisme : PANKOW.

Infantilisme : BREWITT, HOOPER, WHITE et USHER, etc...

Troubles psychiques : LEE, HOOPER, FRANK LYDSTON, ALFIERI, LATIS BEY, TOULOUSE, BLOCH, SCHIFF, etc.

Epilepsie essentielle : WHITE et USHER, etc ..

Goître endémique : BRUGNATELLI.

b) CONTRE-INDICATIONS

La greffe peut-elle constituer un danger ? Après les centaines de cas humains publiés nous pouvons répondre que non. Elle peut

(1) Récemment, TOULOUSE, BLOCH et SCHIFF ont publié 8 cas de greffe ovarienne dans les psychopathies avec quatre guérisons (deux cas de mélancolie anxieuse et deux cas de démence précoce).

néanmoins causer des troubles qui, quoique assez rares, doivent être pris en considération.

En outre, il y a des contre-indications qu'il faut connaître.

Les contre-indications générales, communes aux opérations chirurgicales, constituent des contre-indications à la greffe. Elles seront plus ou moins importantes suivant qu'on voudra faire une greffe intrapéritonéale ou une simple greffe sous-cutanée.

Je n'insiste pas davantage ; un diabétique ne sera pas opéré avant que le sucre n'ait disparu des urines.

Une autre catégorie de contre-indications ne concerne pas le receveur, mais le donneur et les conditions de ses ovaires.

Peut-on greffer des ovaires néoplasiques ?

Etant donné notre ignorance sur l'origine des tumeurs il est plus prudent de s'abstenir.

Même en prenant un morceau macroscopiquement sain, nous ne sommes pas parfaitement sûrs de ne pas implanter en même temps la tumeur.

La contre-indication, absolue dans les cas de néoformations malignes, est relative s'il s'agit seulement d'altérations limitées et à type bénin (1).

Très intéressant pour l'étude des contre-indications est le cas de ILEISHMANN, qui ayant greffé les ovaires d'une femme ayant des myomes, a vu ces derniers paraître chez la receveuse. Le cas, quoique isolé, doit conseiller la prudence la plus grande.

Quant aux contre-indications relatives au receveur, une question intéressante a été soulevée par TUFFIER : doit-on greffer les ovaires après hystérectomie, totale ou non ? L'opinion la plus générale est pour la négative.

L'expérience clinique a démontré qu'en l'absence totale de l'utérus, la greffe ovarienne réussit rarement, et en tous cas ne donne pas les résultats qu'on en attend.

De notre côté, nous avons vu que l'ablation préventive de l'utérus rend plus difficile la prise du greffon (V. chap. IV).

Il suffit au contraire qu'une petite surface de muqueuse utérine soit conservée pour que les règles puissent continuer et la greffe remplir sa fonction.

Nous croyons que la question n'est pas encore résolue et que l'hystérectomie totale n'est pas une contre-indication absolue.

(1) La greffe d'ovaires dans ces conditions a été faite par plusieurs auteurs avec des résultats satisfaisants, et on n'a jamais observé la reproduction de la tumeur.

Dans les cas où des troubles graves ont suivi l'ovariotomie, un essai est justifié.

D'ailleurs la possibilité de la greffe simultanée d'un morceau utérin peut être envisagée. Quant aux accidents observés, ils sont toujours locaux.

Aucun trouble de l'équilibre endocrinien ne peut se produire : si le greffon est nuisible à ce point de vue, il se détruit.

Les troubles sont d'habitude en relation avec les modifications dégénératives de l'organe implanté.

Quelquefois il se nécrose aseptiquement et tend à s'éliminer : cette éventualité, d'ailleurs assez rare, se présente pour les greffes intramusculaires et sous-cutanées. Il faut alors ouvrir la plaie et enlever le greffon.

D'autres fois, il se produit une dégénérescence kystique, et le greffon devient très douloureux. Son volume peut augmenter considérablement et des hémorragies se produire à l'intérieur. Bien souvent, ce phénomène est la conséquence d'une technique défectueuse, et surtout d'une hémostase insuffisante.

Une troisième éventualité, qui se rapporte aux greffons qui ont pris, est leur tendance à augmenter de volume, à se congestionner aux périodes menstruelles et à devenir douloureux, surtout s'ils sont placés parmi des tissus difficiles à distendre.

Il s'agit de cas exceptionnels, et presque toujours sans gravité. Plus rarement, des greffons profondément placés ont provoqué une nouvelle intervention laparotomique.

Le plus souvent les troubles sont transitoires et ne provoquent aucune intervention.

CHAPITRE XV

VIEILLESSE ET RAJEUNISSEMENT

APERÇU ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE SUR LA VIEILLESSE

*Pugnandum tanquam contra
Morbum, sic contra senectutem.*

CICERO.

Qu'est-ce que la vieillesse ? est-ce un phénomène physiologique ou un fait pathologique ?

Nous pouvons la définir un phénomène physiologique qui se présente avec les caractères d'un fait pathologique.

Phénomène physiologique de par l'inévitable cycle vital qui s'accomplit toujours à travers les mêmes stades, et nous amène insensiblement de l'enfance à la jeunesse, à la maturité, à la vieillesse, à la mort ; phénomène pathologique de par les lésions anatomiques et fonctionnelles qui l'accompagnent toujours et le caractérisent.

Tous les êtres vivants sont sujets à la vieillesse et à la mort, aucun n'échappe à cette loi biologique. Même les bactéries qu'on a cru immortelles, au moment même où elles se divisent pour donner naissance à un être nouveau, disparaissent et meurent comme individus.

Mais si la mort des infusoires passe inaperçue parce qu'au lieu d'un cadavre nous trouvons de nouveaux êtres vivants (ROESER), il n'en est pas de même pour les êtres multicellulaires.

Entre la maturité et la mort, il y a une période pendant laquelle l'activité cellulaire décroît ; toutes les réactions vitales ralentissent d'une façon lente et progressive ; le protoplasme perd son pouvoir de transformation ; le coefficient physiologique général diminue

par suite d'une diminution de tous ses composants : la digestion, l'assimilation, les sécrétions ; toutes les fonctions organiques modifient leur rythme et s'affaiblissent.

Pendant la période de la croissance et durant toute la jeunesse, l'assimilation est active et dépasse quantitativement la désassimilation. Les aliments sont transformés en matière vivante et utilisés comme source d'énergie, et en même temps les cellules prolifèrent et augmentent. Lorsque l'organisme a employé toutes ses potentialités de développement, sa croissance s'arrête, mais le métabolisme n'en reste pas moins actif : l'équilibre entre les phases anabolique et catabolique n'indique pas une immobilité, mais au contraire un processus très vif de rénovation ; les cellules continuent à se multiplier pour réparer les pertes causées par l'usure fonctionnelle, et le balancement cellulaire reste aussi élevé qu'il l'était dans la jeunesse. Les transformations cellulaires entraînent un énorme développement d'énergie ; mais peu à peu le protoplasme voit diminuer sa puissance de transformation, et le changement de la matière brute en matière vivante ne se fait plus d'une façon parfaite. La source d'énergie vient à diminuer, l'activité du métabolisme en souffre et l'organisme est obligé de limiter ses besoins, d'économiser ses forces. Il consomme de moins en moins et diminue en même temps sa nutrition, car les aliments ne peuvent pas être utilisés aussi complètement qu'à l'époque de la jeunesse ; peu à peu, il n'arrive plus à réparer ses pertes. En même temps, la structure des cellules s'altère ; les éléments qui ne peuvent pas être renouvelés vieillissent et dégèrent.

L'aspect du vieillard est un signe de cette déchéance profonde, de cette atrophie des organes et des tissus. La peau se ride et se flétrit, le corps devient plus grêle, les cheveux perdent leur pigment et tombent. Les disques intervertébraux s'aplatissent, et la taille diminue. Les muscles deviennent flasques et se sclérosent, le corps se courbe, les mouvements deviennent difficiles, les sens perdent de leur acuité, les facultés et l'instinct sexuels disparaissent, l'intelligence se ralentit (1).

Tous ces phénomènes ne se produisent pas d'emblée, mais évoluent lentement, et les différents organes et tissus ne sont pas tous simultanément atteints, pas plus que le type de lésion n'est unique. Mais on peut affirmer que lésions anatomiques et lésions physiologiques sont d'habitude parallèles et correspondantes.

Au point de vue anatomique, la vieillesse est caractérisée surtout

(1) V. ROESER. — Vieillesse et longévité. 1910.

par une augmentation de tissu conjonctif, aux dépens de l'épithélium, c'est le phénomène inverse de ce qu'on observe pendant le développement. L'organisme, qui résulte de l'union de deux cellules épithéliales, dont tout le processus de formation est caractérisé surtout par une prolifération épithéliale, voit sa déchéance progresser parallèlement à la transformation conjonctive. Dans tous les tissus et tous les organes, les éléments nobles s'atrophient, dégèrent, disparaissent. La transformation graisseuse est très fréquente ; il ne s'agit pas d'un dépôt de graisse d'origine extérieure, c'est-à-dire d'un phénomène nutritif, mais d'une véritable modification chimique des protéines de l'organisme. Celles-ci perdent les propriétés spéciales qu'elles avaient acquises et qui étaient caractéristiques de l'organisme auquel elles appartenaient.

Un cercle vicieux vient à se former et à rendre toujours plus grave la déchéance cellulaire. Le tissu conjonctif qui se forme partout envahit les glandes et empêche leur sécrétion, se place entre les fibres musculaires, qui deviennent raides et perdent leur contractilité, comprime la substance nerveuse ; les vaisseaux sont également envahis, comprimés entre les travées conjonctives et gênés dans leur contractilité. La diminution de circulation qui en résulte ralentit encore plus tous les processus du métabolisme, trouble les fonctions des organes, rend plus facile l'atrophie et la dégénérescence des cellules épithéliales, qu'elle précède ou qu'elle accompagne. La dégénérescence graisseuse, granulo-graisseuse, colloïdo-pigmentaire et amyloïde, sont en grande partie la conséquence d'une nutrition insuffisante.

Mais quelle est l'origine de ce tissu conjonctif ?

L'idée classique admet un antagonisme, une division absolue, embryologique et anatomique, entre les deux tissus épithélial et conjonctif. Ils vivent l'un près de l'autre nettement séparés, et chacun évolue diversement. Une transition entre les deux n'est pas possible, car il existe entre eux une frontière infranchissable.

Contre cette opinion s'est élevé depuis 40 ans RETTERER, qui a apporté contre la conception statique de la fixité des structures l'idée d'évolution, de transformation continuelle : l'épithélium peut se transformer en tissus conjonctif jeune et adulte.

La sclérose des tissus de l'organisme vieux devrait donc être interprétée, en grande partie, comme le résultat d'un processus de véritable transformation histologique.

L'hypothèse est très suggestive, et s'accorde parfaitement avec notre conception de la matière, qui se transforme continuellement, et n'admet pas même dans la mort une absolue fixité de formes.

D'ailleurs, si les preuves que RETTERER a apportées à l'appui de sa théorie ne sont pas encore contrôlées, et ne semblent pas toutes également démonstratives, il y a des faits qui nous laissent très perplexes.

Les transformations scléreuses ne sont pas toujours accompagnées d'une multiplication cellulaire évidente. Le tissu conjonctif augmente, se substitue aux éléments épithéliaux, et nous ne voyons pas de signes bien nets de la prolifération.

Son origine nous échappe bien souvent, et nous ne pouvons que constater sa présence. Egalement mystérieuses sont certaines néoformations et métaplasies pathologiques, et même les processus de sclérose des greffons.

Récemment, COURRIER et VOSS ont décrit des phénomènes de modification osseuse de fragments d'ovaires greffés dans les testicules : ne s'agit-il pas ici d'un véritable phénomène de transformation ?

En étudiant l'histologie de l'ovaire normal et de l'ovaire greffé, nous avons vu que tous ses éléments sont en transformation continue, que le sort des cellules de la granuleuse survivant à certaines formes d'atrésie n'est pas clair, et que les cellules thécales se transforment en éléments conjonctifs.

Il y a là quantité de faits, et plusieurs encore pourraient être cités, qui nous laissent perplexes. S'il était possible d'admettre avec RETTERER (et nous n'en avons pas encore la démonstration) que, contrairement à l'opinion classique, les deux tissus sont capables chez l'embryon et chez l'adulte d'évoluer séparément, mais que l'épithélium peut aussi dans diverses conditions se transformer en tissu conjonctif, nous pourrions dire que le processus du vieillissement est caractérisé, au point de vue anatomique, par une disparition progressive de l'épithélium et par la transformation conjonctive.

L'être vivant issu de l'union de deux cellules épithéliales, meurt lorsque sa partie épithéliale se dégrade et devient incapable d'accomplir ses fonctions.

Physiologiquement, la prolifération du tissu conjonctif signifie diminution et abolition de l'activité fonctionnelle.

Indiquer toutes les altérations fonctionnelles de la vieillesse n'est pas possible ; et nous nous bornerons à indiquer, comme nous l'avons fait pour les altérations histologiques, les phénomènes généraux.

LENOIR considère la vieillesse comme une diathèse, et la rapproche de l'arthrisme, qui est caractérisé par un ralentissement de

la nutrition. Selon SABATIER et BOLEY-TESSIER, l'énergie vitale se caractérise par « un pouvoir d'amorce » appartenant au protoplasme, c'est-à-dire par l'aptitude à transformer la matière étrangère en matière vivante. Ce pouvoir d'amorce s'affaiblit toujours plus avec l'âge, d'où une diminution graduelle de toutes les activités organiques. La circulation et la respiration présentent un abaissement du taux des échanges.

La circulation est ralentie, irrégulière, et la pression sanguine très élevée. La digestion ne se fait pas parfaitement et les réserves alimentaires sont peu abondantes. Les excréments ne se font plus régulièrement, le sang renferme plus d'urée, de cholestérine et de déchets ; les globules rouges, la fibrine, l'hémoglobine diminuent.

La quantité et la densité de l'urine sont inférieures à la normale ; l'urée, l'acide urique et les phosphates sont en diminution ; les corps incomplètement oxydés sont en augmentation. Une légère albuminurie est constante.

Bien souvent, des formes nettement pathologiques se superposent à ces conditions prédisposantes (goutte, diabète, etc...). La température est moins élevée que chez l'adulte à cause de la diminution des combustions. L'intelligence est atteinte à des degrés différents.

L'équilibre du vieillard est très instable ; lorsqu'il est en de bonnes conditions de santé, les différentes fonctions sont d'intensité proportionnée l'une à l'autre, mais aucun écart de régime ne lui est permis, sous peine de grave état d'insuffisance. Son équilibre organique n'a pas de marge ni de réserve. Il est adapté à un niveau déterminé, qui ne peut être dépassé.

Les deux sexes semblent réagir d'une façon à peu près analogue à la vieillesse ; mais tout de même chez la femme il y a une coïncidence très intéressante entre l'apparition des phénomènes de la vieillesse et des troubles génitaux.

La ménopause en marque le point de départ. Nous avons déjà parlé des modifications profondes qu'elle apporte, et qu'il est difficile de ne pas mettre en relation, au moins pour la plupart, avec l'arrêt de la fonction génitale.

D'autant plus brusque sera cette cessation, d'autant plus importants seront les phénomènes qui se présenteront quelquefois sous forme d'une véritable crise subite, comme la crise pubérale. L'influence de la glande génitale sur l'organisme féminin est certainement plus marquée, au moins dans certaines apparences extérieures, que l'influence du testicule sur l'homme. On a dit que

celui-ci vaut ce que vaut son testicule (VORONOFF). Sans aller si loin, nous pouvons dire que les caractéristiques de la femme dépendent de l'ovaire, comme l'a pittoresquement exprimé M^{me} DU DEFFANT, qui, déjà âgée, s'exclama : « Autrefois, quand j'étais femme. »

Les caractères de la vieillesse apparaissent presque en même temps que l'atrophie des organes génitaux, qui se produit suivant un processus anatomique parfaitement analogue à celui des autres organes et tissus.

L'épithélium du tractus génital s'atrophie et disparaît ; les glandes utérines diminuent de volume et de nombre, et peu à peu sont remplacées par du tissu fibreux. Les vaisseaux se rétrécissent, la circulation se ralentit. La partie glandulaire des mamelles se détruit ; et bien souvent de la graisse se dépose au niveau des hanches, de l'abdomen, des glandes mammaires.

2. — FACTEURS DÉTERMINANT LA VIEILLESSE

L'explication de la vieillesse et de la mort a passionné les biologistes et les philosophes, qui en ont donné les explications les plus différentes.

Selon LE DANTEC, la cause de la vieillesse et de la mort doit être cherchée dans la rupture de l'équilibre entre l'être et son milieu. La forme chronique de cette incoordination se traduira par l'involution sénile, qui est sous la dépendance directe de l'accumulation dans l'organisme des produits d'excrétion : « Les substances insolubles, tendineuses et osseuses, qui se forment sans cesse pendant le fonctionnement et ne se détruisent jamais pendant le repos, encroûtent progressivement l'économie et déterminent le vieillissement ».

Selon DELAGE, la différenciation seule fait de la vieillesse et de la mort une obligation (ROESER). Toute cellule qui sert à la continuation de l'espèce en se divisant d'une façon homogène (infusoires) transmet aux cellules-filles toutes ses propriétés. Mais si la cellule-mère donne origine à la suite d'une division hétérogène à des cellules-filles différenciées, chez ces dernières certaines propriétés disparaissent complètement, et elles ne possèdent plus que les qualités inhérentes à leur spécialisation. Leur pouvoir de régénération est plus ou moins développé, mais toujours limité et incomplet, ce qui rend inévitable leur vieillissement et leur mort.

Mais ce sont là des explications philosophiques. Si nous obser-

vons le cycle vital des cellules isolées, étudiées dans les cultures *in vitro*, et les cellules de l'organisme d'un métazoaire, nous voyons que les unes et les autres ne présentent, même dans les conditions les meilleures, qu'une possibilité de vie limitée. Au bout d'une période très variable, leurs propriétés vitales s'affaiblissent, et peu à peu leur activité fonctionnelle et reproductrice vient à manquer. Les processus nutritifs, l'élaboration et la transformation de la matière brute en matière vivante sont accompagnés d'une usure de l'élément, qui succombe peu à peu. Les potentialités vitales ne sont pas illimitées, et chaque jour apporte à la cellule comme à l'organisme un amoindrissement énergétique.

A cette cause primaire, congénitale à la cellule même, s'ajoutent les facteurs secondaires, qui font varier d'individu à individu le coefficient de vitalité cellulaire. Ce coefficient est déjà héréditairement variable, selon les conditions des parents, mais sur lui agissent aussi puissamment des facteurs extrinsèques.

L'évolution sénile peut être accélérée par toutes les causes qui exposent les organes et les tissus à une détérioration prolongée, et les lèsent dans leur structure et dans leur fonctionnement.

Toutes les formes d'intoxication, soit exogènes, soit endogènes, agissent de cette façon. Si certains poisons (Alcool, plomb, etc...) produisent des altérations anatomiques analogues à celles de la vieillesse, ce sont surtout les auto-intoxications qui doivent être prises en considération comme facteurs secondaires de la vieillesse. METCHNIKOFF a fait remarquer que les lésions de la vieillesse sont identiques à celles qui existent dans différentes maladies microbiennes : « Puisque le mécanisme de l'atrophie sénile est tout à fait semblable à celui des atrophies d'origines microbiennes ou toxiques, on pourrait se demander si dans la vieillesse il n'y aurait pas aussi quelque intervention des microbes ou de leurs poisons. » La source habituelle d'intoxication est, selon cet auteur, la flore intestinale. Il a décrit dans les selles une grande quantité de saprophytes, et a attribué surtout à trois espèces, au *Bacillus putrificus*, au *B. perfringens* et au *B. sporogenes*, le rôle toxique. Il a expliqué la longévité du perroquet par l'absence du gros intestin. D'ailleurs, tous les troubles digestifs, accompagnés d'augmentation des putréfactions intestinales ou de rétention des selles, agissent de la même façon par le passage des toxines à travers la paroi intestinale.

Toujours selon METCHNIKOFF, lorsque les éléments cellulaires sont lésés, les macrophages les attaquent et les détruisent. « La vieillesse se caractérise par une lutte entre les éléments nobles et

les éléments simples ou primitifs de l'organisme, lutte qui se termine à l'avantage des derniers ».

Selon d'autres auteurs, au contraire, le siège de toute intoxication n'est pas le gros intestin, dont le contenu a cessé d'être toxique, mais la première partie du tube digestif, en raison des fermentations qui y ont lieu.

Une tendance plus moderne attribuée à l'intoxication protéique, et au passage dans le sang d'une albumine étrangère, un rôle très important dans la dégénérescence cellulaire. Selon une hypothèse d'ABDERHALDEN, la nutrition peut se faire d'une façon irrégulière si la molécule qui se présente à l'élément cellulaire n'a pas la composition normale. Ces modifications dans les processus d'assimilation, que cette substance étrangère détermine, pourraient agir en altérant la composition cellulaire. En d'autres termes, l'action de la digestion pourrait s'exercer directement sur les éléments vivants et provoquer leur dégénérescence. Quoi qu'il en soit, tous les organes fabriquent des substances de déchet qui peuvent avoir une action toxique. Il suffit de rappeler les modifications apportées par le travail musculaire, et les expériences classiques de Mosso sur la fatigue. Toute activité fonctionnelle et nutritive est accompagnée d'une formation de déchets. Lorsque leur élimination ne se fait pas d'une façon complète, ils peuvent rester dans l'organisme, s'accumuler et l'intoxiquer.

Tous ces facteurs prennent une importance décisive dans la seconde moitié de la vie, lorsqu'ils s'ajoutent au facteur primaire héréditaire.

3. — BASE SCIENTIFIQUE DE LA GREFFE OVARIENNE DANS LA VIEILLESSE

De tout ce que nous venons de dire, il résulte que, pour combattre la vieillesse et empêcher son apparition, il faudrait l'atteindre dans sa cause génétique, qui nous est inconnue. Il faudrait avant tout détruire dans la cellule cette fragilité héréditaire, et trouver le moyen de lui donner de nouvelles potentialités vitales lorsque les siennes sont épuisées, empêcher la détérioration que la fonction même entraîne, maintenir en équilibre son métabolisme et prolonger indéfiniment son pouvoir de rénovation.

C'est un but trop supérieur à nos possibilités actuelles, qui suppose la connaissance de l'essence même du phénomène vital.

Mais ces changements histologiques qui caractérisent la vieil-

lesse, la prolifération conjonctive dont nous avons parlé, sont conditionnés aussi par des facteurs secondaires. Combattre ces derniers veut dire ralentir la marche progressive de la vieillesse, et prolonger la période de la maturité. En outre, à côté des altérations anatomiques, nous avons des modifications physiologiques, dont nous ne trouvons pas toujours l'explication dans une lésion histologique correspondante.

A côté de la vieillesse anatomique, liée aux transformations intimes de la matière vivante, il y a encore une vieillesse fonctionnelle, s'il est possible de l'appeler ainsi. Les fonctions ne sont pas seulement altérées, elles sont surtout ralenties. Le fait le plus caractéristique de cet état est le manque d'énergie : l'individu est dans l'impossibilité d'accomplir un effort quelconque, physique ou mental. Il manque de tonus et de forces, ses muscles sont encore bien conservés, mais se fatiguent rapidement, son esprit est encore lucide, mais il ne peut pas fournir un effort prolongé, l'attention, la volonté, l'esprit d'initiative sont profondément affaiblis ; le corps est comme une machine qui manque de combustible.

Cela se présente très souvent chez les individus qui ont abusé de la vie, ou qui ont eu une existence particulièrement dure. Entre les vieillards proprement dits et les adultes, il y a cette classe d'individus qu'on appelle précocement vieillis, car ils présentent plusieurs caractères de la vieillesse. Ce sont d'habitude des hypofonctionnels sans tares trop profondes.

On passe par des degrés insensibles de la physiologie à la pathologie. Il n'est pas possible de faire un tableau unique ; et les formes les plus diverses peuvent se présenter.

Les connaissances récentes sur les glandes à sécrétion interne nous permettent des rapprochements intéressants et peut-être rendront possible une classification de ces formes différentes, que nous réunissons pour le moment en un seul groupe.

Si les organes et les tissus sont différemment atteints par la vieillesse, il est évident que l'organisme en souffrira d'autant plus que les organes lésés sont plus importants. Une lésion du cœur, du cerveau, des vaisseaux, des glandes digestives détermine autant de syndromes différents, car si comme nous venons de le voir la vieillesse est un phénomène à caractère progressif, le point de départ n'est pas toujours le même, et les divers organes et tissus sont différemment atteints suivant les individus. A côté du vieillard faible, aux os desséchés, aux muscles flasques, maigre et anémique, nous en trouvons d'autres congestionnés, obèses,

hypertendus. A côté de l'individu affaibli dans ses facultés cérébrales, il y en a d'autres qui conservent leur lucidité d'esprit jusqu'à la dernière minute. Les réactions sexuelles présentent les mêmes énormes variabilités ; et certains vieillards restent puissants jusqu'à l'âge le plus avancé.

Une thérapeutique rationnelle de la vieillesse doit tenir compte de toutes ces différences, et entreprendre d'abord leur étude soignée et l'examen précis des conditions individuelles.

Parler de thérapeutique de la vieillesse n'est pas commettre une impropriété de langage, car il est impossible d'admettre une vieillesse parfaitement physiologique ; ou mieux, cette expression ne reste qu'une conception théorique qui n'a aucune correspondance pratique.

Chercher les causes de ces altérations, qui se superposent au processus physiologique, et les combattre, signifie faire un grand pas dans la réalisation du grand rêve qui a hanté l'humanité depuis ses origines.

Les règles hygiéniques, qui ont été appliquées depuis les époques les plus lointaines, visaient ce but.

Les antiques Egyptiens, à ce que Hérodote et Diodore nous rapportent, se purifiaient une fois par mois pendant trois jours, avec des purgatifs, des lavements et des vomitifs, songeant que la cause de toute maladie doit être cherchée dans les aliments. BACON (1) affirme que tous les deux ou trois ans il faudrait se soumettre à un travail de rénovation de soi-même, qui consiste « à débarrasser son corps de toutes les anciennes humeurs viciées au moyen de la diète et des évacuants, puis par un régime réconfortant et rafraîchissant à remplir de nouveau les vaisseaux épuisés de sucS vivants, et arriver ainsi dans le sens littéral du mot à se renouveler et à se rajeunir » (ROESER).

Sur des principes analogues à ceux du « syрмаïsme » (2) GUELPA a basé sa méthode thérapeutique.

Dans le même ordre d'idée entre encore l'usage du lait caillé et du yoghourt proposé par METSCHNIKOFF.

Une idée tout à fait différente a porté BROWN-SÉQUARD à ces essais d'opothérapie qui ont donné une réalisation scientifique à une idée empiriquement proposée.

« C'est avec raison qu'on attribue les effets avantageux de la révolution pubère à la sécrétion du sperme, et sans doute aussi à sa réabsorption dans l'économie ».

(1) BACON. *De retardantibus senectutis accidentibus*, Oxford 1590.

(2) Sirma. Sorte de purgatif végétal en grand usage chez les Egyptiens.

« La puissance de la liqueur spermatique, dont les émanations refluent dans le sang, lui communiquent certainement un caractère plus stimulant et plus actif ; mais le contraire a lieu quand cette sécrétion du sperme et sa résorption diminuent et cessent tout à fait chez l'homme adulte et sain ; la substance spermatique, toujours présente, toujours active et vivifiante, opère pour ainsi dire dans chaque partie, dans chaque fibre ; mais à l'approche de la vieillesse, ce ressort secret n'existant plus, la détérioration organique n'en est que plus rapide » (1).

« Les organes générateurs sont organisés de telle façon que les sucus qu'ils ont reçus, après avoir été travaillés et perfectionnés par eux, peuvent être résorbés et retournés dans la masse du sang. Ce qui peut donner la vie peut aussi la conserver ».

« Dans les sucus génitaux, l'énergie vitale est tellement concentrée que leur moindre molécule peut produire un être doué de vie. Peut-on imaginer un moyen plus puissant pour entretenir et réparer notre force vitale ? » (2).

Les expériences de BROWN-SÉQUARD, qui n'hésita pas à s'injecter à 72 ans des extraits testiculaires, eurent momentanément un certain succès, mais ne donnèrent pas les résultats qu'on en attendait. Il faut remonter aux tentatives de STEINACH et de VORONOFF pour voir l'idée de BROWN-SÉQUARD revivre sous un aspect nouveau.

Quelle est la base de la greffe comme thérapeutique de la vieillesse ? Quelle est sa valeur scientifique ?

Nous venons de voir que la vieillesse ne peut pas être considérée comme une expression unique dans sa manifestation, et qu'elle varie dans son intensité et dans ses caractères. Il est évident que chez le vieillard il y a des lésions anatomiques qu'il est impossible de réparer ; certaines destructions ne peuvent pas avoir de remède, car elles atteignent trop profondément l'organisme. Ce n'est pas elles que vise la pratique de la greffe. Mais il y a aussi des formes de sénilité précoce, et des formes dans lesquelles les troubles fonctionnels prédominent. Certains syndromes d'insuffisance endocrinienne ont une ressemblance énorme avec certains aspects de la vieillesse. Surtout pour l'insuffisance testiculaire, la comparaison est frappante (VORONOFF). C'est le même manque d'énergie, la même déchéance rapide, la même inertie physique et morale ; de plus, certains signes anatomiques de la vieillesse apparaissent

(1) RÉVEILLÉ-PONS. Traité de la vieillesse, 1853, d'après ROESER.

(2) KUPELANT. L'art de prolonger la vie, 1871, d'après ROESER.

plus rapidement, telles que la canitie et l'opacité cornéenne ; les eunuques ont d'habitude une vie plus courte.

L'essai d'utiliser cette source énergétique qui est dans le testicule était donc bien naturelle.

Les expériences de STEINACH sur les animaux, de même que celles de VORONOFF et d'autres chercheurs, ont donné des résultats suffisants pour autoriser ce dernier à appliquer à l'homme l'opération de la greffe. Lui et ceux qui ont appliqué sa méthode ont obtenu des résultats favorables.

Mais pouvons-nous procéder pour l'ovaire comme pour le testicule ? Dans le chapitre X de la première partie de ce travail nous avons indiqué rapidement l'importance de l'ovaire dans la morphologie et la physiologie de la femme.

C'est une erreur de se représenter cet organe comme agissant seulement sur les caractères sexuels. Non seulement pendant le développement de l'organisme, mais encore pendant toute la vie sexuelle, son action est bien plus générale et importante. La castration de la femme détermine une longue série d'altérations et de troubles que nous avons déjà exposés et qui ne portent pas seulement sur les organes génitaux. Tout l'organisme en souffre : le métabolisme est troublé, l'équilibre endocrinien est altéré, les facultés mentales subissent bien souvent des modifications accentuées. Expliquer tous ces faits comme un phénomène d'intoxication dépendant de la brusque suppression des règles n'est pas possible. Beaucoup de ces symptômes apparaissent chez les animaux mutilés, et ils sont bien souvent améliorés par une opothérapie ovarienne qui n'est pas accompagnée d'un retour des menstruations.

Comme le testicule, l'ovaire a une action générale activante sur les fonctions de l'organisme, qui en son absence présente moins de tonus. La facilité à la fatigue physique et morale, la diminution de forces, la perte du contrôle parfait de son système nerveux accompagnent bien souvent les insuffisances ovariennes. Et n'oublions jamais que le commencement de la vieillesse est en même temps accompagné chez la femme de l'involution de la glande reproductrice.

Peut-on établir un rapport de cause à effet ? Ce ne serait pas scientifique que de faire dépendre la déchéance de tout l'organisme de l'altération d'une seule glande ; et nous avons déjà montré qu'il y a d'autres facteurs de la vieillesse. Mais n'oublions pas cette coïncidence. Comme nos anciens l'ont fait remarquer, la puissance énergétique des éléments sexuels doit être énorme,

puisque chacun d'entre eux possède en lui toutes les forces nécessaires au développement d'un être nouveau. Le spermatozoïde ne peut pas évoluer seul, et a besoin de se copuler avec l'ovule, mais la cellule sexuelle féminine est capable de se développer parthénogénétiquement jusqu'à évolution complète. Lorsque cette réserve d'énergie s'épuise, l'organisme aussi s'affaiblit, car tout tend à nous faire croire à une action spécifique produite par la résorption des éléments germinatifs (chapitre IX).

4. — INDICATION DE LA GREFFE OVARIENNE DANS LA SÉNILITÉ, ET SA PORTÉE

La greffe ovarienne est-elle à conseiller dans tous les cas de vieillesse chez la femme ?

« Ne me demandez pas de ressusciter les morts », a dit VORONOFF, en parlant des indications de la greffe testiculaire. Et la même prudence doit nous conduire dans les indications chez la femme.

Dans mes expériences j'ai observé que l'action principale du greffon semble s'exercer par l'intermédiaire des ovaires propres de l'individu opéré. La greffe agit surtout comme une stimulatrice, comme une excitatrice des énergies qui sont encore en puissance dans l'organisme, et qui ne possédaient pas en elles-mêmes la force nécessaire pour se manifester. Les cas dans lesquels on peut surtout s'attendre à des succès sont ceux qui ne présentent pas encore de lésions gravement destructives. Pour obtenir les résultats les meilleurs, il faut opérer à la limite entre l'état adulte et la vieillesse, plutôt qu'à la vieillesse avancée.

Lorsque les premiers signes de la ménopause apparaissent et que l'insuffisance ovarienne commence à se rendre évidente, c'est le moment où l'opération peut être essayée.

D'autant plus le syndrome ovarien est évident, d'autant plus la greffe est indiquée.

Tous les cas de vieillesse et de ménopause précoces sont autant d'indications.

Mes expériences sur les animaux ont démontré que les symptômes les plus sensibles à la greffe sont toutes les formes d'affaiblissement physique, psychique et sexuel.

Faire un tableau unique n'est pas possible, car autant de femmes, autant de formes sous lesquelles la ménopause se présente.

Les indications générales qu'on a données pour l'intervention sur l'homme peuvent être proposées pour la femme.

Quelle est la valeur de ces indications et la portée possible des résultats ?

Déjà les expériences sur les animaux justifient les espérances les meilleures ; les résultats obtenus par Voronoff sur la femme démontrent de la façon la plus claire le rôle révilaisant de la greffe ovarienne. Les phénomènes de rajeunissement obtenus sur la femme sont parfaitement analogues à ceux que nous venons de décrire pour les animaux.

La première greffe humaine de VORONOFF remonte au 29 novembre 1923, et d'autres, nombreuses, ont été exécutées par la suite, soit par lui, soit par le docteur DARTIGUES, le Prof. MARRÓ, etc. (1), sur les femmes d'âge variant entre 50 et 73 ans. Voilà ce que Voronoff en écrit maintenant : « Les symptômes du rajeunissement se traduisent par un amaigrissement notable. Plusieurs de mes opérées ont perdu 10 à 16 kilos dans l'espace de 3 mois, et ne les ont plus repris pendant la durée de notre observation, qui s'étend actuellement sur une période de près de deux ans. »

« En même temps que disparaît l'adiposité, les muscles se raffermissent, leur tonicité augmente, ce qui donne à la femme l'apparence et l'allure de la jeunesse. Le regard éteint, propre à la vieillesse, acquiert un nouvel éclat, le visage s'anime d'une expression d'allégresse que ce regain d'énergie vitale procure à la femme. » Quant à la durée des résultats aucune affirmation ne peut pas être faite, et il ne faut pas oublier qu'au point de vue technique la greffe sur la femme n'a pas encore été mise parfaitement au point ; la méthode que j'ai proposée n'a pas encore été suffisamment essayée dans la thérapeutique humaine (2).

D'ailleurs, il ne faut pas s'attendre à l'impossible ; la greffe ovarienne ne peut pas être considérée comme la thérapeutique de la vieillesse, elle sert à en combattre le syndrome ovarien, et utilise les potentialités dynamogènes de la glande sexuelle féminine. Ces potentialités se sont montrées capables, chez les animaux et chez la femme, de donner une nouvelle impulsion à la vitalité de l'organisme. Les fonctions les plus diverses en ont été excitées, la torpeur de l'âge a disparu, les organes et les tissus les plus différents ont subi des modifications profondes.

(1) Un cas récent de greffe du singe à la femme est dû au docteur HAENENS. L'observation n'est que de 3 mois et demi, mais le résultat a été très satisfaisant.

(2) Cas de BRUGNATELLI et cas de LATIS BEY.

Les résultats sont en rapport avec les conditions du substratum anatomique sur lequel l'hormone ovarienne agit. Pour le moment tout nous porte à considérer ce dernier comme un excitant général ; les modifications les plus diverses sont possibles par action indirecte des autres glandes à sécrétion interne et des autres organes. La croissance du poil, l'excitation cérébrale, se font probablement par une activation de la thyroïde. Le retour du tonus général, la reprise des forces musculaires ne semblent pas non plus être directement sous la dépendance de l'ovaire : au contraire la reprise génitale, le retour de la fécondité, sont probablement soumis à sa stimulation directe.

Les greffes ovariennes sur les mâles nous démontrent d'une façon encore plus évidente cette action de véritable revitalisation.

Si l'ovaire a cette action générale dynamogène, il n'en est pas moins vrai que toutes les autres glandes à sécrétion interne exercent une influence générale également importante.

Dès 1909, M. LÉVI a cherché à montrer « la part qui revient à la glande thyroïde dans la pathogénie de la sénilité, et à indiquer un des mécanismes qui accélère le travail d'involution organique ». Il observa que plusieurs signes de la sénilité se retrouvent dans le myxœdème, complet ou fruste : « L'état sec, ridé, squameux, de la peau, l'abaissement de la température, la chute des cheveux, la raréfaction des sourcils, l'anorexie et la constipation, le rhumatisme vague, l'alanguissement, l'ensemble des fonctions nutritives, la tendance aux scléroses, particulièrement à la sclérose vasculaire ; tous ces caractères font des myxœdémateux des vieillards précoces. »

Bien souvent, l'insuffisance ovarienne n'est pas seule, et d'autres altérations endocriniennes lui sont associées ; elle peut même passer en seconde ligne.

L'examen clinique des malades démontrera la nécessité d'essayer une thérapeutique associée, soit avec des greffes simultanées, soit en accompagnant la greffe ovarienne d'une autre opothérapie glandulaire.

Nous sommes malheureusement encore sur un terrain peu solide, et procédons par essais quelquefois trop empiriques ; l'application clinique a marché parallèlement, et a même précédé l'expérimentation sur les animaux.

A mon avis c'est une grande erreur ; et on devrait étudier aussi la question sur les animaux : étude de diverses greffes associées, soit pour voir leur action sur l'organisme, soit pour examiner l'influence que chacune d'elles exerce sur la prise de l'autre. D'ail-

leurs, plusieurs chirurgiens ont déjà essayé la greffe associée testiculo-tyroïdienne ; on ne sait pas encore avec quel résultat.

Malgré toutes les réserves nécessaires, la greffe ovarienne dans la vieillesse nous apparaît parfaitement justifiée. La difficulté la plus grande est encore la technique ; lorsque nous aurons réussi à trouver une méthode chirurgicale à résultat constant, le problème fera un grand pas en avant.

Non seulement les recherches expérimentales ont donné jusqu'ici les résultats les plus brillants, mais cette indication a ses bases solides et scientifiques dans nos connaissances sur le rôle physiologique de la glande féminine. Les objections qui ont été faites n'ont pas toujours été empreintes de la sérénité nécessaire à un débat scientifique. Elles ont été jusqu'ici d'ordre purement théorique, et ont été contredites par l'expérimentation. On a surtout objecté l'impossibilité de renouveler un organisme vieux par l'action d'une seule sécrétion, alors que toutes ses sécrétions sont en déficience ; on a parlé d'un déséquilibre endocrinien nuisible qu'on créerait en fournissant seulement une hormone ; on a parlé de suggestions psychiques, d'effets inconstants et incertains.

Nous ne croyons pas à l'unité du syndrome vieillesse, et tout ce que nous venons de dire tend à démontrer la nécessité d'étudier chaque cas avant d'essayer la thérapeutique ovarienne. Nous ne croyons pas non plus à la possibilité de trouver l'élixir de longue vie ou d'accomplir des miracles.

Mais il y a des faits qui ne peuvent pas être niés. Il est vrai que chez les vieillards la déchéance est générale et se porte sur tous les organes ou tissus. Mais les lésions sont de degré et d'intensité divers.

Or dans les expériences sur les animaux et dans les greffes sur l'homme, les glandes sexuelles se sont montrées capables d'activer les organes les plus divers. Nous devons nous en tenir aux faits, même s'ils sont en contradiction avec les conceptions théoriques. La transformation des animaux opérés, les modifications chez la femme sont tellement grandes qu'il est impossible de parler de suggestion. Les modifications histologiques des ovaires des animaux opérés (PETTINARI), l'abaissement de la pression sanguine (VORONOFF) après la greffe testiculaire sont deux faits objectifs indéniables. Certainement, l'interprétation de ces phénomènes n'est pas assez claire et il y a une infinité de points discutés, raison de plus pour s'y appliquer sérieusement, au lieu de se barricader derrière une critique facile.

D'ailleurs comme VORONOFF l'a fait observer, s'il s'agissait d'auto-suggestion, les malades accuseraient une amélioration tout de suite après l'opération. Au contraire, les effets ne sont évidents qu'après deux, trois mois ; et plusieurs opérés se plaignent dans les premiers mois qui suivent l'intervention de n'en avoir reçu aucun avantage ; ce n'est qu'ensuite que la transformation a lieu.

L'hypothèse de la création d'un trouble endocrinien n'est pas non plus justifiée comme nous le verrons bientôt.

Nous ne nous étonnons pas si dans les applications humaines, les échecs sont très nombreux ; nous pouvons aller encore plus loin, et dire que la question n'est pas encore assez mûre pour une large application. Mais il y a tout de même quantité de problèmes que seulement l'épreuve sur l'homme peut résoudre ; d'ailleurs aucun danger n'est à redouter, et les résultats expérimentaux peuvent justifier des essais prudents.

Les échecs sont possibles pour deux causes différentes : une technique défectueuse et une indication erronée.

Quant aux résultats qu'il faut en attendre, tout nous autorise à admettre qu'ils peuvent être très bons. Si la greffe prend, et trouve un bon substratum anatomique, tout nous porte à croire que les modifications seront aussi marquées que chez les animaux.

Lorsque je vois une chienne de 16 ans reprendre la vivacité, l'aspect, les caractéristiques sexuelles d'un animal jeune, je n'ai pas peur d'employer le mot de rajeunissement, même si le phénomène est transitoire.

Evidemment, ce terme peut être mal interprété, donner des espérances trompeuses, et pour des raisons d'opportunité il peut être plus prudent d'en employer un autre : revitalisation, par exemple. C'est là une question de faible importance, comme toutes les questions de mots.

Tout de même, dans ce terme il y a encore un autre espoir : la prolongation de la vie.

Les expériences sur les animaux ne sont pas assez reculées pour permettre une réponse dans un sens ou dans un autre, d'autant plus que leur interprétation est très délicate.

D'après notre impression, ce résultat ne peut pas être atteint par l'implantation d'une seule glande ; il sera peut être possible le jour où, au lieu d'un seul organe, plusieurs pourront être substitués ou influencés d'une façon quelconque.

La durée des résultats est également assez douteuse. La vie d'un greffon ne peut pas être aussi longue que la vie des organes normaux. De plus, la masse est bien plus petite, et nous savons

que cette question a une importance notable, sinon sur l'intensité de la fonction, du moins pour prolonger les réserves des éléments actifs, qui s'épuisent toujours d'avantage avec l'évolution du greffon. D'habitude, les greffes ovariennes faites pour d'autres indications se sont maintenues actives pendant 4-5 années ; une durée supérieure est exceptionnelle.

Mais nous devons encore considérer que, d'après mes expériences qui semblent confirmées par des interventions humaines récentes, les greffons agissent sur les ovaires de l'hôte ; la régénération des organes propres du receveur prolonge, en théorie, indéfiniment leur possibilité d'action.

En résumé, donc il est rationnel et légitime d'essayer la greffe ovarienne dans la ménopause naturelle. Elle ne peut pas servir à combattre, au sens absolu du terme, la vieillesse, mais à la retarder si elle est exécutée dans la pré-sénilité, ou à redonner à la femme ses énergies physiques et morales, et peut-être à lui rendre l'activité génitale, lorsqu'elles ont disparu.

Nous ne cherchons pas à empêcher la vieillesse, mais à ralentir sa marche, et à lui conserver les énergies de la jeunesse.

Nous approcherons davantage de ce but lorsque nous serons en état de réaliser une thérapeutique glandulaire associée rationnelle.

C'est le mérite de VORONOFF d'avoir préconisé et réalisé sur une large échelle, avec ses greffes du singe à l'homme, la revitalisation de l'organisme par la greffe des glandes endocrines. Le problème est encore à l'étude, mais il permet déjà de bonnes espérances.

5. — L'OPÉRATION DE STEINACH ET LA LIGATURE DES TROMPES

Les résultats obtenus par Steinach avec la ligature du canal déférent pourraient faire songer à la possibilité d'une thérapeutique opératoire analogue sur l'ovaire.

L'opération de Steinach a donné aux divers chirurgiens et expérimentateurs des résultats divers, et il est très possible que l'interprétation qu'il en a donné ne soit pas exacte. Il ne s'agit pas, à mon avis, d'une action des cellules interstitielles proliférées, mais, au contraire, d'une action de résorption de l'épithélium testiculaire.

En tout cas, les conditions de l'ovaire sont très différentes, et les ligatures des trompes pour d'autres indications n'ont jamais eu comme conséquence des effets de rajeunissement.

J'ai essayé l'opération chez les cobayes pour voir quelles modifications histologiques se produisaient dans l'organe ligaturé. Les examens histologiques exécutés après 3-4 mois ne montrent pas de modifications appréciables, ni correspondantes à celles du testicule. Les follicules subissent leurs processus d'atrésie, de développement, et de maturation. Il y a seulement peut-être une tendance un peu plus accentuée à la dégénérescence kystique. Les deux glandes réagissent donc, comme à la greffe, d'une façon différente. Le testicule voit sa partie germinative détruite, l'ovaire au contraire continue son évolution folliculaire jusqu'à la formation du corps jaune.

Cette profonde différence nous explique l'impossibilité d'obtenir un effet par la ligature des trompes.

6. — TRAITEMENT DE L'OVAIRE PAR LES RAYONS X

Nous avons déjà parlé de l'action des rayons X sur l'ovaire, et nous avons vu que l'action excitante exercée par des doses faibles doit être considérée surtout comme la conséquence d'une résorption des follicules. Cela nous explique pourquoi les essais de STERNACH sur des rates vieilles ont produit des modifications seulement transitoires. S'il s'agissait d'une influence du tissu interstitiel proliféré, le phénomène contraire devrait se produire. Les transformations, au lieu de se manifester rapidement et de diminuer ensuite d'intensité, auraient dû être tardives et à caractère progressif.

Les perfectionnements techniques pourront peut-être changer cela lorsqu'on trouvera une dose très faible, capable de réveiller comme la greffe la potentialité régénérative de l'organe sans le détruire. Pour le moment, il faut s'attendre seulement à des phénomènes transitoires, si l'ovaire contient encore des éléments actifs, avec le résultat final de leur épuisement plus rapide.

Leur nombre n'étant pas modifiable, toute accélération évolutive, avec le résultat d'une augmentation d'activité dans l'unité de temps, est au détriment de la durée de cette action même.

7. — GREFFE DE TESTICULE

La greffe de testicule sur des femmes a été exécutée par VORONOFF dans le but d'utiliser les qualités dynamogènes de la glande masculine.

Tout de même la greffe ovarienne est toujours préférable lorsqu'elle est possible. Mes expériences de greffes homo et hétérosexuelles ont démontré que l'ovaire possède une capacité activante analogue à celle du testicule. La prise est toujours plus facile et probablement plus durable.

CHAPITRE XVI

TECHNIQUE DE LA GREFFE OVARIENNE ET DE LA TRANSPLANTATION

Avant de parler de la technique de la greffe de l'ovaire, un éclaircissement préliminaire est nécessaire.

Plusieurs auteurs emploient indifféremment le terme de greffe et le terme de transplantation, d'autres au contraire font une distinction entre les deux. Selon KNAUER, le mot de *transplantation* doit être réservé aux cas dans lesquels on exécute une suture vasculaire, le terme de greffe aux autres.

L'école française considère au contraire la question, non pas au point de vue chirurgical, mais au point de vue biologique. C'est la pénétration de vaisseaux, primaire ou secondaire, qui distingue la greffe de la transplantation : la greffe, c'est une transplantation qui a réussi ; au contraire, la transplantation est une greffe qui a échoué, car la vie du greffon n'est pas possible sans la présence de vaisseaux.

Malgré tout, le contraire est possible (Chap. V, par. 6) ; et nous avons vu que, même dans les greffons qui se résorbent, la vascularisation peut être exceptionnellement abondante.

Nous préférons pourtant nous rallier à la classification de KNAUER, qui répond mieux à notre but pratique ; et nous appellerons greffe l'implantation libre, vascularisée ou non secondairement, et transplantation, l'implantation avec suture des vaisseaux.

DIVERS TYPES DE GREFFE CHEZ LA FEMME ET TECHNIQUE GÉNÉRALE

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que la greffe chez la femme doit être de préférence auto-plastique « All grafts in human subject must be autoplasic » écrit Bell-Blair.

Mais cette opinion trop absolue n'est pas justifiée, car même

avec les greffes homoplastiques on a obtenu des résultats excellents, quoique d'une façon moins constante.

Une troisième possibilité se présente maintenant à notre étude la greffe para-hétéro-plastique du singe à la femme (VORONOFF). Les résultats obtenus avec la greffe testiculaire et les affinités entre l'homme et le singe nous donnent de bonnes espérances sur la possibilité de résultats positifs.

Les règles générales et le principe sur lequel toute technique rationnelle doit être basée sont les mêmes que nous avons exposés dans la partie expérimentale (chapitre IV). Il faut tout de même remarquer que la difficulté de prise est bien plus grande chez la femme, et que toutes les précautions doivent être prises de façon à déterminer les conditions les plus favorables.

Comme les ovaires des animaux, l'ovaire humain possède une forte capacité régénérative et une résistance notable de ses éléments

Certains auteurs ont obtenu de bonnes prises avec des organes prélevés plusieurs heures avant la greffe ; les résultats d'ovaires conservés longtemps dans la glacière ou dans les liquides physiologiques sont, au contraire, très douteux. Mais les différences somatiques et humorales entre les individus sont bien plus marquées que chez les animaux inférieurs ; et la réceptivité de l'organisme est moindre. Cela donne une signification différente aux rapports d'âge entre le donneur et le receveur, et aux conditions fonctionnelles réciproques. De même les rapports d'affinité entre les deux acquièrent une importance bien plus grande. Il y a là une question très obscure qui constitue le centre du problème. Je veux parler des différences biologiques entre le donneur et le receveur. A côté de différences héréditaires dans la composition et dans la structure protoplasmique, il y en a d'autres, moins stables, qui sont en rapport avec le chimisme de l'organisme et ses conditions endocriniennes.

Lorsque nous parlons d'équilibre endocrinien ou d'équilibre chimique, nous employons un mot abstrait auquel correspondent des conditions très variables ; en réalité il n'y a pas un état fixe d'équilibre, mais il existe autant d'équilibres endocriniens et chimiques que d'états physiologiques.

La composition du sang n'est pas la même à tous les moments de la journée, et présente des différences dans les diverses régions du corps. Chaque cellule subit des modifications cycliques en rapport avec sa fonction, le tonus du système nerveux n'est pas constant. A ces modifications qui constituent dans leur ensemble les

phénomènes de la vie, d'autres se surajoutent, qui sont en rapport avec l'âge, la saison, ou la période physiologique. Les périodes sexuelles que nous avons distinguées dans la vie de la femme déterminent des modifications très importantes dans son état général. L'équilibre organique n'est pas le même à la puberté ou à la ménopause, pendant la grossesse ou à l'état de repos sexuel.

Aux modifications saisonnières, très accentuées chez les animaux, correspondent chez la femme les modifications menstruelles.

Si dans leurs lignes générales ces processus s'accomplissent d'une façon analogue chez toutes les femmes, que de différences individuelles dans leur manifestation !

Aucun organisme n'est parfaitement identique à l'autre. Il existe une spécificité cellulaire, en partie héréditaire, en partie acquise, qui différencie les êtres les plus semblables.

Les phénomènes d'hémolyse, de précipitation, la formation des autolysines, certaines formes d'anaphylaxie nous en donnent la démonstration grossière. Mais combien ces différences sont profondes et intimes ! La physiologie et la pathologie se heurtent à chaque pas contre les différences individuelles. La réaction des individus à la même stimulation n'est pas la même, la sensibilité envers une substance donnée est extrêmement variable. L'injection d'adrénaline ou d'atropine provoquera des réactions différentes chez les divers sujets ; l'introduction d'un sérum ou d'une protéine étrangère quelconque produira chez l'un des troubles énormes, chez l'autre passera presque inaperçue. Et ces différences organiques seront encore plus accentuées lorsque nous passerons du domaine physiologique au domaine pathologique. Toute maladie détermine une modification générale plus ou moins marquée.

Si nous voulons poser le problème de la prise de la greffe dans ces termes logiques, nous ne pouvons pas en faire un simple problème de technique.

Je crois avoir expérimenté dans mes recherches toutes les diverses techniques ; tous les sièges ont été essayés, les méthodes les plus variées ont été employées, et les conditions les plus différentes réalisées. Nos connaissances nous permettent maintenant de réaliser les conditions les meilleures pour la prise du greffon. Par la greffe de petits fragments nous rendons possible la pénétration des vaisseaux sanguins ; par un choix approprié du siège nous favorisons la nutrition du greffon ; par la rapidité, les soins

opératoires et l'asepsie rigoureuse nous conservons au tissu sa vitalité parfaite.

Pour le moment le problème technique pur et simple est épuisé, les petites modifications de détail ne nous permettent pas de faire varier d'une façon sensible le pourcentage de réussites.

Réduire le problème de la prise à un problème de choix du siège n'est plus possible : c'est une question qu'il est nécessaire de laisser de côté, même si elle n'est pas encore parfaitement résolue.

Quoique toutes les conditions théoriques de la réussite soient réalisées, les résultats ne sont pas constants chez les mammifères supérieurs.

Il y a un facteur qui semble échapper à nos possibilités d'investigation, et qui n'est pas une question de siège ou de procédé opératoire ; les échecs sont inévitables, même dans les conditions les meilleures. Deux animaux opérés d'une façon identique réagissent d'une façon opposée, ce n'est donc pas une question de technique.

L'examen histologique des greffons éliminés nous démontre qu'un processus inflammatoire a lieu, et que l'organisme se comporte comme envers un corps étranger.

Le greffon est envahi par les globules blancs et les macrocytes, nous sommes en présence d'une réaction défensive. Ce n'est pas le manque de vascularisation (bien souvent ces greffons sont très richement nourris) ou l'impossibilité de nutrition qui détermine la destruction de la plupart des greffons, ce n'est pas en d'autres termes une insuffisance du siège, mais une réaction spécifique de l'organisme du receveur. Mes expériences sur les cobayes ont démontré que les organes et les tissus les plus divers peuvent fournir des vaisseaux et permettre la vie de l'ovaire greffé, et, même pour les autres animaux, il y a seulement des différences de degré dans l'excellence du siège. La cause des échecs ne doit donc pas être cherchée localement, mais dans des conditions générales.

Il faut étudier cette spécificité organique dont nous venons de parler.

La solution du problème de la prise est à mon avis surtout un problème de spécificité cellulaire et d'équilibre physiologique.

Ce sont les conditions de réceptivité qu'il faut chercher à influencer : elles sont très variables, comme nous venons de le voir. L'organisme n'est pas également récepteur dans les différentes

périodes physiologiques. Ses qualités varient parallèlement à ses variations hormoniques et chimiques.

Les conditions de l'ovaire à greffer doivent être de même prises en considération, surtout dans leur rapport avec les conditions de l'hôte. Les expériences sur les cobayes ne peuvent pas être généralisées et des recherches sur d'autres espèces plus élevées s'imposent. Une foule de problèmes se présentent. L'adaptation ovario-somatique est-elle aussi un fait constant chez les animaux supérieurs ? L'identité de l'état fonctionnel de l'ovaire et de l'hôte est-elle une condition indispensable de réussite ?

La présence du greffon produit-elle une réaction immunitaire avec formation d'anticorps ?

Le substratum somatique même peut-il être influencé, ou pouvons-nous agir seulement transitoirement sur des conditions contingentes ? Tous les problèmes que nous avons abordés pour les cobayes doivent être étudiés pour l'homme ; mais auparavant il est nécessaire d'examiner d'autres questions collatérales dont, à mon avis, les plus importantes sont les suivantes :

1° Etude des interrelations de l'ovaire et de ses rapports d'interdépendance avec les autres glandes endocrines ;

2° Etude de différences somatiques et humorales entre les divers individus de la même espèce et d'espèces diverses, et recherche de moyens qui peuvent influencer ou modifier ces différences ;

3° Etude des rapports entre les modifications histologiques de l'ovaire, soit en elles-mêmes, soit en relation avec l'état physiologique de l'hôte et son aptitude à la prise ;

4° Etude de modifications produites chez l'hôte par un greffon qui se détruit.

Dans la résolution de ces grands problèmes est la résolution du problème de la prise ; tous les détails opératoires ne sont que des aspects accessoires de la question.

Notre tort a été d'avoir considéré jusqu'ici le problème de la prise comme un problème local, alors qu'il s'agit d'un problème biologique des plus complexes qui suppose l'étude des phénomènes les plus intimes de l'activité organique.

Ce que nous venons de dire précise mieux l'importance de la greffe ovarienne dans la thérapeutique humaine : elle aura certainement une portée immense dans l'avenir, comme toutes les greffes de glandes endocrines, mais pour le moment sa valeur est limitée à cause de l'inconstance des résultats.

Le problème technique reste encore le problème fondamental, c'est pourquoi nous nous sommes étendus longuement sur lui

dans la partie expérimentale, et nous en traiterons encore amplement dans les paragraphes suivants. Malgré les échecs nombreux, malgré l'inconstance des résultats, la thérapeutique ovarienne a été largement appliquée, et a donné des résultats très brillants. Il y a des cas dans lesquels elle est obligatoire, nous indiquerons les règles les plus sûres pour obtenir sa réussite.

Si c'est seulement d'une action générale modifiant le substratum somatique du receveur que nous devons attendre la résolution complète du problème technique, il n'en est pas moins vrai que les règles opératoires jouent aussi un rôle important.

Elles peuvent être résumées en peu de mots : rapidité d'opération et asepsie rigoureuse, siège bien vascularisé et protégé pour empêcher une élimination du greffon ou une infection secondaire, fragmentation de l'ovaire de façon à offrir une large surface avec une petite épaisseur, placement en une région permettant le libre développement du tissu implanté, sans compression, et permettant la rapide formation d'adhérences ; hémostase parfaite.

Etant donnée la composition spéciale de l'ovaire humain, il est préférable de se servir surtout de la partie corticale. Les expériences sur les animaux nous ont démontré que la partie active est surtout la partie folliculaire. D'autant plus la réserve des follicules est grande, d'autant plus longue sera la vie du tissu implanté. Or, dans l'ovaire de femme et dans l'ovaire de singe, la partie médullaire a un développement bien plus important que chez les cobayes. La greffe de la seule substance médullaire aurait une bien petite valeur endocrinienne.

Pendant l'opération, il faut toujours éviter les manœuvres inutiles, la fixation du greffon doit être faite avec des aiguilles intestinales minces et du catgut très fin (00 ou 000).

GREFFE AUTO ET HOMO-PLASTIQUE

Comme nous l'avons vu, lorsque c'est possible, la greffe auto-plastique doit être exécutée. Sinon on aura recours à l'homoplastique ; le choix du donneur est très important.

Il est nécessaire de prendre une femme jeune ne présentant pas de lésions organiques générales capables de léser la vitalité de l'ovaire ou dangereuses pour l'hôte. Toutes les suppurations dans le voisinage immédiat de la glande féminine constituent une contre-indication à son emploi pour l'implantation. Avant l'opération, les réactions de Wassermann et de Sachs-Georgi

seront exécutées, et un examen objectif soigneux sera fait pour s'assurer de la fonctionnalité parfaite des ovaires qui doivent servir à la greffe. L'aménorrhée, la dysménorrhée, l'hypoplasie génitale et tous les symptômes d'insuffisance ovarienne seront autant de raisons contraires, de même que tous les syndromes endocriniens.

Les tumeurs bénignes des organes génitaux ne sont pas des causes absolument empêchantes, ni même les tumeurs malignes en des régions éloignées. Mais les conditions idéales, c'est le prélèvement d'un fragment d'ovaire sur une femme saine pendant une intervention pour toute autre cause.

Le prélèvement des organes d'un cadavre peut être essayé, après s'être assuré que la cause de la mort ne constitue pas une contre-indication. Il y a tout de même le risque d'une infection générale incontrôlable (syphilis, tuberculose), et il est difficile de s'assurer si les ovaires sont en bon état fonctionnel. Le cas le plus favorable est la mort par accident d'une jeune femme.

L'emploi d'ovaires herniés ou ectopiques doit être très prudent, à cause des altérations consécutives au déplacement de l'organe, et qui peuvent être étendues au point de le rendre inactif (sclérose).

Une hystérectomie exécutée plusieurs années auparavant pourra de même avoir déterminé des lésions qui rendent plus difficile la prise du greffon et plus éphémère l'action de sécrétion interne.

Quant à l'âge, il est prudent de n'employer jamais les ovaires d'une femme qui dépasse la 35^e année, et il est toujours mieux de se tenir au-dessous de cette limite.

Je crois encore que, lorsque c'est possible, il est mieux de greffer un ovaire qui se trouve dans le même état fonctionnel que la receveuse. Par exemple dans un cas de dysménorrhée, si la greffe est exécutée pendant une période intermenstruelle, il faut choisir une donneuse qui se trouve également dans la période intermenstruelle. Naturellement, c'est une règle de prudence qui n'est pas indispensable.

La greffe d'ovaire de jeune fillette ou d'ovaire embryonnaire est-elle à conseiller ?

A mon avis, non, en général si le receveur est adulte. Les différences d'âge entre le donneur et le receveur semblent jouer un rôle important ; et il n'est pas dit que chez la femme l'ovaire subisse une adaptation aussi complète et aussi rapide que chez les animaux inférieurs.

Pour les greffes sur les adultes, il est plus prudent de se servir d'ovaires mûrs. La plus grande facilité à la prise des ovaires jeunes et embryonnaires est, à mon avis, encore à démontrer.

Lorsqu'on a un matériel abondant et qu'on peut choisir la donneuse, il faut prendre celle qui présente les affinités les plus grandes avec la receveuse.

Nous ne possédons pour le moment que des réactions très imparfaites, mais il est toujours prudent de recourir à elles. Malheureusement, toutes ne sont pas également commodes et simples pour un usage courant. En attendant d'avoir une classification par types endocriniens et un moyen de reconnaissance de chacun de ces types différents, nous aurons recours à l'épreuve sérologique la plus simple ; à la détermination du groupe sanguin telle qu'elle est faite avant la transfusion du sang.

Technique de la détermination du groupement sanguin du donneur et du receveur (1)

Les phénomènes hémolytiques qui se produisent lorsqu'on injecte le sang d'un animal dans la circulation d'une espèce différente sont connus depuis longtemps ; un phénomène analogue peut avoir lieu, quoique d'une façon inconstante, entre les individus de la même espèce. L'étude du phénomène a conduit à la découverte des groupements sanguins. SANDSTERRIER, en 1901, démontra d'abord la présence d'hémolysines et d'iso-hémolysines dans le sang humain, et distingua trois groupes ; ensuite JANKY détermina l'existence d'un quatrième groupement, ce qui fut confirmé par Moss. Celui-ci démontra que l'hémolyse est précédée toujours d'une coagulation, et divisa les groupements selon leurs réactions d'après le tableau suivant, dans lequel le 0 indique l'absence d'agglutination, et le signe + l'agglutination.

GLOBULES ROUGES DES GROUPES	SÉRUMS DES GROUPES			
	I	II	III	IV
I	0	+	+	+
II	0	0	+	+
III	0	+	0	+
IV	0	0	0	0

(1) Pour tous détails, je renvoie à BÉCART et PAUCHET : La transfusion du sang. Le docteur BÉCART a proposé une instrumentation très simple, qui est construite par les laboratoires Bruneau et C^o, de Paris.

En Italie, l'Istituto Sieroterapico Milanese fournit le nécessaire pour la détermination.

De son examen il résulte donc :

1° Que le sérum et les globules d'un même groupe ne produisent pas d'agglutination ;

2° Que le sérum du groupe II est inactif sur les globules rouges de tous les groupes (récepteur universel) ;

3° Que les globules rouges du groupe IV ne sont agglutinés par aucun sérum (donneur universel).

Sur la base de ces résultats BETH-VINCENT a établi sa réaction pour déterminer le groupement sanguin.

Sur deux lames on dépose une goutte du sérum II et du sérum III, et on fait tomber sur l'une et sur l'autre une goutte de sang du sujet à examiner, prélevée par piqûre au doigt.

La réaction, lorsqu'elle se produit, est très nette et très rapide. S'il n'y a pas de réaction, la goutte reste homogène et garde sa coloration ; si l'agglutination a lieu, les globules rouges s'accroissent et forment de petits amas flottant sur le sérum complètement éclairci.

L'interprétation des résultats est très simple :

1° Si le sang examiné est agglutiné par les sérums II et III, il appartient au groupe I ;

2° Si le sang examiné est agglutiné par le seul sérum II, il appartient au groupe III ;

3° Si au contraire il est agglutiné par le seul sérum III, il appartient au groupe II ;

4° Si aucun des deux sérums ne s'agglutine, il appartient au groupe IV.

L'examen du récepteur et du donneur nous démontrera les identités ou les différences sanguines.

Quelle est la valeur de cette réaction ? Elle est *certainement très relative*, et nous ne pouvons apprécier la juste signification de ces différences. D'après BÉCART, les variétés du groupe existent dès la naissance, et même les plus proches parents (le fils et la mère) peuvent présenter une réaction différente.

Quoi qu'il en soit, elle nous révèle une différence biologique des propriétés du sang, bien plus rapidement et plus facilement qu'on ne peut le faire avec la détermination de l'hémolyse. Nos moyens sont encore si pauvres, nos connaissances encore si incertaines, qu'aucune aide ne doit être refusée.

En présence de plusieurs donneuses, nous choisirons celle qui appartient au même groupement sanguin que la receveuse.

Enlèvement des ovaires et préparation du greffon

Le prélèvement des ovaires de la donneuse sera fait par voie laparotomique ou par voie vaginale, selon l'indication pour laquelle on est intervenu.

Toujours, lorsque c'est possible, l'opération sera exécutée simultanément par deux chirurgiens, de façon à obtenir la plus grande rapidité possible.

Si cette simultanéité d'opération n'est pas possible, les ovaires à greffer seront conservés dans une poche sous-cutanée de la donneuse même, ou si la seconde intervention doit être encore longtemps retardée, dans du sérum physiologique tenu à 37°.

La méthode de la conservation à la glacière ne paraît pas rationnelle.

Le prélèvement de l'ovaire ne demande pas de précautions spéciales, il doit être naturellement exécuté avec la plus rigoureuse asepsie.

DUDLEY PALMER enlève l'ovaire par deux coups de ciseaux en V : le premier pour le délivrer de ses adhérences avec la trompe, le second pour le séparer de son pédicule.

FRANKLIN-MARTIN prend l'ovaire avec un lambeau du ligament large. MORRIS emploie l'angiotribe de Tuffier, qui, selon lui, garantit mieux l'enlèvement complet. CRAMER serre le pédicule avec une pince à long mors et sectionne. DELAGÉNIÈRE n'exécute pas une greffe véritable ; il laisse l'ovaire attaché à son méso et à son pédicule, et le transporte dans la trompe.

L'ovaire une fois enlevé, on sectionne un fragment de sa surface, de façon à utiliser surtout la substance corticale. Un ovaire normal pourra être divisé en trois lamelles parallèles, dont la première et la troisième, plus riches en corticale, seront utilisées de préférence.

Les coupes exécutées selon le grand axe de l'organe sont plus avantageuses à cause de la meilleure utilisation de la substance corticale.

Elles sont donc préférables à la division en tranches analogues à celles du testicule selon la méthode VORONOFF.

De même, à la différence de l'organe masculin, aucune irritation ne doit être produite à la surface de la glande. L'albuginée ovarienne est assez mince pour permettre la pénétration des vaisseaux, et les adhérences auront lieu très rapidement même sans irritation. Les scarifications ont comme conséquence, non seulement la destruction de l'épithélium germinatif (ce qui n'aurait

pas grande importance, car il est destiné à se détruire), mais endommagent aussi les follicules primordiaux et les éléments de la

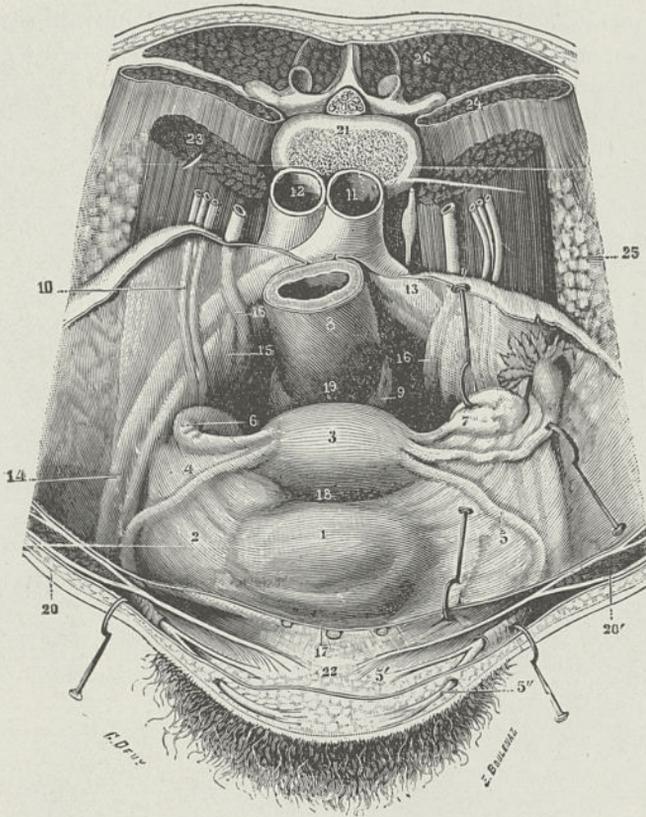


Fig. 166. — Organes intra-pelviens de la femme, vus du détroit supérieur (d'après TESTUT).

1, vessie. — 2, fossettes paravésicales. — 3, fond de l'utérus. — 4, ligament large. — 5, ligament rond. — 6, trompe droite. — 7, ovaire gauche. — 8, côlon ilio-pelvien. — 9, ligaments utéro-sacrés. — 10, vaisseaux utéro-ovariens. — 11, aorte. — 12, veine cave inférieure. — 13, vaisseaux iliaques primitifs. — 14, vaisseaux iliaques externes. — 15, vaisseaux iliaques internes. — 16, urètre. — 17, péritoine. — 18, cul-de-sac vésico-utérin. — 19, cul-de-sac de Douglas. — 20, paroi abdominale. — 20', petit oblique. — 21, quatrième vertèbre lombaire. — 22, pubis. — 23, psoas. — 24, carré des lombes. — 25, tissu cellulo-adipeux sous-péritonéal. — 26, masse sacro-lombaire.

corticale, déterminant un traumatisme grave pour la vitalité du greffon.

Aperçu anatomique général

L'importance de la fonction génitale chez la femme se révèle par la disposition même de ses organes et par l'anatomie de ses parties génitales (fig. 166). Nous ne saurions mieux exprimer la différence, à ce point de vue, entre l'homme et la femme, que par la description de PORAK : « Chez l'homme, l'appareil génital est

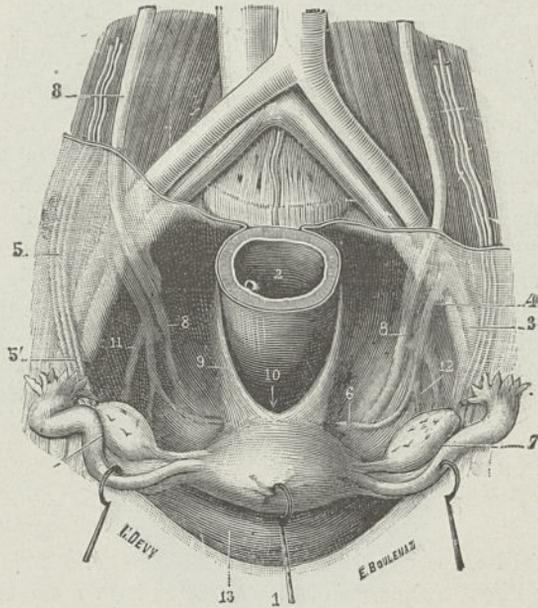


Fig. 167. — Replis de Douglas chez la femme (d'après TESTUT).

1, utérus érigné en avant. — 2, gros intestin en place. — 3, vaisseaux iliaques externes. — 4, vaisseaux iliaques internes. — 5, vaisseaux utéro-ovariens. — 6, artère utérine. — 7, ovaire et trompe. — 8, uretère. — 9, replis de Douglas. — 10, cul-de-sac de Douglas. — 11, artère obturatrice. — 12, artère vésico-vaginale. — 13, vessie.

réduit d'importance et en grande partie repoussé en dehors du bassin ; chez la femme, l'appareil génital envahit le bassin ; l'utérus et les trompes soulèvent les tissus sous-péritonéaux et commandent l'architecture de la région pelvienne. Le ligament large, principale formation péritonéale de la femme, repose sur une base solide, la gaine cache-vaisseaux. Ses régions génitales sont si riches en artères, en veines, en lymphatiques, en filets

nerveux, qu'il est facile de comprendre le rôle physiologique auquel ces dispositions anatomiques servent de support. »

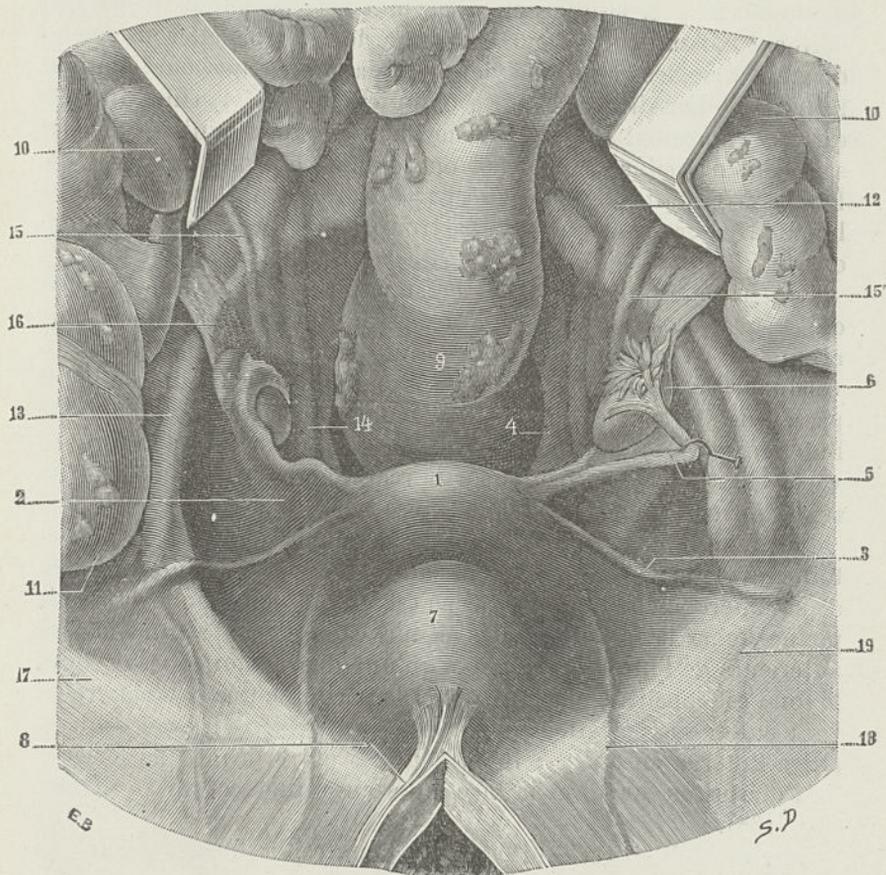


Fig. 168. — Cavité pelvienne de la femme vue d'en haut (d'après TESTUT et JACOB)

1, utérus. — 2, ligament large. — 3, ligament rond. — 4, ligaments utéro-sacrés. — 5, trompe de Fallope. — 6, ovaire. — 7, vessie. — 8, ouraque. — 9, rectum. — 10, 10, masse intestinale. — 11, cæcum. — 12, vaisseaux iliaques primitifs. — 13, vaisseaux iliaques externes. — 14, vaisseaux iliaques internes. — 15, 15', uretères. — 16, vaisseaux utéro-ovariens. — 17, paroi abdominale antérieure, incisée sur la ligne médiane et rabattue en avant. — 18, cordon fibreux de l'artère ombilicale. — 19, vaisseaux épigastriques.

Lorsqu'on examine l'excavation pelvienne d'une femme placée dans la position classique pour les interventions sur l'utérus et

les annexes (Trendelenburg à 45 degrés à peu près), on aperçoit d'abord l'utérus à grand axe transversal, qui se continue par les ligaments larges, lesquels en se portant vers les parois du bassin, donnent naissance vers leur bord supérieur à trois ailerons qui se dirigent vers les parois pelviennes. L'aileron supérieur contient la trompe, l'antérieur se porte obliquement vers l'orifice interne du canal inguinal et renferme le ligament rond, qui forme une saillie bien visible, surtout si on soulève le fond de l'utérus. L'aileron postérieur est occupé par l'ovaire, uni à l'utérus par le ligament utéro-ovarien et à la trompe par le ligament tubo-ovarien.

Le péritoine qui tapisse la face supérieure de la vessie se réfléchit sur la face antérieure de l'utérus au niveau de l'isthme ; plus rarement, et surtout chez les multipares, il descend jusqu'au voisinage ou même au contact de la paroi antérieure du vagin. Il passe ensuite sur le fond et descend sur la face postérieure de l'utérus, et sur 2 cm. environ, le long de la face postérieure du vagin. Il se réfléchit ensuite sur le rectum en recouvrant les deux replis formés par les ligaments utéro-sacrés.

Par suite de la disposition que nous venons de décrire, le péritoine forme deux cul-de-sacs. Le cul-de-sac vésico utérin et le cul-de-sac utéro rectal. Le premier n'est bien visible que la vessie pleine ; chez la femme sondée, il n'existe en réalité entre la face antérieure de l'utérus et le pubis qu'une dépression concave, dont le fond est constitué par la vessie et le péritoine qui la recouvre.

Le cul-de-sac postérieur ou de Douglas est bien visible lorsqu'on attire l'utérus en avant ; il est compris entre la face postérieure de l'utérus en avant et la face antérieure du rectum en arrière (fig. 167).

Sur les côtés, il est limité par les deux replis formés au niveau des ligaments utéro-sacrés.

Les adhérences de l'utérus avec la vessie sont très faibles, et les deux organes peuvent être facilement séparés l'un de l'autre ; entre les deux se trouve un tissu cellulaire assez lâche.

En avant de la vessie, il y a un autre espace, l'espace prévésical ou de Retzius, rempli par du tissu graisseux.

Différents sièges de greffe

Le choix du siège correspond non seulement à des nécessités techniques, mais il est variable selon l'indication opératoire et selon les conditions de la femme qui doit être opérée. D'après la

position dans laquelle nous plaçons le greffon, nous faisons varier la gravité de l'intervention, et nous rendons possible l'utilisation de l'ovaire seulement comme glande endocrine, ou, en même temps, comme glande germinale.

C'est donc au chirurgien d'apprécier l'indication de l'un ou l'autre procédé. Nous donnerons d'abord les différentes méthodes, puis nous toucherons à leur valeur et à leurs indications les plus importantes.

Suivant la classification de KERMARREC avec quelques modifications, je diviserai par commodité d'exposition les greffes en groupes suivants (fig. 168) :

1. Greffe dans les organes génitaux
 - intra-utérine.
 - intra-ovarienne.
 - intra-salpingienne.
2. Greffe au voisinage des organes génitaux :
 - a) *intrapéritonéales*
 - dans le ligament large.
 - sur l'utérus.
 - sur le pavillon des trompes.
 - dans la cavité de Douglas.
 - dans la cavité rétro-vésicale.
 - à la surface de l'ovaire.
 - b) *extrapéritonéales*
 - dans l'espace de Retzius.
 - rétro-utérine.
 - intrapelviennne.
3. Greffes éloignées :
 - sous-cutanées,
 - intramusculaires,
 - sous-péritonéales.

En des sièges spéciaux

 - rétromammaires.
 - dans les grandes lèvres.
 - sous les aisselles.
 - épiphyse tibiale.

1° — Greffe dans les organes génitaux

a) *Greffe intra-utérine.* — C'est la méthode employée à préférence par DUDLEY, ROBINEAU, PETIT, etc... L'ovaire est placé et suturé, soit dans une plaie de la paroi musculaire, au-dessous de la muqueuse, soit à l'intérieur de la cavité même.

Avec cette méthode une grossesse est rendue possible.

Dans un cas, TUFFIER a dû exécuter une hystérectomie à cause de la douleur provoquée par la présence de l'organe saillant dans la cavité utérine au-dessous de l'orifice tubaire.

b) *Greffe intra-ovarienne et à la surface de l'ovaire.* — Les bons résultats que j'ai obtenus sur les animaux avec ces méthodes me portent à les préconiser, de même pour la greffe humaine (1). L'une et l'autre peuvent être exécutées simultanément sur les deux ovaires.

Le choix de la glande sexuelle féminine comme siège de greffe correspond aux règles générales que nous avons indiquées. Il s'agit d'un siège très vascularisé dans lequel les greffons ne sont soumis à aucune compression, et qui permet, dans le cas d'une prise, une utilisation du greffon non seulement comme glande endocrine, mais aussi pour la fonction génératrice. L'ovulation peut s'accomplir normalement, les ovules peuvent être expulsés à travers les voies génitales, de façon à rendre possible une fécondation et une grossesse.

D'ailleurs c'est une règle générale d'exécuter la greffe, lorsque c'est possible, dans le siège occupé par l'organe normal. Tout nous porte à supposer que la place qu'il occupe chez l'individu normal est celle qui réalise les conditions les meilleures pour son développement et son fonctionnement.

Indications. — La technique que je propose a des indications spéciales et ne peut pas toujours être employée.

Une contre-indication d'ordre général est constituée par tous les processus infectieux des ovaires mêmes et des régions environnantes, d'où les microbes peuvent gagner les greffons. De même l'existence de tumeur ovarique ne permet pas l'exécution de cette technique ; d'autres causes d'ordre différent pourront encore rendre impossible la greffe intra-ovarienne ou la greffe à la surface de

(1) Cette technique a été récemment employée avec des bons résultats par BRUGNATELLI et LAVIS BEY. (V. Chap. XI).

l'organe ; par exemple : des adhérences, des altérations, soit de l'ovaire, soit des organes environnants, provoquant de grosses difficultés opératoires.

Je rappelle néanmoins que la présence de petits kystes, avec transformation fibreuse partielle, ne constitue pas forcément une contre-indication.

Nous avons déjà vu que la présence d'ovaires en de bonnes conditions fonctionnelles empêche la prise du greffon : si on laisse donc en place un ovaire ou des fragments physiologiquement suffisants, toute greffe est inutile. Dans la plupart des cas, l'indication à la greffe est en effet la castration.

Notre méthode sera au contraire avantageusement employée dans tous les cas où les ovaires, tout en étant présents, sont insuffisants.

L'hypoplasie ovarienne et l'infantilisme en sont les indications les plus nettes, de même que la ménopause précoce spontanée, et les autres troubles qui nécessitent une opération de « revitalisation ».

La greffe intra-ovarique et à la surface des ovaires a surtout pour but de rendre de nouveau fonctionnels les ovaires de l'hôte ; mais si ceux-ci se trouvent en des conditions telles qu'une régénération anatomique est impossible, le greffon est en condition favorable pour sa prise.

Si nous nous trouvons en présence d'ovaires complètement scléreux et dégénérés, anémiques et avasculaires, qui semblent être un mauvais lit de greffe, il est prudent d'exécuter une greffe en d'autres sièges, mais une greffe intra-ovarique simultanée peut être toujours essayée. Un jugement de potentialités de l'ovaire est toujours difficile à faire d'après un simple examen macroscopique ; et nous ne sommes pas encore en état de décider quelle est la part qui revient à la stimulation locale exercée par la greffe dans les phénomènes régénératifs que j'ai décrits dans les ovaires des vieilles chiennes greffées.

Peut-on essayer par cette méthode la greffe du singe à la femme ? N'aurait-on pas à craindre la fécondation des ovules provenant de l'ovaire de singe ? Et quelles en seraient les conséquences ? Nous avons bien des raisons pour douter de la possibilité d'un fait semblable. Tout de même, il est préférable de procéder avec précaution dans tous les cas pour lesquels nous pensons à la possibilité d'une reprise de la fonction sexuelle avec ovulation du greffon simiesque et pénétration de l'ovule dans les voies génitales.

Une opération stérilisante sur les trompes s'impose. C'est, nous le répétons encore, une règle de prudence ; à notre avis, la possibilité d'une fécondation est à exclure, même avec un greffon parfaitement fonctionnel et une ovulation normale.

Quelques données anatomiques. — Presque complètement libres dans la cavité péritonéale, les ovaires de la femme sont reliés par le méso-ovarium aux ligaments larges, à la trompe et à

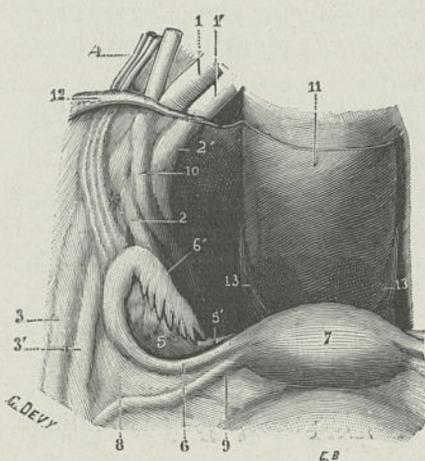


Fig. 169. — Ovaire droit *in situ* (d'après TESTUT).

1, 1', vaisseaux iliaques primitifs. — 2, 2', vaisseaux iliaques internes. — 3, 3', vaisseaux iliaques externes. — 4, vaisseaux utéro-ovariens. — 5, ovaire. — 5', ligament utéro-ovarien. — 6, trompe, avec 6' son pavillon. — 7, utérus. — 8, ligament large — 9, ligament rond. — 10, uretère. — 11, colon ilio-pelvien. — 12, péritoine. — 13, repli de Douglas.

l'utérus par les ligaments tubo et utéro-ovariques ; deux autres ligaments, le lombo-ovarien et l'appendiculo-ovarien complètent leur système fixateur. Ils se présentent sous forme de deux petits corps allongés et aplatis de 3, 5 cm. de hauteur, 2 de largeur et 1 d'épaisseur, allongés verticalement chez la nullipare, à grand axe oblique en bas et en dehors chez le multipare (fig. 169).

Chez la première, l'ovaire remplit la fossette ovarique. Celle-ci se trouve sur la paroi latérale de la cavité pelvienne et est limitée en bas et en avant par le ligament large, en haut par les vaisseaux iliaques externes, en arrière par les vaisseaux hypogastriques et l'uretère, les nerfs et les

vaisseaux obturateurs. La face externe, convexe, de l'ovaire prend contact avec eux à travers le péritoine.

Chez la multipare, l'ovaire est abaissé légèrement tourné, de façon que la face externe, devenue inféro-externe, repose sur une autre fossette placée au-dessous de la précédente, la fossette de Claudius. Un repli péritonéal soulevé par l'uretère la limite en avant, en arrière elle est formée par la paroi postérieure du bassin, et en bas et en dedans par le repli utéro-sacré. La face interne est

recouverte par le pavillon de la trompe, qui se replie sur elle avec le mésosalpinx.

Le bord antérieur, rectiligne, donne attache au méso-ovarium, l'ampoule tubaire suit son contour.

Il présente en son milieu le hile, au niveau duquel le péritoine s'arrête brusquement pour se continuer avec l'épithélium ovarien. C'est le bord vasculaire par excellence.

Le bord postérieur est plus épais, et présente les rapports que nous avons déjà signalés, différents chez la nullipare et la multipare.

L'extrémité supérieure, chez la nullipare, n'arrive pas à occuper complètement la partie supérieure de la fossette ovarique : entre elle et les vaisseaux iliaques, il existe une petite place vide. Il est recouvert par la trompe et le péritoine, et donne attache aux ligaments tubo-ovarien et lombo-ovarien.

Le ligament utéro-ovarien part de l'extrémité inférieure. L'ovaire est un organe très vascularisé. L'artère ovarienne, suivant le ligament lombo-ovarien, descend le long de l'utérus et s'anastomose avec l'artère utérine, après avoir donné la tubaire externe qui fournit quelques rameaux ovariens, et avoir fourni des branches importantes au hile. D'autres rameaux se détachent après l'anostome.

Les veines forment des plexus importants, surtout au hile. Elles se déversent dans les veines ovariennes et utérines. Les nerfs sont représentés par le plexus ovarien, qui accompagne l'artère ovarienne.

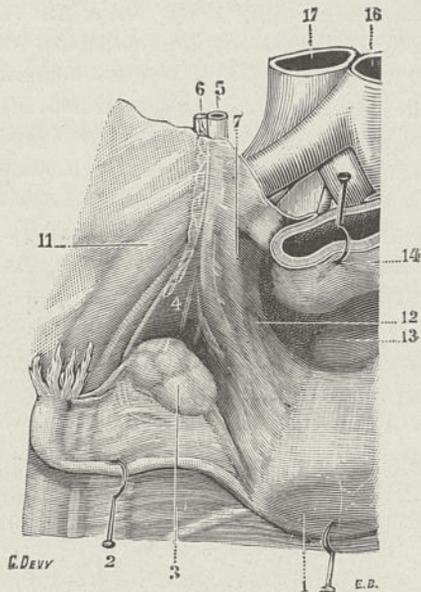


Fig. 170. — Fossette ovarienne droite, vue antéro-supérieure; la trompe et l'ovaire ont été repliés en avant (d'après HARTMANN et FREDET).

1, utérus. — 2, trompe. — 3, ovaire. — 4, fossette ovarienne. — 5, urètre. — 6, vaisseaux utéro-ovariens. — 7, artère hypogastrique. — 8, artère utérine. — 9, artère obturatrice. — 10, nerf obturateur. — 11, artère iliaque externe. — 12, repli de Douglas. — 13, cul-de-sac de Douglas. — 14, rectum. — 15, péritoine pariétal. — 16, aorte. — 17, veine cave inférieure.

Les lymphatiques se jettent dans les ganglions latéro-aortiques.

Technique de la greffe intra-ovarique et à la surface de l'ovaire. — Les ovaires doivent être atteints par voie laparotomique. Une fois arrivée sur l'ovaire, on met en évidence sa face supérieure (fig. 170). Avec un bistouri on pratique une petite plaie à l'intérieur de laquelle on introduit un petit fragment de l'ovaire à greffer, qui sera fixé par un ou deux points de suture avec des aiguilles et du catgut très fins.

Les points ne doivent pas être trop serrés, devant seulement remplir le but de le tenir en place.

Le greffon doit être petit, il devra être introduit complètement si possible, mais sa saillie à travers la plaie n'offre aucun inconvénient.

Pour mieux le placer, on peut faire un petit canal dans le parenchyme ovarien, en faisant tout de même attention de ne pas pénétrer trop profondément jusqu'à la médullaire pour ne pas provoquer une hémorragie forte.

Pour fixer le greffon, il est mieux de passer d'abord un fil armé d'une aiguille au fond de la plaie, et d'introduire seulement ensuite le tissu à implanter.

L'ovaire ne sera pas recouvert par le péritoine.

Pour la greffe à la surface de l'ovaire on emploie un fragment ovarien de dimension plus grande ; il est bien de provoquer une irritation légère avec la pointe de l'aiguille sur la surface de l'ovaire porte-greffon, et de fixer le greffon par deux points à ses extrémités. S'ils ne sont pas suffisants, on y ajoutera deux autres sur les côtés.

Le greffon, bien étalé, doit être placé avec sa surface cruentée en contact direct avec l'ovaire de la receveuse.

Si, sur les ovaires de la receveuse, il y a des petits kystes, on les ponctionnera d'abord.

c) *Greffe intrasalpangienne.* — La greffe à l'intérieur des trompes a été exécutée par GERSUNG. DELAGÉNIÈRE transporte au contraire l'ovaire dans la trompe sans le séparer de son pédicule.

2° — Greffe au voisinage des organes génitaux

La greffe péritonéale et sur les ligaments larges a été exécutée par plusieurs auteurs.

MORRIS conseille de greffer le plus près possible de la place

normale des ovaires. TUFFIER implante l'ovaire au voisinage du moignon tubaire ou au niveau de la résection utérine.

La méthode de MORRIS consiste à faire une poche dans le ligament large et à fixer au-dessus de lui l'ovaire, de façon que la surface non cruentée soit libre dans le péritoine.

Une ovulation avec fécondation est par conséquent possible.

D'autres auteurs préfèrent envelopper complètement l'ovaire dans le péritoine. Mais la première méthode semble préférable.

Toutes les parties du péritoine ont été choisies. En général, si c'est possible, on essaie de faire la greffe dans la fosse ovarienne ou dans son voisinage : mais toutes les autres régions péritonéales sont également utilisables, notamment le cul-de-sac de Douglas.

Plusieurs auteurs préfèrent au contraire un siège extra-péritonéal ; aucune règle spéciale n'existe ni pour la greffe intra-pelvienne, ni pour la greffe intra-utérine.

TUFFIER a même exécuté la greffe à travers la paroi utérine, de façon à faire arriver l'ovaire dans la cavité de l'utérus.

MAUCLAIRE préfère la greffe intra-épiploïque.

Greffe rétrorénale. — Le siège que THOREK propose pour la greffe testiculaire peut être utilement essayé pour l'ovaire.

Voilà sa technique de greffe testiculaire :

Anesthésie à la scopolamine-morphine, puis à l'éther.

Position lombaire comme pour une intervention quelconque sur le rein. On fait une incision de 7 cm. environ, ou plus si le malade est obèse ; les plans musculaires et aponévrotiques sont disséqués jusqu'à la capsule de Gérota et la couche graisseuse périrénale. Le greffon est placé libre, sans suture, dans l'espace rétrorénal, de façon qu'il ne soit pas soumis à la compression. Trois ou quatre points de suture seront suffisants pour fermer les muscles et les aponévroses.

Comme je l'ai déjà remarqué, il est mieux, pour l'ovaire, de ne pas léser sa surface, ni au bistouri, ni au thermo-cautère.

Méthode de VORONOFF. — VORONOFF a étudié une technique simple et non dangereuse, applicable surtout pour la greffe dans un but de rajeunissement. Il considère justement qu'en l'absence d'autres indications précises, essayer une laparotomie sur une femme âgée pour la rajeunir, est une « entreprise quelque peu téméraire », et il a cherché à atteindre le même résultat avec une intervention plus bénigne.

Il a choisi comme lieu de greffe la région du ligament rond près de ses insertions dans les grandes lèvres (fig. 171).

On fait une incision sur leur partie supérieure s'étendant de quelques centimètres au-dessus de la symphyse pubienne, à côté du Mons Vénérís. Après la peau et la couche grasseuse, souvent

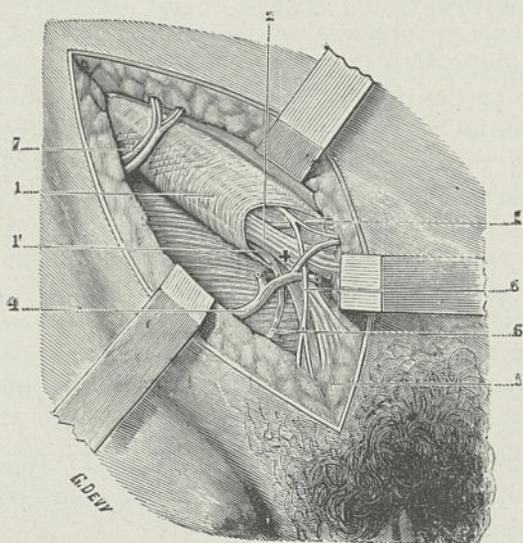


Fig. 171. — Ligament rond à sa sortie du canal inguinal (TESTUT, d'après VALDEYER).

1, canal inguinal, avec 1' son orifice externe. — 2, ligament rond. — 3, tissu cellulo-adipeux du mont de Vénus. — 4, veine honteuse externe. — 5, autre veine passant par le canal inguinal. — 6, 6', rameaux des nerfs abdomino-génitaux et génito-crural. — 7, artères et veines sous-cutanées abdominales.

La petite croix (+) placée sur le ligament rond indique le point où se trouve l'épine du pubis.

très épaisse, on arrive au niveau des fibres terminales du ligament rond.

Après une vive irritation de la région par scarification, à fin de provoquer une forte hyperhémie et une néo-vascularisation abondante, on place le greffon au fond de l'incision en le fixant par des points de catgut. Deux morceaux d'ovaires peuvent être mis l'un près de l'autre, mais de façon qu'ils ne se touchent pas.

Avec cette méthode il a obtenu les résultats favorables que nous venons de rappeler.

3° — Greffes éloignées

Les greffes sous-cutanées et les greffes intramusculaires ont été pratiquées en grand nombre. Les endroits les plus choisis ont été la région abdominale, le muscle droit antérieur et le muscle de la cuisse. Au point de vue esthétique, il est mieux de faire la greffe dans le tissu rétro-mammaire.

Ces sièges se sont montrés favorables à la prise, mais ils ont donné des mécomptes, car le greffon devient facilement douloureux au moment des règles ; il augmente alors considérablement de volume, et distend les tissus environnants.

Le tissu sous-péritonéal est donc préférable (TUFFIER).

La technique est très simple.

On fait une petite incision sur la paroi antérieure de l'abdomen, intéressant la peau et les muscles jusqu'au tissu sous-péritonéal ; on forme une petite loge, et on place un morceau d'ovaire prélevé selon les règles indiquées.

Après s'être assuré d'une hémostase parfaite, on ferme par deux ou trois points.

Le greffon n'a pas besoin d'être fixé.

On n'insistera jamais assez sur la nécessité de ne pas provoquer hémorragie.

Le caillot, sanguin, en s'organisant favorise la sclérose du greffon. J'ai étudié histologiquement des fragments d'ovaires placés dans une poche sous-cutanée avec des vaisseaux béants. Déjà au bout de deux jours le greffon est profondément altéré ; le sang qui l'imbibe attire les macrophages et les leucocytes qui envahissent le greffon avec une intensité bien plus grande qu'un greffon analogue placé dans de bonnes conditions.

FRONTE a exécuté une greffe dans l'épiphyse tibiale. Malgré le bon résultat qu'il a obtenu, je ne crois pas que le siège soit à conseiller.

4° — Greffe de matériel conservé

La méthode la meilleure est la conservation dans du sérum à 37°.

La congélation et le cold-storage altèrent profondément les tissus.

TUFFIER a essayé des greffes avec des ovaires traités de la façon suivante (cold-storage). La glande est enlevée et placée dans un

tube de verre stérilisé, bouché à la Pasteur, et renversé pour empêcher la circulation d'air pendant la mise dans le tube ; le bouchage au coton stérile est flambé et remis en place. Le tube est porté de suite dans une étuve de 2 à 8 degrés.

Les ovaires furent conservés pendant un temps variant d'une heure à 46 jours.

Les résultats ont toujours été négatifs.

5° — Technique de la transplantation

CARREL et GUTHRIE ont essayé les premiers la transplantation ovarienne sur les chats. Ils ont enlevé l'ovaire avec le pavillon de la trompe, et un fragment de la veine-cave et de l'aorte, unis à un ruban cellulo-péritonéal comprenant dans son épaisseur l'artère et la veine ovariennes. La pièce est placée dans une solution iso-tonique et lavée par une injection dans les vaisseaux. On sectionne sur le receveur la veine-cave et l'aorte à l'embouchure des vaisseaux ovariens et l'on place le transplant en embouchant la veine-cave avec la veine-cave et l'aorte avec l'aorte. En quelques minutes la circulation est rétablie : et l'opération est bien supportée.

Il n'est pas possible de songer à une intervention semblable chez l'homme, mais le diamètre des vaisseaux ovariens étant plus grand, on peut songer à les aboucher directement à d'autres vaisseaux sanguins sans recourir à la résection de l'aorte et de la veine-cave.

MAUCLAIRE a créé une méthode opératoire de ce genre qui lui a donné des résultats favorables pour la greffe autoplastique. Voici sa technique : l'ovaire est enlevé et placé dans du sérum chaud ; les vaisseaux épigastriques sont mis à nu et sectionnés à leur entrée dans la gaine du grand droit, avec ligature provisoire de l'artère ; l'ovaire est alors placé à son niveau, et l'artère épigastrique est détachée et introduite dans la veine ovarienne. La suture est faite avec des aiguilles de Stick suivant la technique habituelle.

Malgré ses difficultés techniques, la méthode de la transplantation peut être essayée, mais il serait préférable d'étudier une méthode qui permit le placement de l'ovaire à l'intérieur de la cavité abdominale, au lieu de le mettre dans le plan musculaire qui exerce toujours une compression nuisible. Les vaisseaux utérins ou même les vaisseaux ovariens pourraient être utilisés.

6° — Choix d'une technique

Comme nous venons de voir, il y a des règles générales fondamentales bien fixées qu'il faut scrupuleusement suivre quoique soit la méthode particulière qu'on emploie.

Au point de vue pratique, nous pouvons distinguer deux grands groupes de procédés : ceux qui demandent une intervention laparotomique, et ceux pour lesquels l'ouverture du péritoine n'est pas nécessaire. En ligne théorique la greffe intra-abdominale est toujours préférable parce que c'est elle qui réalise les conditions de vie du greffon, plus proches aux naturelles.

Tout de même dans certains cas dans lesquels une laparotomie n'est pas demandée par d'autres raisons, les symptômes ovariens ne sont pas graves, où il existe des contre-indications à la greffe intra-abdominale (procès infectieux, etc.), on aura recours à une greffe en d'autres régions. La méthode la plus conseillable, c'est la greffe pré-péritonéale ou la greffe rétro-rénale, d'après la technique de THOREK pour la greffe testiculaire.

Les tissus sous-cutané et intra-musculaire sont aussi des bons sièges, mais les greffons deviennent facilement douloureux. Dans tous les autres cas, on greffera dans la cavité abdominale. Lorsque les ovaires de la receveuse sont conservés et, par les indications déjà exposées, notamment infantilisme, retard de développement, hypoplasie, dysovarie, on emploiera la greffe intra-ovarienne et à la surface des ovaires.

Si, au contraire, une ovariectomie bilatérale a été faite, la greffe dans l'emplacement normal des ovaires ou dans la musculature utérine (de façon qu'une surface ovarienne soit libre dans la cavité abdominale) est à conseiller. Surtout avec la première modalité, une grossesse est rendue possible.

Il est toujours bon de placer plusieurs greffons, bien éloignés l'un de l'autre, et éventuellement en des sièges différents. La greffe intra-péritonéale peut être, à ce bout, associée à la greffe pré-péritonéale.

Quant à l'opportunité ou non de faire précéder la greffe par la castration, je ne crois pas devoir insister davantage. Le plus souvent, c'est la castration même qui demande la greffe. Par contre, dans les cas d'infantilisme, d'hypoplasie, d'insuffisance ovarienne en général, on aura tous les avantages à maintenir les ovaires propres de la receveuse, afin de les influencer par la greffe et d'obtenir sur eux une stimulation fonctionnelle. La question

est bien plus complexe dans certains syndromes de dysovarie grave dans lesquels nous pouvons supposer l'existence d'une altération sécrétoire ovarienne qualitative.

On peut toujours se demander s'il est préférable l'enlèvement total des ovaires et leur substitution par un greffon, ou l'essai de les influencer par ce dernier.

La question ne peut pas être définitivement résolue et ne peut pas d'ailleurs être posée d'une façon générale ; elle sera étudiée cas par cas, mais le plus souvent dans les syndromes graves, la castration suivie d'une greffe homoplastique s'impose.

CHAPITRE XVII

GREFFE DU SINGE A L'HOMME

Les réserves que nous venons d'exprimer sur le choix du donneur rendent assez difficile l'approvisionnement en ovaires de femme nécessaires à l'homo-greffe.

La recherche d'un matériel autre que le matériel humain s'impose donc, de façon à nous permettre une application plus large de la méthode.

Plus nous nous éloignons de l'homme dans la recherche du donneur, plus la difficulté à la prise est grande ; et nous savons bien que tous les essais exécutés avec des animaux domestiques ont échoué. Mais il s'agissait toujours de greffe télo-hétéro-plastique, entre des espèces très éloignées présentant des différences énormes morphologiques et biologiques.

La greffe du singe à l'homme, telle qu'elle a été proposée et réalisée par VORONOFF, doit être considérée sous un autre point de vue. Il ne s'agit plus d'une différence essentielle et profonde, mais d'une diversité de degré. C'est quelque chose d'intermédiaire entre la greffe hétéro-plastique proprement dite et la greffe homoplastique. VORONOFF lui a donné le nom de greffe homéoplastique ; moi, je préfère l'appeler greffe para-hétéro-plastique

Les ressemblances entre l'homme et les singes supérieurs sont bien connues. LINNÉ plaçait l'homme et l'orang dans le même genre en les distinguant seulement comme espèce.

GALIEN complétait ses études d'anatomie humaine par celle du magot.

Pendant les premiers mois du développement, le fœtus simiesque et le fœtus humain ne présentent aucune différence décelable ; et pendant la croissance ultérieure, le fœtus des singes supérieurs ressemble plus au fœtus humain qu'à celui des singes inférieurs.

Les différences se font plus sensibles au moment de la puberté, qui constitue pour l'homme le point de départ de son développement complet physique et moral, et qui au contraire marque pour les singes le point d'arrêt de leur développement intellectuel : tandis que les caractères somatiques évoluent, l'intelligence reste à un degré infantile.

Le cerveau des singes supérieurs est construit d'après le même plan que le cerveau humain, et présente toujours les parties

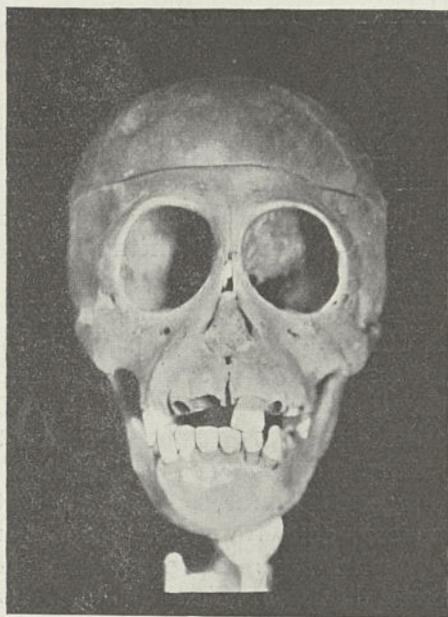


Fig. 172. — Crâne de jeune orang-outang avec la dentition de lait complète. Sexe douteux.

caractéristiques de ce dernier. Les circonvolutions, les sillons sont du même type, sauf des différences de détail ; la partie corticale présente également un développement remarquable, et couvre le cervelet et les corpuscules quadri-jumeaux. Mais le cerveau d'un gorille adulte a, à peu près, le même poids qu'un cerveau de nouveau-né.

Le crâne, abstraction faite de l'énorme développement facial, ressemble au crâne de l'homme plutôt qu'à celui des autres animaux. (Fig. 172, 173, 174, 175). La dentition est du type humain ; les yeux, le nez, les oreilles ont une conformation

analogue. Le thorax est élargi latéralement, et même un peu aplati au centre, tandis que chez les autres vertébrés les côtes sont comprimées latéralement. Le bassin s'élargit pour soutenir le poids des viscères pendant la station debout, et présente un coccyx comme chez l'homme. Les membres antérieurs sont toujours plus longs que chez l'homme, et les membres postérieurs plus courts et moins musculeux ; en outre, ces derniers sont pourvus d'un pouce opposable. Mais à part ces différences, c'est la même

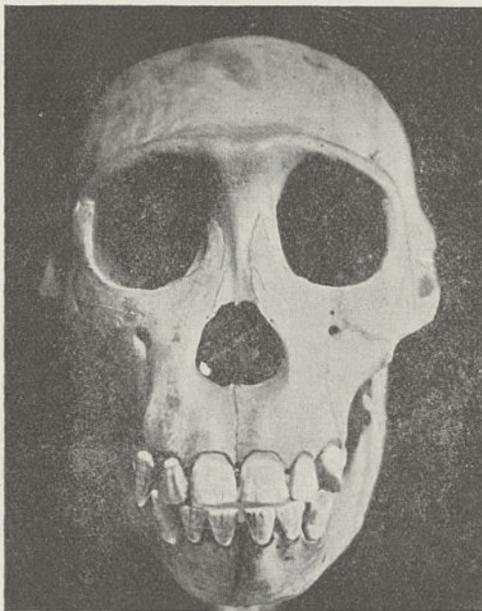


Fig. 173. — Crâne de jeune chimpanzé. Dentition permanente complète, sauf les troisièmes molaires. Sexe douteux.

anatomie. La main est identique à la main humaine. Si nous passons à l'examen des organes et à la physiologie du singe, nous trouvons encore le même parallélisme. Les singes présentent des menstruations, et leurs organes génitaux ont la même configuration et les mêmes rapports que les organes génitaux humains.

Les singes antropomorphes vivent en familles ; et de tout leur aspect, de leur comportement, des caractères de leur évolution, il ressort cette supériorité sur les autres animaux qui a suggéré

l'idée d'une parenté étroite entre l'homme et le singe. L'un et l'autre descendraient d'un ancêtre commun (DARWIN).

A côté de ces apparences grossières, il y a des points de contact plus intimes et encore plus importants à notre point de vue : la composition du sang est du même type, de même que les réactions sérologiques. NUTHALL, après avoir étudié la question, a conclu à une ressemblance biologique entre le sang des antropomorphes et le sang de l'homme.

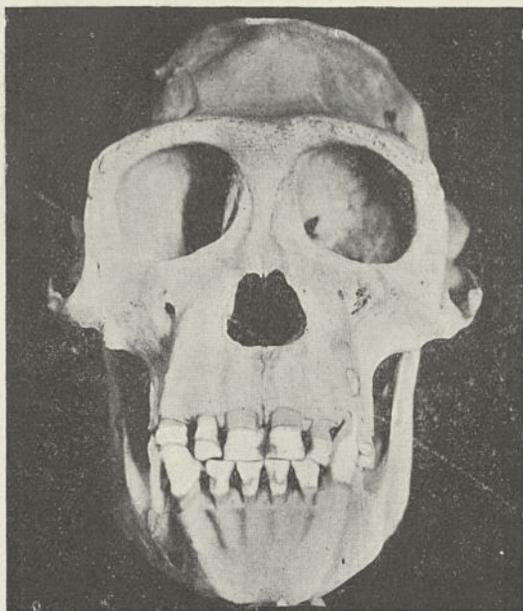


Fig. 174. — Crâne de chimpanzé adulte mâle.

En effet, le sérum d'un lapin préparé avec le sérum humain précipite en même temps le sérum du chimpanzé et d'orang-outang. A la parenté physiologique correspond encore une parenté pathologique : le singe peut contracter les maladies humaines, même celles auxquelles les autres animaux sont réfractaires (syphilis, typhus, etc...).

Toutes ces raisons justifient les essais de VORONOFF, qui lui ont déjà donné de remarquables résultats physiologiques. Un ovaire de singe peut-il prendre sur une femme ?

Nous n'en avons pas encore la preuve histologique, et malheureusement les essais de greffe humaine sur le singe que j'ai

entrepris n'ont pu être conduits à terme pour des causes étrangères à l'expérience.

La question en est donc encore à sa phase expérimentale. Du point de vue anatomique, la possibilité d'une prise est très possible ; et dans les cas positifs, la non-spécificité zoologique des hormones ovariennes nous assure d'une action sur le receveur.

L'étroite parenté entre homme et singe, les premiers résultats

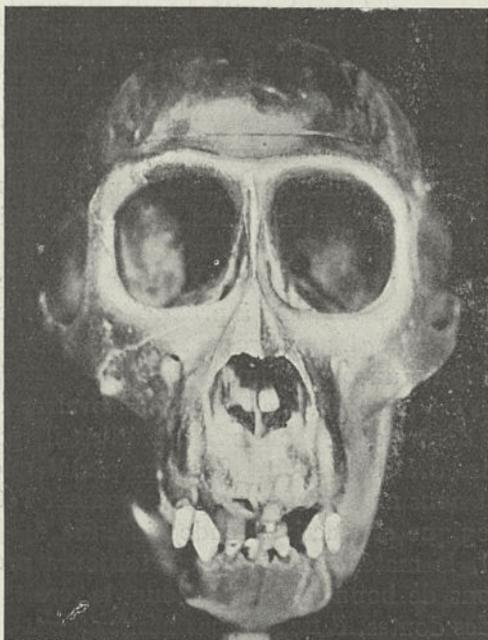


Fig. 175. — Crâne de jeune gorille. Dentition de lait complète et premières molaires permanentes. Sexe douteux.

favorables de VORONOFF, l'absence de tout danger pour la femme en cas d'échec, justifient donc une application prudente de la greffe du singe à la femme (1).

L'expérimentation humaine est, dans ce cas, la méthode la plus sûre et la plus rapide pour trouver la solution du problème.

(1) Bien souvent les singes sont porteurs de la spirochétose ictéro-hémorragique. Il est donc nécessaire de les examiner tous sérologiquement avant leur emploi.

1° — Indications et contre-indications de la greffe du singe à la femme

Toutes les indications et les contre-indications que nous avons données pour la greffe en général sont valables pour la greffe simiesque.

Il n'existe pas d'indications ou de contre-indications spéciales ; mais quand on peut choisir entre ovaire humain et ovaire de singe, les deux étant également en bonnes conditions, c'est toujours sur l'ovaire humain que doit porter le choix.

Il y a seulement un cas dans lequel l'ovaire humain est indiqué d'une façon absolue : lorsqu'une femme castrée désire recouvrer le pouvoir de fécondation perdu. Mais si les ovaires de la femme n'ont pas été enlevés, ou enlevés seulement en partie, un essai de greffe simiesque est justifié, dans le but d'obtenir une revitalisation des glandes sexuelles de la receveuse (chap. VIII).

Nous avons déjà rappelé (chap. XVI) qu'il existe une contre-indication technique à la greffe à proximité des organes génitaux internes, par crainte qu'une grossesse ne se produise par suite de la fécondation d'un ovule simiesque.

La question est plus délicate lorsque les ovaires humains sont dans un état douteux de conservation. N'est-il pas préférable d'employer des ovaires parfaits de singe plutôt que des ovaires humains dont nous ne connaissons pas sûrement l'état de conservation histologique et d'activité endocrinienne ?

En général, le matériel humain est toujours préférable lorsque nous avons de bonnes raisons pour le croire fonctionnel, mais s'il y a des doutes, il ne faut pas hésiter à se servir des organes simiesques. L'indication sera encore plus impérieuse lorsque le doute ne portera pas sur la capacité fonctionnelle de l'ovaire, mais sur la possibilité de la transmission au receveur d'un état pathologique (infection, tumeur, etc...).

Le choix du singe est alors obligatoire.

2° — Du choix du singe

Si la greffe du singe à l'homme est justifiée, nous ne sommes pas autorisés à considérer de la même façon tous les singes à ce point de vue.

Entre les singes anthropomorphes et les singes inférieurs il existe des différences très remarquables, et la dissemblance entre

les uns et les autres est plus grande que celle qui existe entre l'homme et les premiers.

Quelles sont les espèces sur lesquelles doit tomber notre préférence ?

Les singes sont d'habitude divisés en deux grands groupes : singes de l'ancien monde ou catarrhiniens et singes du nouveau monde ou platirrhiniens. Aucune relation génétique ne semble exister entre les deux, d'après les recherches les plus récentes : ils semblent avoir évolué d'une façon complètement indépendante.

Ceux du premier groupe ont 32 dents, la cloison nasale étroite et les orifices du nez dirigés en avant ; ceux du nouveau monde ont 36 dents, la cloison du nez large et ne possèdent jamais ni callosités aux fesses, ni abajoues.

A ces deux groupes on en adjoint un troisième : celui des arctopithèques, qui se distinguent des autres surtout par leur conformation dentaire, tout de même plus semblable à celle des platirrhiniens qu'à celle des catarrhiniens.

Aucun essai de greffe n'a encore été fait avec les singes du nouveau monde jusqu'à présent.

Les singes du vieux monde comprennent :

Les *Antropomorphes* (sans queue, face nue, corps couvert de longs poils), et les singes à queue.

Ces derniers comprennent les :

Macaques, singes asiatiques, excepté le Inus : Corps robuste, museau proéminent, dentition forte, estomac simple, abajoues ;

Cynocéphales, singes terricoles, membres robustes et dentition se rapprochant de celle de carnivores ;

Semnipothèques (*Semnopithecus*) ;

Colobes (*Colobus*) ;

Guenons (*Cercopithecus*).

Les singes anthropomorphes sont le matériel idéal pour la greffe à cause de leur très grande ressemblance avec l'homme. Il en existe 4 espèces : Gorille, Chimpanzé, Orang-Outang, Gibbon.

Selon KEITH, le singe qui présente le plus de ressemblance avec l'homme est le chimpanzé, suivi par le gorille ; le gibbon est le plus éloigné parmi les anthropomorphes.

En décrivant le chimpanzé, Vogt écrit : « La tête arrondie, les orifices du nez aplatis, placés au milieu du visage, le cou bien détaché, la forme du corps, et surtout l'affranchissement des membres librement suspendus au tronc, constituent au premier coup d'œil cette ressemblance avec le corps humain » (fig. 176).



Fig. 176. — Chimpanzé (d'après VORONOFF).



Fig. 177. — Cynocéphale (Papion) (d'après Voronoff).

Nous avons déjà vu comme à ces ressemblances extérieures en correspondent d'autres plus intimes.

Il est donc bien naturel que VORONOFF ait commencé avec lui ses expériences. Mais les difficultés pour s'en procurer sont très grandes, leur capture difficile, leur prix élevé, leur nombre relativement restreint et leur résistance vitale très faible.

Comme des difficultés encore plus considérables se présentent pour les autres singes anthropomorphes, VORONOFF arrêta son attention sur les singes à queue, et choisit les cynocéphales (fig. 177).

En réalité, les différences entre ces singes et l'homme sont déjà très remarquables. Le crâne est moins développé et, comme Vogt le dit, semble être un appendice insignifiant de mâchoires énormes. Le cerveau est plus petit que chez les singes supérieurs. Le thorax est fortement proéminent et comprimé sur les côtes, les bras sont très longs. Tout de même, la conformation des organes se rapproche encore de celle de l'homme, et les femelles sont réglées.

Toute proportion gardée, l'utérus, les trompes, les ovaires ont la même forme, la même disposition, les mêmes rapports que chez la femme.

J'ai étudié histologiquement plusieurs ovaires de cynocéphales et de magots, et j'ai trouvé une structure analogue à celle de la glande sexuelle de la femme. Ils sont constitués par une partie corticale et une partie médullaire très développée, occupée par de gros vaisseaux sanguins. La corticale forme une couche périphérique portant à l'extérieur l'épithélium germinatif. Même en captivité, l'activité ovarienne est conservée. Les follicules primordiaux, en développement et en atrophie sont très nombreux (fig. 178), la formation des corps jaunes vrais se fait régulièrement. Parmi les formes d'atrophie, la dégénérescence kystique est relativement fréquente (fig. 179).

La maturation se fait très rapidement. Le magot le plus jeune que j'ai observé avait 6 mois, et possédait des ovaires parfaitement conformés (fig. 178).

La maturation sexuelle est, au contraire, plus tardive chez le chimpanzé, qui possède un cycle vital analogue au cycle humain. La captivité exerce en outre une influence sensible sur tout le développement corporel et sur le développement sexuel.

De même que chez les mâles le testicule n'arrive pas à maturité et reste à l'état de pré-spermatogénèse, chez les femelles l'ovaire reste hypo-fonctionnel ; les menstruations n'apparaissent pas, ou assez irrégulièrement, et la femelle refuse d'habi-

tude le mâle. Contrairement aux cynocéphales qui, maintenus en bonnes conditions, se reproduisent même en captivité, la reproduction n'a pas lieu chez les chimpanzés.

Ces observations démontrent qu'il ne faut pas employer des animaux gardés longtemps en captivité ; ceux-ci n'achèvent d'ailleurs jamais leur développement, et restent nains.

Malgré les différences que nous avons exposées (rappelons encore le sens des poils de l'avant-bras, qui chez l'homme et les

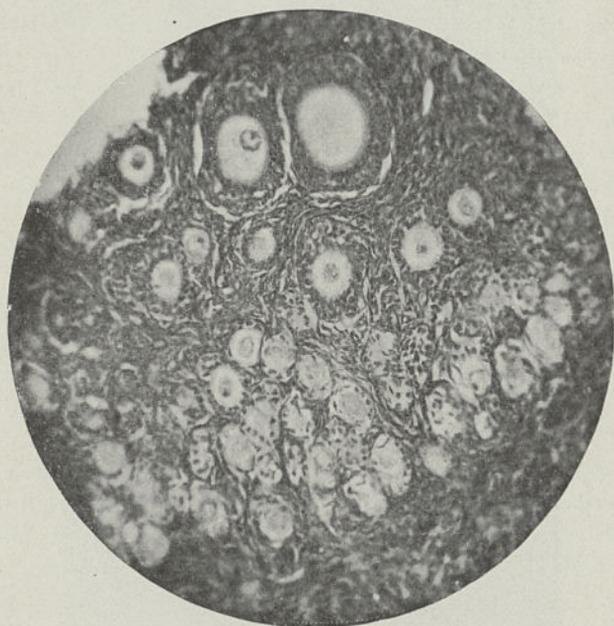


Fig. 178. — Ovaire de jeune magot. Follicules primordiaux et en développement. (Microphotographie).

anthropomorphes ont la pointe vers le coude, chez les autres singes vers la main), HARTMANN considère les cynocéphales comme un groupe spécial : les « anthropoïdea ».

Ils présentent en effet encore, quoique d'une façon faible et inconstante, les réactions sérologiques humaines (1). Parmi

(1) Une expérience très intéressante a été faite à l'Hôtel-Dieu dans le service du professeur GILBERT, le 5 juillet 1925. Dans un cas d'empoisonnement très grave par ingestion de sublimé, on a essayé d'établir une transfusion sanguine entre le malade et un cynocéphale (hamadryas) dans le but d'employer en

eux, deux espèces ont été jusqu'ici employées : les papions (*Cynocephalus-sphinx*) et les hamadryas. Parmi les macaques, l'unique espèce employée jusqu'ici a été l'espèce méditerranéenne, le Magot (*Inus ecaudatus*).

Les premiers résultats obtenus ont été aussi satisfaisants que ceux de la greffe des organes de *chimpanzé*. Celui-ci reste tout de même l'animal d'élection ; mais en son absence on peut très bien recourir aux *cynocéphales* et aux *macaques*. Il serait intéressant d'essayer la greffe, soit avec d'autres espèces, soit avec d'autres genres, pour voir quelle serait la limite inférieure des singes utilisables.

L'espèce choisie, une autre question se pose : quel est l'âge préférable pour le donneur ?

Pour la greffe testiculaire, VORONOFF conseille de ne pas employer des animaux trop jeunes, qui n'auraient pas encore atteint leur maturité sexuelle.

Pour l'ovaire, la question est différente, selon que nous nous adressons aux cynocéphales et genres voisins, ou aux chimpanzés.

Chez ces derniers, comme nous l'avons vu, la maturité sexuelle ne se fait pas en captivité : ce ne serait donc pas l'âge la question essentielle, mais la date de la capture. Il est mieux d'utiliser un animal jeune venant d'être pris que d'attendre qu'il se développe. Les troubles de la croissance des animaux captifs démontrent que de profondes altérations fonctionnelles endocriniennes s'établissent. Plus nous attendons, plus elles augmentent, et plus la valeur fonctionnelle des ovaires devient douteuse.

D'ailleurs, les recherches expérimentales ont démontré que l'ovaire embryonnaire ou jeune, greffé sur un organisme adulte, mûrit rapidement.

Pour les cynocéphales, la question est différente, car même en captivité la maturation sexuelle a lieu. Il sera toujours préférable de choisir des animaux bien développés.

L'élevage des singes est assez difficile dans nos pays, et le problème de leur importation est très compliqué.

faveur de la femme les reins sains du singe. L'expérience n'a pas pu être conduite à terme, mais le singe a reçu dans la veine fémorale 200 cm³ de sang humain. Cette quantité très grande par rapport à son poids (15 kilos à peu près), ne lui a produit aucun trouble. Ce cas, bien qu'isolé, démontre encore une fois, les grandes affinités biologiques entre l'homme et le singe.

En Afrique française, on a récemment institué des stations d'élevage, ce qui rendra plus facile l'approvisionnement.

Tous les singes présentent une faible résistance aux maladies, et succombent rapidement aux causes les plus diverses. Les chimpanzés adultes, particulièrement, résistent difficilement aux voyages et au changement de climat et de vie.

Ils succombent d'habitude dans les premiers jours de leur



Fig. 179. — Ovaire de papion adulte. Gros follicules atrétiques. (Atrésie kystique). (Microphotographie).

arrivée. Mais s'ils arrivent à dépasser les premières semaines, les probabilités de leur survie sont plus fortes, et ils peuvent subsister en captivité pendant des années.

Néanmoins, leur vie n'est pas si longue qu'à l'état libre, et leur développement reste toujours imparfait. D'ailleurs ils s'habituent très facilement, s'appivoisent, et résistent bien aux opérations.

Il faut qu'ils soient tenus au chaud et reçoivent une alimen-

tation variée, principalement végétale, mais additionnée d'un peu de viande et d'œufs.

Les maladies auxquelles ils sont le plus sujets sont la tuberculose et la dysenterie. Ils présentent aussi très fréquemment une maladie des gencives qui est bientôt cause d'une septicémie mortelle, et ressemble beaucoup au scorbut.

Le genre d'alimentation ne doit pas y être étranger.

Les cynocéphales sont plus résistants ; mais bien souvent, ils meurent de cachexie progressive sans cause bien nette.

En général, il est prudent de ne se procurer les singes que quelques jours seulement avant l'opération. Leur élevage systématique ne peut être fait que dans des établissements spéciaux pourvus de tout le nécessaire.

Contrairement aux chimpanzés, les cynocéphales sont farouches et ne peuvent guère être apprivoisés, si ce n'est dans leur jeune âge.

3° — Technique de la greffe à la femme

a) *Opération sur le singe*

L'opération sur le singe doit être faite par un assistant en même temps que l'opération sur la femme, de façon que les ovaires puissent être implantés tout de suite après avoir été séparés de leurs connexions vasculo-nerveuses.

On dispose donc l'une près de l'autre les deux tables opératoires, l'une pour la femme, l'autre pour le singe.

Anesthésie du singe.

L'anesthésie du singe peut être assez facilement réalisée grâce à la cage construite par le Docteur Moutard (fig. 180-181). Il s'agit d'une caisse carrée de 80 cm. de côté : en avant, elle est fermée par deux trappes indépendantes, l'une antérieure, grillée, l'autre postérieure, en bois, destinée à fermer hermétiquement la cage. Sur la face supérieure est placée une petite lucarne vitrée qui permet la surveillance de l'animal pendant l'anesthésie. Celui-ci est éclairé par la lumière d'une lampe électrique projetée à travers une autre lucarne vitrée percée dans la paroi postérieure. Un obus (de la capacité de 1 kilo de chlorure d'éthyle) aboutit par un petit tuyau à l'intérieur de la cage ; son débit est assuré par une petite manette.

Pour faire entrer le singe on applique directement la caisse d'anesthésie contre la porte de la cage de l'animal, qu'on pousse à l'aide d'un bâton.

L'anesthésie est commencée dans une salle voisine de la salle

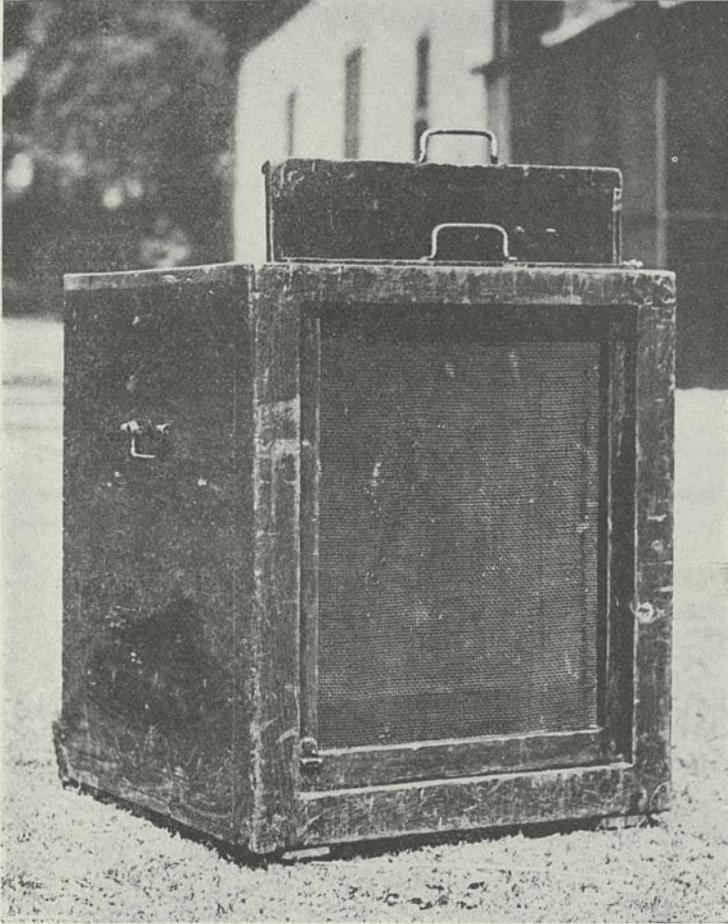


Fig. 180. — Cage d'anesthésie (vue antérieure).

d'opération. Après avoir fermé la seconde trappe, on ouvre la manette du chlorure d'éthyle, en observant attentivement l'animal. Lorsque les premiers signes d'étourdissement apparaissent, on arrête le débit et on attend que l'animal soit tombé, on ouvre

alors rapidement la cage et on attache le singe sur la table d'opération, tandis qu'un assistant continue l'anesthésie en versant du chloroforme à la compresse.

L'anesthésie au chloroforme est d'habitude très bien suppor-

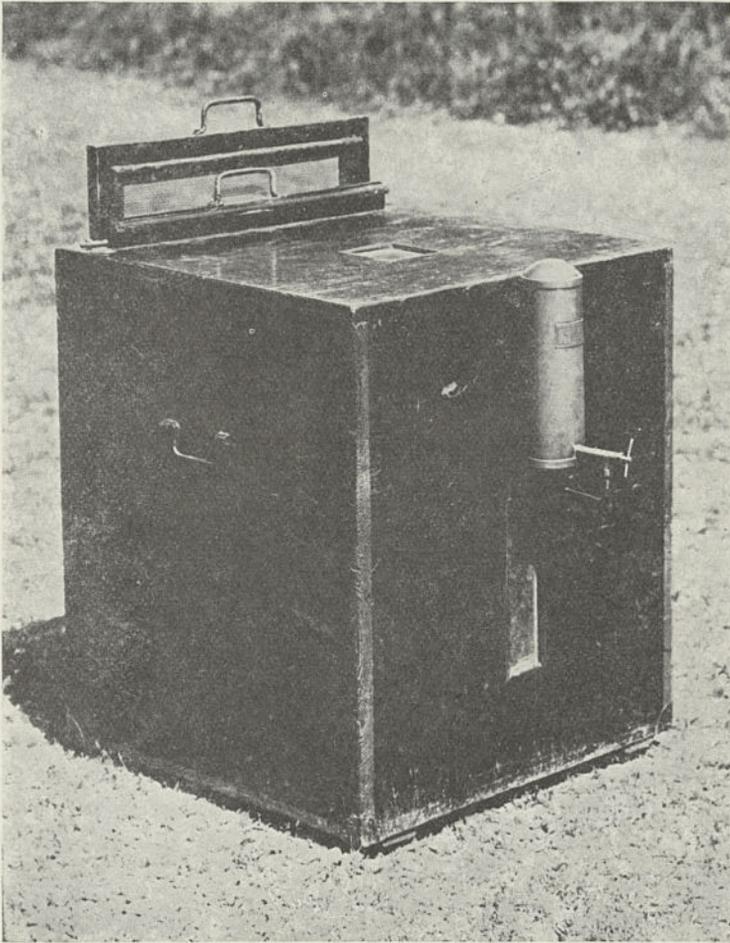


Fig. 181. — Cage d'anesthésie (vue postérieure).

tée ; les syncopes sont rares et facilement jugulées par une respiration artificielle énergique. Le réflexe cornéen doit toujours être conservé ; sa disparition est suivie de l'arrêt de la respiration.

Une fois attaché, l'animal est rasé, désinfecté, après un savon-

nage énergique et un lavage à l'éther et à l'alcool, puis recouvert de champs stérilisés. Il est alors seulement introduit dans la salle d'opération.

Prélèvement des ovaires .

On exécute une laparotomie basse. Une fois repérés, les ovaires sont isolés entre des compresses stérilisées.

La ligature des pédicules ne sera faite qu'à la dernière minute. Avec une lame de rasoir de sûreté ou un bistouri bien tranchant, on coupe l'ovaire en deux.

Les fragments sont successivement prélevés par le chirurgien qui exécute la greffe.

La ligature du pédicule sera exécutée après le prélèvement du dernier greffon.

b) Opération sur la femme

Toutes les méthodes que nous avons indiquées pour la greffe humaine peuvent être employées pour la greffe simiesque.

Rappelons seulement les précautions à prendre en cas de greffe à la proximité des organes génitaux internes.

4° — Critiques

Plusieurs critiques ont été adressées à la méthode de greffe du singe à l'homme. La plus importante est le manque, jusqu'à présent, d'un contrôle histologique démontrant la prise du greffon. Pour l'ovaire, aucun cas humain détaillé n'a encore été publié ; et je dois à l'obligeance de M. le Docteur Voronoff la connaissance des résultats heureux qu'il a obtenus en appliquant sa méthode à la femme.

Une certaine réserve est donc parfaitement compréhensible, et cette greffe doit être considérée encore comme en expérimentation ; mais, à ce titre, elle est bien justifiée, et aucune objection sérieuse ne peut lui être adressée, ni surtout celle d'être dangereuse.

En outre, les premiers résultats physiologiques qui datent déjà de deux années, sont nettement en sa faveur.

Une critique qu'on ne peut pas prendre au sérieux, est celle de la possibilité de provoquer par greffe du singe à l'homme une dégénérescence de notre race. L'objection est tellement absurde

qu'elle ne mériterait pas de réponse si elle n'eût été répétée plusieurs fois.

Comme nous prenons soin d'empêcher une fécondation des ovules simiesques, c'est par effet de l'action endocrine que cette dégénérescence devrait se produire. Or la greffe est faite sur des adultes à caractères somatiques et psychiques bien fixés et non réversibles, sur lesquels l'ovaire de singe exerce seulement une action générale stimulante, zoologiquement aspécifique. Ce sont toujours le cerveau et les organes humains qui continuent à fonctionner, seulement la stimulation, au lieu de leur arriver des glandes sexuelles propres à la femme, sera produite par les glandes greffées du singe.

CHAPITRE XVIII

QUELQUES PROBLÈMES INHÉRENTS A LA GREFFE

1. — LA GREFFE ET L'EUGÉNIQUE

L'amélioration de la race peut-elle tirer avantage de la greffe humaine, en tant que méthode permettant, par la substitution d'ovaires normaux à des ovaires dysfonctionnels, la formation de produits meilleurs ? Peut-on attendre d'une modification de l'état endocrinien de la mère un résultat heureux sur la descendance ?

La question ne peut être posée actuellement que d'une façon théorique, et comme problème de l'avenir, en supposant résolues définitivement toutes les difficultés de la greffe humaine, de façon à en permettre une large application. Il est évident que la greffe ovarienne en agissant sur certains états de dysovarie, qui, tout en permettant une grossesse et l'accouchement, produisent un déséquilibre endocrinien, exerce une influence sur la formation et le développement du produit de conception.

La greffe ovarienne, en guérissant ou en amendant plusieurs états pathologiques de la femme, constitue une véritable amélioration de la race, et d'autant plus importante qu'il s'agit de caractères constitutionnels, héréditaires.

La constitution humorale du corps humain, tout en étant caractéristique et spécifique pour chaque individu, est modifiable par les moyens dont nous disposons, surtout dans les états pathologiques soignés à leurs débuts. Les heureux résultats obtenus avec l'insuline, de même que les résultats de l'opothérapie thyroïdienne, nous démontrent la vérité de cette affirmation.

Par la greffe, nous arrivons à modifier l'équilibre endocrinien de l'individu malade, à varier sa formule humorale. Quel est le

retentissement de cette intervention sur l'hérédité ? Elle sera d'autant plus importante et plus immédiate que nous agissons directement sur la mère, c'est-à-dire sur le terrain d'implantation et de développement du produit de la fécondation.

La démonstration objective du passage des hormones à travers le placenta a été faite pour la folliculine, mais nous n'avons pas besoin de cette épreuve expérimentale pour admettre l'influence des hormones maternelles sur le développement fœtal. L'importance des sécrétions internes est trop grande pour qu'il soit possible d'imaginer que la formation de l'être humain puisse se faire en leur absence, et que sa morphogénèse soit indépendante de la régulation hormonique.

Les phénomènes génitaux qui, bien souvent, se manifestent à la naissance du fœtus sont à conditionnement maternel ; et il n'est pas impossible que certains phénomènes pathologiques des premiers mois de la grossesse ne soient en rapport avec une déficience hormonique de la mère, qui doit satisfaire en même temps aux besoins endocriniens de l'embryon.

Ce que nous avons dit en général pour les glandes à sécrétion interne, vaut en particulier pour l'ovaire, qui non seulement exerce une importante action morphogène sur le fœtus, mais influence encore, comme nous l'avons vu, toute la physiologie de la mère.

La greffe, une fois sa technique réglée, pourra peut-être agir sur l'hérédité, et cette affirmation n'a rien d'étonnant si on songe que certaines formules endocriniennes sont transmissibles.

L'amélioration de la race est un problème complexe d'hygiène et de prévoyance sociale, mais à côté de la lutte contre les infections chroniques, les intoxications, les mauvaises conditions de vie et de travail, il faut maintenant considérer un aspect nouveau de la question : l'influence des troubles endocriniens, et particulièrement des troubles génitaux, sur les caractères de la descendance. La défense de la maternité reste incomplète si elle néglige la sauvegarde du parfait équilibre organique de la mère.

Les troubles endocriniens, dont nous venons de parler, se manifestent d'habitude avec précocité, lorsqu'ils ne sont pas héréditaire, et la thérapeutique est d'autant plus efficace qu'elle est plus rapide. La défense de la maternité se fait donc en soignant l'enfant, et l'adolescente ; c'est à cette époque que la greffe peut être bien souvent utile. A mesure que nous nous éloignons de la puberté, notre thérapeutique devient plus aléa-

toire en ce qui concerne les cas d'infantilisme, de puberté retardée, de trouble du développement à conditionnement ovarien.

L'application de la greffe simiesque, si elle répond aux grands espoirs qu'elle a suscités, et si elle peut être appliquée sur une vaste échelle, rendra encore plus grande l'importance de la greffe en nous offrant un matériel relativement facile à se procurer (surtout si on installe des élevages) et toujours à la disposition du chirurgien.

L'eugénique, comme nous l'avons déjà observé (chap. 17), n'a rien à craindre de cette utilisation, car la non-spécificité zoologique est une des caractéristiques des hormones.

A côté de l'importance pour l'eugénique, importance qui consiste surtout dans la possibilité d'une vaste application future, la greffe peut jouer un grand rôle social comme thérapeutique de la stérilité. La possibilité de redonner à la femme devenue impropre à la reproduction la capacité d'être fécondée, constitue un notable avantage, et élimine une cause fréquente de désunion dans la famille.

Une question intéressante vient alors à se poser, question qui peut avoir une valeur juridique : le fils d'une femme précédemment stérile et greffée avec l'ovaire d'une autre femme n'appartient-il pas à la donneuse ? Quels sont les droits de cette dernière ? Au point de vue biologique, s'il s'agit d'une femme castrée, aucun doute n'est possible, car le germe fécondé ne peut provenir que du greffon. Dans un cas de MORRIS, une femme blanche fut greffée avec les ovaires d'une femme nègre et accoucha d'un enfant nègre. La question est plus difficile à résoudre lorsque sur une femme dysovarique on a pratiqué, sans ovariectomie, une greffe ovarienne à siège génital. En tout cas, il ne faut pas oublier que, même lorsque la grossesse est due à un ovule implanté, son développement reste sous l'influence et la régulation de la mère adoptive. Cette influence est, comme nous venons de le voir, tellement importante, qu'elle marque le produit de son empreinte, et constitue, de même que les longues fatigues et les douleurs de la grossesse et de l'accouchement, un droit moral sur l'enfant.

Il est tout de même prudent, lorsqu'on emprunte à une femme un ovaire pour une greffe, de lui demander une autorisation écrite.

D'habitude l'ovaire sera prélevé à la suite d'une indication précise ; mais, si au cours d'une intervention laparatomique, on prélève un petit fragment d'ovaire sain pour en faire bénéficier

une autre malade, qu'on n'oublie pas en ce cas que la loi de certains pays (France) condamne la cession d'une partie du propre corps (1) (code Napoléon).

La loi anglaise permet, au contraire, l'opération humaine, mais non la vivisection du singe, pour la greffe.

En Italie, il n'existe de lois prohibitrices ni pour l'opération humaine, ni pour l'opération simiesque.

Mais l'importance économique et sociale de la greffe semble avoir des nouvelles possibilités de développement à la suite des expériences de VORONOFF sur la greffe testiculaire. La greffe de rajeunissement, en donnant à la vieillesse l'énergie de la jeunesse, a pour conséquence un retentissement social.

Non seulement on peut de cette façon conserver plus longtemps l'activité intellectuelle des hommes les plus éminents de la nation, mais on peut encore envisager la possibilité de revitaliser les vieillards des hospices, qui vivent aux dépens de la Société. Les premiers résultats de greffes testiculaires exécutées en Algérie, en Italie (Alba, Turin), en Amérique, ont donné des résultats particulièrement heureux ; et il n'est pas absurde de songer à une extension de la méthode aux femmes des asiles, sous forme, naturellement, de greffe ovarienne.

En exprimant toutes ces possibilités futures, je ne voudrais pas être accusé d'un optimisme excessif, car je connais bien les énormes difficultés qui s'opposent encore à une large application de la méthode, et qui rendent ses succès si difficiles et si peu nombreux.

Bien loin de considérer la question de la greffe ovarienne comme résolue, je désire, au contraire, inviter à son étude en indiquant les directives dont, à mon avis, devront s'inspirer les recherches futures.

Mon optimisme, malgré certains insuccès actuels, est basé non seulement sur des considérations théoriques, mais aussi sur les brillants résultats de la greffe animale et sur certains résultats heureux déjà obtenus sur l'homme.

Les différences entre les résultats obtenus sur l'homme et les résultats de la greffe animale sont surtout des différences de pourcentage de prise et des différences de degré ; l'action de l'ovaire sur les animaux et sur l'homme est fondamentalement la même.

(1) En pratique cette loi n'est pas appliquée. La transfusion du sang devrait être condamnée au même titre.

2. — APPLICATION DE LA GREFFE A L'ART VÉTÉRINAIRE

La greffe testiculaire a été largement appliquée au cheptel avec des résultats très remarquables. Les indications ont été de deux ordres : revitalisation de vieux animaux (taureaux, étalons) pour prolonger la période de leur activité sexuelle et les utiliser encore comme reproducteurs ; la greffe sur des animaux domestiques (pores, béliers, etc...), durant leur croissance pour augmenter la quantité de leur laine ou de leur viande.

La greffe ovarienne présente des difficultés de réalisation bien plus grandes. Tandis que la castration des mâles est une opération courante, il faut, pour avoir des ovaires, accomplir une opération grave et difficilement supportée. Pratiquement, elle n'est pas possible, car les pertes d'animaux et les frais d'opération dépasseraient les avantages de l'intervention. On pourrait, il est vrai, recourir aux animaux destinés à la boucherie ; mais en plus de l'impossibilité d'avoir un matériel frais et sûrement aseptique, il faudrait une organisation très complexe.

D'ailleurs, la technique de la greffe doit être encore mise au point pour ces animaux, sur lesquels il n'est pas possible d'exécuter une laparotomie pour faire une greffe intra-abdominale.

Quant à la deuxième indication, nous nous trouvons aux prises avec les mêmes difficultés. Jusqu'ici toutes les greffes que j'ai exécutées en présence des ovaires de l'hôte, se sont résorbées, et leur action endocrinienne sur les animaux normaux est encore à démontrer. Naturellement, il faudrait expérimenter sur des brebis et autres femelles d'animaux ayant servi à la greffe testiculaire.

Il s'agit donc d'une question qui doit être encore étudiée au point de vue expérimental, quoique, dès maintenant, elle ne semble pas appelée à une large application, même si on obtient de bons résultats.

Il nous reste encore à considérer une troisième application, qui, malgré sa limitation, présente néanmoins une certaine importance dans la pratique vétérinaire courante : je veux parler de la greffe de revitalisation sur les petits animaux domestiques, telle que je l'ai réalisée sur les chiennes. On peut prolonger ainsi la période de fécondité des animaux qui devraient être abattus, on arrive à les conserver pour quelque temps encore à l'affection de leurs maîtres.

Les résultats sont quelquefois très brillants, et un essai est toujours justifié. Il faut naturellement suivre fidèlement les règles que j'ai indiquées, et être très prudents dans la narcose (Chap. IV).

La greffe ovarienne est indiquée seulement pour les femelles. Malgré les excellents résultats obtenus par moi sur les mâles (Chap. VIII), je crois que pour ces derniers, il est toujours préférable de recourir à la greffe testiculaire, surtout pour obtenir des résultats plus durables.

CHAPITRE XIX

MODALITÉ D'ACTION DE LA GREFFE

J'ai déjà amplement traité des lois d'action de la greffe dans la première partie de cet ouvrage, et je n'y reviendrai pas, car ce que j'ai dit pour les animaux est aussi vrai, en général, pour l'homme, à part des différences de détail.

L'action du greffon sur le soma est moins évidente que sur les animaux : la femme castrée et greffée, lorsque la greffe prend, perd les caractères de castration pour reprendre son aspect normal ; les menstruations réapparaissent, la graisse disparaît, les organes génitaux et les mamelles se développent de nouveau s'ils avaient déjà regressé, la libido sexuelle revient.

A son tour, le soma exerce une action très importante sur le greffon et à mesure que nous montons dans l'échelle zoologique, ces rapports deviennent plus importants.

Le greffon semble se soustraire, tout au moins dans les premiers temps, à la régulation et au contrôle de l'organisme : les menstruations n'apparaissent pas tout d'abord suivant le rythme normal ; elles se suivent le plus souvent par périodes irrégulières, quelquefois très rapprochées, quelquefois au contraire très espacées. D'habitude, elles sont également irrégulières en durée et en quantité.

Les phénomènes d'hyperfonction que j'ai décrits chez les animaux peuvent se présenter aussi chez la femme : le gonflement des glandes mammaires et l'apparition de sécrétion lactée, l'abondance excessive des menstruations, l'hypérémie du tractus génital ont été observés plusieurs fois.

Ces manifestations anormales ne sont généralement pas durables, et se produisent seulement pendant les premiers mois. Ensuite tout rentre dans l'ordre : probablement que l'innervation du greffon y joue un rôle important.

Au point de vue pratique, le but que nous nous proposons

d'atteindre par la greffe ovarienne n'est pas toujours le même. Nous attendons du greffon deux actions différentes selon le cas : une action de substitution durable, et une action de stimulation sur les ovaires du receveur.

Nous avons déjà indiqué les cas dans lesquels nous devons rechercher l'une ou l'autre action. En général, lorsque les ovaires de la femme à greffer, tout en étant dans des conditions d'insuffisance fonctionnelle, ne présentent pas de lésion de nature à imposer leur ablation, leur conservation est à conseiller, et la greffe revitalisante doit être essayée. L'infantilisme, l'hypoplasie génitale, certaines formes de dysovarisme et de stérilité constituent les indications les plus typiques de cette forme de greffe, de même que la greffe de revitalisation d'un organisme vieux. On aura recours, au contraire, à la greffe de substitution toutes les fois que l'ovariotomie sera nécessaire.

La greffe stimulante peut d'ailleurs toujours se transformer en greffe substituante. La condition essentielle pour la prise et la carence hormonique (Chap. VII) si les ovaires de la femme greffée ne se remettent donc pas à fonctionner, le greffon se conserve et agit comme substituant ; si, au contraire, sa stimulation est suffisante pour réveiller l'activité endocrine des glandes sexuelles de la receveuse, il cessera sa fonction avec leur reprise physiologique.

D'ailleurs, cette méthode est toujours préférable, lorsqu'elle est possible, pour une autre raison : le greffon a forcément une vie limitée ; sa position anormale l'oblige à une consommation plus rapide de ses éléments actifs ; ceux-ci, à leur tour, ne sont jamais si abondants que dans l'organe normal ; les réserves s'épuisent très rapidement ; l'action du greffon ne peut donc pas avoir la même durée que celle de l'organe normal. L'ovaire revitalisé, au contraire, a en lui-même des possibilités infiniment plus grandes : sa régénération a lieu au dépens de l'épithélium germinatif (Chap. VIII), qui constitue une réserve pratiquement inépuisable ; son évolution reste normale car toutes ses connexions vasculaires et nerveuses sont normales ; aucune des causes altérantes qui agissent sur les greffons n'ont prise sur lui. De plus, on a une garantie plus grande de fonctionnement parfaitement régulier.

Greffe et opothérapie ovarienne. — Lorsque nous devons discuter une indication de greffe ovarienne, une question se pose

d'abord : n'est-il pas possible d'arriver au même résultat avec l'opothérapie, qui constitue une méthode bien plus simple et moins dangereuse ?

Je ne répéterai pas ici les nombreuses objections qu'on peut adresser à cette méthode, telle qu'elle est pratiquée aujourd'hui : l'incertitude sur la composition des différents produits proposés, qui subissent des manipulations très complexes et n'offrent aucunement la garantie de contenir les principes actifs de la glande endocrine ; l'impossibilité d'avoir un produit de composition constante correspondant à une période physiologique déterminée, point important pour l'ovaire, organe polymorphe qui élabore des substances différentes à actions bien souvent opposées ; nécessité de fournir ces substances à l'organisme malade, non pas d'une façon graduelle et continue, mais à doses massives et espacées, etc..., etc...

Il est évident que la place que nous pouvons faire *pour le moment* à l'opothérapie ne peut pas être très importante. Nous sommes néanmoins convaincus que, lorsque nos connaissances physiologiques et pharmacologiques seront plus avancées, elle jouera un rôle bien plus actif dans la thérapeutique ovarienne.

Nous avons insisté plusieurs fois sur l'erreur qui, à notre avis, est trop souvent commise, de considérer comme d'ordre quantitatif bien des symptômes qui dépendent au contraire de troubles sécrétoires qualitatifs. Or, toutes ces formes sont passibles d'une opothérapie ovarienne. Mais pour que celle-ci soit vraiment efficace, il faudra préparer et étudier scientifiquement les extraits des différentes formations ovariennes en employant les organes à différentes périodes physiologiques. Il est nécessaire pour cela, non seulement de perfectionner nos techniques de préparation, mais encore d'étudier chimiquement la sécrétion interne de l'ovaire en essayant de la déceler dans le sang des veines ovariennes.

En tous cas, l'opothérapie ovarienne ne peut être prise en considération dans toutes les formes où, à la suite d'une ablation complète des ovaires, nous cherchons à obtenir un résultat durable. La greffe est nettement supérieure et trouve alors une indication précise. Dans tous les états de carence absolue, elle constitue une véritable thérapeutique et non un palliatif.

De même, il ne sera pas question d'opothérapie lorsque, à la

suite d'une castration, nous ne cherchons pas seulement à réparer les troubles endocriniens, mais encore à conserver à la femme son activité reproductrice.

Malgré les réserves que nous venons de formuler, la possibilité d'une ophothérapie devra toujours être envisagée lorsque nous désirerons exercer une stimulation sur les ovaires.



CHAPITRE XX

CONCLUSIONS

L'exposé détaillé de mes expériences et des résultats sur l'homme permet aux lecteurs de se faire une opinion personnelle sur la valeur de la greffe dans la thérapeutique humaine et sur les problèmes histologiques et physiologiques en rapport avec l'action endocrine de l'ovaire.

Dans mon travail, je me suis efforcé de mettre en évidence les faits les plus intéressants qui ressortent de mes recherches, et surtout de les coordonner, de montrer leurs relations réciproques et les possibilités d'interprétation biologique. Tout en s'en tenant aux mammifères, j'ai montré dans leurs grandes lignes les différences dans l'action endocrine de l'ovaire à mesure que nous montons dans l'échelle zoologique.

Le problème histologique a été étudié le premier ; en le considérant objectivement, sans me baser sur les conceptions ni les descriptions classiques, je suis arrivé à des conclusions quelquefois différentes de celles généralement acceptées. L'évolution et la transformation des divers éléments ovariens ont été suivies dans leur rythme. Le follicule, organe complet et complexe, a été considéré comme base de toutes les modifications de l'ovaire adulte ; et les variations quantitatives des différents éléments constitutifs de la glande sexuelle féminine ont été mises en rapport avec les phases différentes du cycle folliculaire. Le processus d'atrésie a reçu une interprétation nouvelle ; les corps jaunes faux et les cellules interstitielles ont été considérés comme des formations indépendantes et sans particulière importance endocrinienne.

L'observation soigneuse du cycle folliculaire et du cycle fonctionnel, l'étude de leurs rapports chronologiques et quantitatifs, la constatation du rapport constant entre certaines modifications anatomiques et les manifestations physiologiques correspondan-

tes, nous ont permis de localiser l'élément endocrinien actif dans la cellule de la granuleuse sous ses différentes formes, y compris la transformation lutéinique.

En suivant plus particulièrement quelques-unes des manifestations fonctionnelles, telle que la sécrétion lactée, nous avons pu mieux pénétrer dans leur mécanisme, constatant qu'ils existe deux phases nettement séparées, la phase de formation morphogène et la phase sécrétoire, à conditionnement différent. L'ovaire est l'organe stimulateur principal de l'activité mammaire ; cette action s'exerce par les cellules de la granuleuse, tandis que le corps jaune a une action contraire.

En procédant toujours à un examen comparatif des phénomènes histologiques et physiologiques, nous sommes arrivés à la certitude que le mécanisme principal d'action endocrinienne de l'ovaire n'est pas celui généralement admis ; et, tout en employant la terminologie impropre qui est entrée dans l'usage, nous lui donnons une valeur plus extensive.

A notre avis, à côté d'une sécrétion véritable, il y a dans l'ovaire un processus de réabsorption continue, qui s'exerce directement ou par l'intermédiaire du liquide folliculaire, et qui est la source la plus importante des hormones ovariennes. Comme nous l'avons vu, nous ne pouvons admettre l'existence d'une seule hormone ; en général le corps jaune a une action principalement sécrétoire ; les follicules agissent surtout par la résorption des cellules de la granuleuse, et probablement des ovules.

L'observation constante des animaux greffés, ainsi que l'examen comparé des courbes morphogénétiques de l'animal normal, de l'animal castré, et de l'animal ovariectomisé et greffé, nous ont permis d'étudier les modalités d'action de la greffe, et de vérifier ses lois. Nous avons suivi de cette façon le rythme utérin, et le rythme mammaire des animaux opérés, et nous avons pu surprendre l'existence d'un cycle sexuel anormal, avec des périodes alternées de repos et d'hyperactivité. Entre les mâles et les femelles, il n'existe que des différences de degré ; chez les uns et les autres, la régulation somatique n'est pas si parfaite que chez l'animal normal, et aux manifestations anormales correspondent des modifications histologiques anormales. Entre le greffon et le soma s'établissent des rapports complets d'interdépendance, et ils s'influencent d'une façon tellement intime que l'étude biologique de la greffe peut être, en dernière analyse, réduite à l'étude de leurs relations.

Quant au problème de la prise du greffon, après l'avoir étudié

expérimentalement sur toutes ses faces, j'en suis arrivé à la conviction qu'il s'agit surtout d'un problème biologique, qui doit être résolu biologiquement, en cherchant à influencer par une action directe les conditions de réceptivité du receveur, ou, plus difficilement, en modifiant les conditions du donneur, de façon à créer entre les deux un état d'identité biologique.

En étudiant les conditions de la prise et la question complexe de l'antagonisme des glandes sexuelles féminine et masculine, j'ai mis en évidence l'importance de l'état endocrinien de l'organisme du receveur, et j'ai attiré l'attention sur la nécessité d'aborder la question, non pas isolément, mais dans son cadre naturel, en considérant l'ovaire comme partie hormonique d'un système organique complexe. Les lois du seuil de concentration et de saturation hormonique, que j'ai formulées, ont été un premier essai dans cette voie.

De même mes expériences de greffe ovarienne sur les mâles et les femelles séniles, par les phénomènes de revitalisation observés, démontrent que l'action de l'ovaire n'est pas limitée aux caractères sexuels, et qu'à côté d'une action nettement spécifique il exerce une action générale analogue à celle de la glande masculine.

Le problème du « rajeunissement » est encore obscur. La vieillesse est d'ailleurs un syndrome complexe ; et aucune des méthodes conseillées jusqu'ici n'a donné, en dehors de la greffe, des résultats satisfaisants.

L'examen critique des opérations de greffe humaine confirme l'observation que nous avons déjà faite : à mesure que nous montons dans l'échelle zoologique, les difficultés à la prise deviennent plus grandes ; mais les phénomènes histologiques et physiologiques, à part des différences de détail, sont du même type. Les greffes autoplastiques ont donné des résultats remarquables et durables ; les greffes homoplastiques ont eu des succès plus rares, mais quelquefois très notables. Malheureusement nous manquons de toutes les données nécessaires pour une statistique.

La première condition pour le succès est une indication exacte et une intervention aussi précoce que possible, la seconde une technique rationnelle et scrupuleuse. N'oublions pas que l'âge de la donneuse et de la receveuse, leur état général et endocrinien (syndrome pluriglandulaire) ; les conditions des ovaires à greffer, et une infinité d'autres conditions relatives à la donneuse et à la receveuse jouent un rôle fondamental dans la réussite.

La greffe ovarienne est le procédé le plus rationnel pour soigner un état de carence ovarienne totale ou relative.

La physiologie humaine est bien plus complexe que la physiologie du cobaye et ne permet pas certaines schématisations et simplifications. L'ovaire est soumis à une infinité d'influences différentes, qu'il est nécessaire d'apprécier lorsque nous nous trouvons en présence d'un syndrome ovarien ; ce dernier sera rarement isolé et primitif. Si nous nous bornons donc à la thérapeutique ovarienne sans agir en même temps sur la cause primaire influençante (mauvaise nutrition, processus infectieux, altérations endocriniennes pluriglandulaires, etc...), nous risquons de manquer notre but.

J'ai parlé d'insuffisance ovarienne, mais ce n'est qu'un aspect partiel de la question. L'étude clinique de toutes les formes de dysovarie est éclairée par les recherches expérimentales. La démonstration de l'existence de plusieurs hormones ovariennes nous explique certaines symptomatologies obscures, qu'on a considérées jusqu'ici comme des troubles d'ordre quantitatif, mais qu'il était évidemment impossible de faire rentrer dans un tableau unique. La succession de manifestations très différentes telles que les aménorrhées et les ménorragies était incompréhensible. Au contraire, tous ces phénomènes sont facilement explicables en admettant une altération qualitative dans le cycle ovarien : il ne s'agit pas d'une augmentation de la sécrétion interne ovarienne, selon la formule vague généralement admise, mais de la substitution d'une hormone à une autre, conséquence d'une altération dans le rythme normal de leur production. Des anomalies dans l'atrésie folliculaire, dans la formation et la durée du corps jaune, dans le développement et la maturation folliculaires sont suffisantes pour la production de certains tableaux cliniques.

Après avoir traité de toutes les conditions dans lesquelles la greffe doit être appliquée, nous avons abordé le problème technique, chirurgical de la greffe homoplastique et de la greffe du singe à l'homme. Le problème technique reste encore un problème fondamental, et de sa résolution dépend l'avenir de la greffe.

Pour le moment, sans optimisme excessif, ni scepticisme injustifié, nous pouvons affirmer que la greffe ovarienne présente des indications bien nettes. Les résultats favorables obtenus par la greffe autoplastique, et dans quelques cas de greffe homoplastique et du singe à l'homme, imposent son application à la thérapeutique humaine, lorsque les autres méthodes ont fait faillite.

Si nous voulons maintenant retirer de nos recherches quelques considérations synthétiques, nous pouvons formuler les propositions suivantes :

1° L'ovaire greffé, soit autoplastiquement, soit homoplastiquement, sur les chiens, les lapins, les rats blancs et les cobayes, prend avec une facilité relative, pourvu qu'on suive des règles techniques déterminées ;

2° La prise est d'autant plus facile que nous descendons dans l'échelle zoologique ; mais les différences de pourcentage sont très remarquables, même entre les espèces très proches. Chez le cobaye la prise est constante et se fait également bien sur les mâles châtrés que sur les femelles ;

3° L'ovaire ne paraît pas, par contre, propre à vivre dans des organismes d'espèce différente (greffe télo-hétéroplastique) : il subit alors des phénomènes regressifs allant jusqu'à la résorption totale ;

4° Pour que la prise de la greffe soit possible, il faut que l'organisme receveur soit en état de carence absolue ou relative par rapport à l'hormone sexuelle ;

5° L'ovaire de cobaye est également propre à la prise pendant toute la période de la vie sexuelle et à tous ses stades fonctionnels. L'âge, la condition physiologique de l'hôte, la consanguinité n'ont pas une importance particulière.

La prise est, au contraire, d'autant plus difficile, que la différence d'âge entre donneur et receveur est plus grande.

6° L'ovaire est moins propre à la prise pendant les périodes de repos sexuel ;

7° Chez la femelle, une longue période de castration et l'ablation de l'utérus constitue une condition défavorable ;

8° La présence antérieure d'un greffon qui n'a pas pris, quel que soit son type, rend les animaux plus réfractaires à des greffes successives. L'aptitude à la prise semble aussi diminuer avec des greffes répétées ;

9° Chez les mammifères inférieurs, la question du siège est secondaire : tous les tissus et organes permettant l'irrigation du greffon et n'exerçant pas de compression sur lui sont également favorables.

Chez les mammifères supérieurs, au contraire, le pourcentage des prises subit des variations en rapport avec le siège.

10° Chez le cobaye, les différences d'individualité, de famille, de variété n'ont pas une influence remarquable ;

11° Si la greffe prend, on remarque une pénétration précoce et rapide de vaisseaux qui en assurent la nutrition ;

12° La réaction lymphocytaire varie d'intensité selon les sièges et la nature des greffons ; elle est très limitée dans les greffons intra-ovariques et n'est pas spécifique pour les greffons homoplastiques ;

13° Les différences entre les greffons autoplastiques et les greffons homoplastiques ne sont pas aussi importantes qu'on l'affirme habituellement (cobaye) ;

14° La caractéristique histologique principale de l'ovaire greffé qui a pris, est une tendance à un développement abondant et irrégulier des follicules, qui arrivent en partie à maturation avec formation de corps jaune, et en partie aboutissent à un lent processus d'atrésie ;

15° La première modalité est caractéristique des greffes autoplastiques ; la seconde des greffes hétéro-sexuelles ; les greffes homoplastiques homo-sexuelles ont un comportement intermédiaire ;

16° Les cellules lutéiniques dérivent des cellules de la granulose et peuvent se reproduire par caryokinèse, mais cela n'arrive que rarement ;

17° La présence de corps jaunes vrais et de formes de division ovulaire, au bout de plusieurs mois de greffe, démontre que chez les cobayes une ovulation spontanée est possible ;

18° Une néoformation ovulaire n'a pas lieu dans les greffons ;

19° La caractéristique physiologique principale de l'ovaire greffé et qui a pris, c'est la tendance à une hyperactivité irrégulière, qui est surtout évidente dans les greffes hétéro-sexuelles (cobaye), qui produisent dans l'organisme masculin une série des modifications progressives du type puerpéral sur les mamelons et les mamelle, et du type gravidique sur des fragments d'utérus simultanément greffés. Des phénomènes analogues, quoique moins accentués, ont lieu dans les greffes homo-sexuelles ;

20° L'action de l'ovaire greffé s'exerce d'une façon cyclique, mais par périodes irrégulières ;

21° La greffe ovarienne empêche l'apparition des caractères de castration et suffit à amener l'organisme à son complet état de développement sexuel. Son action s'exerce aussi en provoquant le développement des mamelons accessoires chez la femelle et chez le mâle ;

22° L'ovaire greffé sur des animaux vieux de sexe féminin et de sexe masculin, agit en déterminant une profonde transformation

somatique et psychique, et en activant les diverses fonctions de l'organisme.

Cette action s'exerce, soit directement, soit par l'intermédiaire d'une régénération des ovaires et probablement des testicules du receveur.

23° L'ovaire exerce des actions très différentes : une action spécifique sur les caractères sexuels, et une action générale, aspécifique, analogue à celle exercée par le testicule ;

24° Ces actions physiologiques sont sous la dépendance étroite des modifications histologiques. Une quantité minime de tissu est en puissance capable d'une action maxima, qui s'exerce selon les lois du seuil de concentration et de saturation hormonique. Le temps de latence est variable, et modifie la valeur endocrinienne du minimum efficace ;

25° L'action hormonique de l'ovaire dépend en partie d'une sécrétion interne, et en partie des phénomènes de résorption des éléments actifs ;

26° Cette action est exercée par l'épithélium folliculaire à ses divers stades de transformation, y compris la transformation lutéinique ;

27° L'atrésie folliculaire, soit dans les ovaires normaux, soit dans les ovaires greffés, est un processus complexe, qui se présente sous des formes différentes.

La phase active, au point de vue endocrinien, est la première phase, ou phase épithéliale, dans laquelle la résorption des cellules de la granuleuse se fait avec une intensité maxima.

28° Le corps jaune faux est la terminaison anatomique de certaines formes d'atrésie, et ne semble posséder aucune action endocrinienne propre, de même que les cellules interstitielles ;

29° La résorption des greffons qui n'ont pas pris ne s'accompagne pas, habituellement, de phénomènes fonctionnels ;

30° Les substances spécifiques actives que l'ovaire déverse dans le sang sont différentes et exercent même des actions opposées ;

31° L'ovaire de cobaye est capable de produire à lui seul les hormones nécessaires pour provoquer l'hypertrophie mammaire et la sécrétion lactée sans que l'intervention des hormones fœtaux, placentaires, ovulaires, soit nécessaire et sous l'action mécanique de la succion ;

32° L'hypertrophie de mamelons et de la glande mammaire, aussi bien que la sécrétion lactée, sont provoquées par les cellules de la granuleuse des follicules en voie de maturation et surtout des follicules en atrésie ;

33° Le corps jaune vrai n'exerce pas une action démontrable sur le conditionnement de l'hypertrophie mammaire et semble exercer, au moins à certains stades de son évolution, une action contraire à la lactation ;

34° Chez la femme, l'ovaire est le facteur primaire du développement sexuel, du maintien des caractères sexuels et de la détermination du cycle sexuel. Sans ovaires, le cycle sexuel n'est plus possible, les menstruations ne peuvent pas se produire, l'utérus, les mamelles et tout le tractus génital s'atrophient, le métabolisme et l'équilibre somato-psychique sont troublés. Sans ovaires ne sont pas possibles ni l'hypertrophie gravidique utérine ni le commencement de la sécrétion lactée ;

35° Tout trouble dans le fonctionnement endocrin de l'ovaire détermine un état pathologique définitif ou transitoire, modifiable ou non selon l'époque de son apparition et de sa gravité. A côté des syndromes d'hypo et d'hyperfonction, il y a un groupe obscur des syndromes dépendant d'une altération qualitative ou chronologique du cycle sécrétoire ovarien ;

36° La greffe est indiquée dans une série de troubles sexuels et généraux. Elle sera d'autant plus efficace que l'intervention est précoce et que la symptomatologie est pure. L'infantilisme, l'hypoplasie et l'aplasie génitale, le retard et l'arrêt du développement génital ; la castration pour cause différente et la ménopause pathologique ; le dysovarisme accentué, l'insuffisance ovarienne grave dans son acception plus large, la stérilité ovarienne sont les syndromes les plus importants qui peuvent être modifiés, quoique en des proportions bien diverses. La greffe revitalisante est encore à l'étude. La greffe ovarienne peut encore être envisagée, avec la réserve la plus grande, en certaines formes mentales et dans de particuliers syndromes pluriglandulaires (greffe associée) ;

37° La greffe peut être substituante (castration) ou excitante lorsque son action s'explique par l'intermédiaire des ovaires de la receveuse qui en sont stimulés. L'indication pour l'un ou pour l'autre type de greffe doit être établie, cas pour cas ;

38° La greffe autoplastique doit toujours être préférée lorsqu'elle est possible ; autrement, on aura recours à la greffe homoplastique qui peut aussi donner, quoique en pourcentage plus petit, un résultat parfait ;

39° La greffe du singe à l'homme est en expérimentation ;

40° Le choix de la donneuse est très important ; on choisira un des ovaires sains d'une femme jeune en état parfait d'équilibre

endocrinien et si possible du même âge environ de la receveuse ; la détermination du groupe sanguin sera faite en présence de plusieurs donneuses, mais il ne semble pas posséder une grande valeur ;

41° Il faut suivre scrupuleusement les règles générales techniques indiquées, en choisissant, d'après les indications diverses et les diverses conditions opératives un siège différent. Lorsque possible, la greffe intra-ovarique et à la surface des ovaires (infantilisme, dysovarisme, etc.) est à conseiller ;

42° En résumé, la greffe ovarienne peut être utilement employée dans une série de troubles génitaux de la femme. Elle a donné, surtout si autoplastique, des résultats remarquables en plusieurs cas. La possibilité d'une prise durable histologique et fonctionnelle doit être admise même pour la greffe homoplastique bien qu'en petit pourcentage. A l'état actuel de nos connaissances, cette thérapie doit être envisagée sans optimisme et sans scepticisme exagérés, bien souvent en l'associant à une opothérapie pluriglandulaire. Elle réussira, vraiment efficace, là où l'on ne se bornera pas à soigner par elle un symptôme ovarien, mais où l'on cherchera en même temps à remonter à la cause réelle de l'état morbide et à créer des conditions propres à l'exercice complet de l'action endocrine de l'ovaire.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ADAMBERG LEIDA, *Korrapäratu jookssuaeg ovaariumi transplanteerimisel*. Aratrükk Eesti Arstist. 1926, N. 5.
- ALQUIER L., *Zur Frage der Transplantation der Ovarien beim Menschen*, Berl. Klin. Wochenschr. 1910, p. 112.
- ALESSANDRI, *Trapianti di tessuti viventi adulti ed embrionali in alcuni organi del corpo*. Policlinico 1898, 4, e Zentr. f. Path. Anat. 1898, 9, 309.
- AMICO-ROXAS, *La trapiantazione ovarica in rapporto al processo della ovulazione, della gravidanza e del metabolismo organico*. Arch. di ost. e gin. Napoli, 1901, 8, 262-283 ; 344-368.
- ARENDE E., *Ueber Ovarientransplantation*. Versamm. Deutsch Naturfor. u. Aertze. Düsseldorf 1896.
- *Demonstration und Bemerkungen zur Ovarientransplantation*. Centralblatt f. Gyn., Leipzig 1898, 22, 1116-1117.
- *Ovarientransplantationen*. Verhandl. d. Gesell. deutsch. Naturf. u. Aertz. 1898, 50, 173.
- *Ueber Ovarientransplantation*. Vers. deutsch. Naturf. u. Aertze. 1905.
- ARTHUR MC. A. N., *Autogenous transplantation of ovaries*. Med. Journ. of Australia, 1924, 11, 116.
- ATHIAS M., *L'activité sécrétoire de la glande mammaire hyperplasiée chez le cobaye mâle châtré consécutivement à la greffe de l'ovaire*. C. R. Soc. de Biol., 1915, 78, 410-412.
- *Etude histologique d'ovaires greffés sur des cobayes mâles châtrés et enlevés au moment de la sécrétion lactée*. C. R. Soc. de Biol., 1916, 79, 553-556.
- *Sur le déterminisme de l'hypertrophie de la glande mammaire et de la sécrétion lactée*. Id. 1916, 79, 557.
- *Invaginations de l'épithélium superficiel et néoformation ovulaire de l'ovaire transplanté chez le cobaye*. Id. 1920, 83, 1647-1649.
- *Etudes histologiques sur la greffe ovarienne*. Libro en honor de D. Santiago Ramon y. Cajal, Madrid 1922.
- *Sur l'antagonisme des glandes sexuelles. A propos des notes récentes de A. Lipschütz et de H. E. Voss*. C. R. Soc. de Biol., 1924, 91, 234.
- *Sur une formation atypique constituée aux dépens des éléments folliculaires dans un ovaire transplanté chez la chienne*. C. R. Ass. d'Anat. 1921, 21-23.
- BAILEY H., *Experimental studies following oophorectomy*. Am. Journ. Obst. and Gyn. 1921, 2, 77-83.

(1) La bibliographie sur l'ovaire étant immense, je reporte ici seulement la littérature sur la greffe ovarienne.

- BAINBRIDGE W., *Double salpingoophorectomy with partial auto-ovarian transplantation followed by twelve years of menstruation a normal pregnancy and an uncomplicated menopause at fifty one years of age.* A. J. Obst. and Gyn. 1923, 379-43.
- *Transplantation of human ovaries ; present status and future possibilities.* Am. J. Obst. and Gyn. 1923, 493-98, 558-60.
- BARFURTH D., *Regeneration und Transplantation in der Medizin.* Jena 1910
- BASSO G. L., *Ovarientransplantation.* Arch. f. Gyn. 1905, 77, 511.
- BAZY P., *A propos des greffes ovariennes.* Bull. Soc. Med. 1921, 86, 100.
- BELL W. BLAIR, *Ovarian grafting.* Brit. Med. 1918, 1, 619.
- *Nature of the ovarian function and surgical methods adopted to secure the benefits of the ovarian secretions.* Lancet. London, 1920, 2, 879-884.
- BENESCH et KÖHLER, *Experimentelle Versuche zur Wiederherstellung der Konzeptionsfähigkeit durch intra-uterine Verlagerung der Ovarien.* Zeitschr. f. Gyn. 1924, 46, 2513.
- BENKISER, *Verh. d. deutsch. Gesell. f. Gyn.* 1891.
- BENTON W., *Ovarientransplantation.* Centr. f. d. Grenz. d. Med. u. Chir. Jena, 1915, 19, 181-89.
- BERT P., *De la greffe animale.* Paris, 1863.
- BIEDL, *Innere Sekretion.* Urban u. Schouvenberg, 1922.
- BOBST, *Ovarientransplantation.* Virchow's Path. Anat. 1913, 1, 633.
- *Transplantation von Gelenken, Muskeln und Ovarien.* 17. Tag deutsch. path. Gesell. München, 1914.
- *Die Verpflanzung normalen Gewebe in ihre Beziehung zur zoologischen und individueller Verwandtschaft.*
- BORUTTAU H., *Steinach's Arbeiten und die Verjüngungsfrage.* Zeitsch. f. Artz. Fortb. Jena, 1921, 18, 129-31.
- BRANDES, Berl. Tageblatt. 7 giugno, 1914, n. 289.
- BRENNAN T. G., *Epilepsie menstruelle traitée par la transplantation ovarienne.* Rev. med. du Canada, Montréal, 1902, 6, 759-60 e Gaz. de Gyn., Paris, 1903, 18, 230-34.
- BREWITT, *Transplantation eines Ovariums.* Deutsche. Med. Woch. 1908, 34, 1700.
- BRUGNATELLI E., *L'innesto ovarico nella terapia del gozzo endemico.* Folia gynaecol. XXII, 3, 1925.
- BRUYNE (DE) F., *Over de Klinisch overplanting von ovarium weefel.* Vlaamsch. Geneesk. tijdschr. (Gent), 1922, 37-39, estr. in Gyn. Endocrinology, 1922, 6, 450.
- *Contribution à l'étude de la greffe clinique du tissu ovarique.* Soc. belge de gyn. et d'obst. 1922.
- BUGURA, *Disk. zum Vortrag von Foges.* Klin. Woch. 1907.
- BURCKHARD, *Zur Ovarientransplantation.* Sitzungsberichte der phys. med. Gesell. Würzburg. 1908. Berl. Klin. Woch. 1908, 1337.
- *Ein Beitrag zur Ovarientransplantation ; Transplantation von Ovarien in die Hoden.* Ziegler's Beiträge zur Path. Anat. u. z. allg. Path. 1908, 263-283.
- CALVANICO R., *Le modifiche istologiche dei trapianti ovarici negli animali.* Rass. internat. di clin. e terap., 1926. N. 8, pag. 535-53.

- CARIDROIT F. — *Transplantation testiculaire et ovarienne chez les gallinacés*. Bulletin Biol. de la France et de la Belgique, 1926, LX, fasc. 2, p. 135-312.
- CARMICHAEL E., *Conservative surgery of the uterus and ovaries. Its possibilities from the experimental standpoint*. Ed. med. Jour. N. S. 1909, 2, 242. Disk. zu Davidsohn, Edimburg. 1912.
- CARMICHAEL E. SCOTT, *The possibilities of ovarian grafting in the human subject as judged from the experimental standpoint*. J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1907, 215-223.
- CARREL A. GUTHRIE C., *Technique de la transplantation homoplastique de l'ovaire*. C. R. Soc. de Biol. Paris, 1906, 40, 466-68.
- CARREL A., *La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*. Lyon. med. 1902.
- et GUTHRIE, *A new method for the homoplastic transplantation of ovary*. Science, 1906, 23, 5.
- CASALIS G.-A., *Note on a case of ovarian transplantation*. J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1909, 15, 325-27.
- CASTIGLIONI G., *Tentativi per modificare il comportamento di innesti omoplastici di organi*. Congr. Soc. it. chir. 1925.
- *Ulteriori indagini intese a modificare il comportamento di innesti omoplastici di organi*. Atti, Soc. Lomb. di Scien. Med. Biol. 1926.
- *Ricerche intese a modificare il destino dell'innesto omoplastico di organi a secrezione interna*. Rif. med., XLIII, 1927, N. 17, p. 387-88.
- subject as judged from the experimental standpoint. J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1907, 215-223.
- CASTLE, *On some influence in ovarian transplantation*. Science, 1911, 34, 113.
- *On germinal transplantation*. Carnegie Inst. Publ. 1911, 114.
- CASTLE and PHILLIPS, *A successful ovarian transplantation in the guinea-pigs and its bearing on problems of genetics*. Science, 1909, 30, 312.
- *On germinal transplantation in vertebrates*. Publ. N° 114 of the Carnegie Inst. 1911.
- *Further observations on ovarian transplantation in guinea pigs*. Science, 1912, 38, 783.
- *The Journal of Am. Med. Ass.* 1914 (10 gennaio).
- CASTRO A. (Dott.) O. *Ensayos de rejuvenescimiento organico e a terapeutica da dystrophia genitoglandular*. Ass. Soc. de Méd., Montevideo, 1921, VI, 253-57.
- CELESIA, *L'ibridazione per innesto nel suo significato per l'ereditarietà dei caratteri acquisiti*. Riv. Scien. biol. Ann. 2°, n° 2.
- CHALFANT A., *Subcutaneous Transplantation of ovarian tissue*. Surg. Gyn. and Obst. 1915 (novembre).
- *Surgery Gyn. and Obst.*, 1915.
- CHAMPY CH., *Etude expérimentale sur les différences sexuelles chez les tritons (Triton alpestris Laur)*. Arch. de morph. gén. et exp. 1922.
- *Sexualité et hormones*. Doïn. Paris, 1924.
- CIARLO E., *Enderinologia ovarica. Su estudio anatomo-fisiologico. Innesso ovarico*. Scienza medica. Buenos-Aires, 2 avril 1923.
- CLARK J. G., *Transplantation of the ovaries*. Med. 1899, 2, 157.
- *Ovarian transplantation*. Prog. Med. 1899, 228-229.
- COLOMBINO, *Ueber Transplantation der Ovarien beim Menschen*. Gyn. Rund. 1914, 23-24, 705.

- CONE MC., *Preliminary report of transplantation of the ovaries*. Am. Journ. of Obst. N. Y. 1899, 40, 214-214.
- C. CORREA DA COSTA. — *Un cas de greffe ovarienne*. Rev. de Gyn. et Obst., 1925, N. 11.
- COUSIN G., *Greffe humaine et greffe animale*. Montp. méd. 1894.
- CRAMER H., *Transplantation menschlicher Ovarien*. Münch. Med. Woch. 1906, pag. 1906.
- *Ueber Transplantation menschlicher Ovarien*. Deutsche. Med. Woch. 1906, 32, 1884-1885.
- *Transplantation der Ovarien*. Gyn. Rund. 1909, 8594-596.
- *Transplantation der Ovarien*. Deutsche. Med. Woch. 1910, 294.
- *Erfahrungen über Ovarientransplantation bei Menschen und Tieren*. Deutsche. Med. Woch. 1919, 45, 475.
- CROOM, *A case of heteroplasic ovarian grafting followed by pregnancy and aliving child. Query : who is the mother ?* Trans. Edimb. Obst. Soc. 1905-6, 31, 194.
- Journ. of Obst. and Gyn. X, 197.
- CHROBACK, *Ueber Einverleibung von Eierstockgewebes*. Centralb. f. Gyn. 1896, 20, 521.
- CLARK, *Ovariantransplantation*. Prog. Med. Phil. 1923.
- DAVENPORT, *The transplantation of ovaries in chickens*. Journ. Morph. 1911, 22, III.
- DAVIDSOHN, *Ovarientransplantation*. Verh. Edimb. Obst. Soc. 1912.
- DEDERER, *Succesfull experimental homotransplantation of the Kidney and the Ovary*. Surg. Gyn. and Obst. 1920, 31, 45-50.
- DELAGENIÈRE, *Hegar's Beiträge z. Geb. u. Gyn.* 1908, 229.
- DE LEE J., *Autotransplantation of the corpus luteum*. Surg. Gyn. and Obst. 1920, 22, 80.
- DE ARAYON, *Injertos ovaricos*. Rev. Cubana Ost. ginec. 1922.
- DUDLEY PALMER, *Intrauterine implantation of the ovary*. C. R. Cong. period internat. de Gyn. et d'Obst. 1899, 387-388.
- *Intra-uterine implantation of the ovary*. Post-Graduate N. Y. 1900, 15, 546-548.
- *Further report upon ovarian implantation*. Congr. int. de Med. C. R. sect. Gyn. Paris. 1900, 387-388.
- *Results of ovarian surgery*. J. Am. M. Ass. 1901, 37, 357-360.
- *Some results of ovarian surgery with further report upon intra-uterine implantation of ovarian tissue*. Med. Rec. N. Y. 1920, 49, 929.
- *Opérations conservatrices sur l'ovaire. Greffe ovarienne*. Presse méd. 1900, 75-173.
- ENDERLEN, *Med. Vochenschr.* 1912, 49.
- ENGEL, *Ueber die Transplantation weiblicher Genitalien beim Hunde und ihre praktische Bedeutung für die Frau*. Berlin. Klin. Woch. 1911, 1193.
- *Kann die Ovarientransplantation als Erfolgreiche Behandlung der Ausfallerscheinungen kastrierten Frauen angesehen werden ?* Berl. Klin. Woch. 1912, 895.
- ESTES W. E., *Implantation of a part of an ovary into a horn of the uterus*. Med. Times. 1922, I, 132.
- *Ovarian implantation*. Surg. Gyn. and Obst. 1924, 3, 394.

- ESTES W. E., *A method of implanting ovarian tissue in order to maintain ovarian function*. Pennsylvania M. J. 1909-10, 13, 610-613.
 — *Further results with ovarian implantation*. J. Am. Ass. Chicago. 1924, LXXXIII, 674-77.
- FISHE F., *The Uterus again*. Ann. Gyn. and. Ped. 1898-99, 12, 379-85.
- FLEISCHMANN, *Myomentwicklung nach Ovarientransplantation*. Centr. Gyn. Lypsia, 1922.
 — *Ovarientransplantation*. Wien. Med. Wochensch. 1922, 348.
- FOA, *La greffe des ovaires en relation avec quelques questions de biologie générale*. Arch. ital. de biol., 1900, 43.
 — *Sur la greffe des ovaires*. Arch. it. de biol. 1901, 364-377.
 — *Trapianti ed opoterapia*. Terapia. Mai 1926, p. 129-140.
- FOGES A., *Ovarientransplantation in die Milz*. Wien. Klin. Woch. 1907, 615.
 — *Ovarientransplantation*. Wien Klin. Woch. 1908, 271.
 — *Zur Lehre von sekundären Geschlechtscharakteren*. Arch. f. der ges. Phys. 1901.
- FORTI E., *Su due innesti ovarici*. L'arte ostetrica, n. 4, 1925.
- FRANCK R. T., *Ueber Transplantation der Ovarien*. Centr. f. Gyn. 1898, 22, 444-46.
 — *Zur Ovarientransplantation*. Chir. Congr. 1910, pag. 1915.
- FRÉDÉRICQ, Rev. gén. des sc. pures et appl. Février 1908.
- FULLERTON, *Ovariantransplantation*. Cleveland Med. J. 1916.
- GARRÉ, *Transplantation in Chirurgie*. Münch. Med. Woch. 1906, et Verh. der deutsch Naturf 1906.
- GIRAD, *Ovarian autotransplantation*. California State J. M. 1922, 20, 21-26.
- GLASS, *An experiment in transplantation of entire human ovary*. Med. J. N. Y. 1899, 74, 523-25.
- GLEY E., *Les sécrétions internes*. Baillière, 1925.
- GOODALE, *A feminized Cockerel ?* Science, 1914, 41, 594 et J. of exp. Zool. 1916, 20.
 — *Feminized male birds*. Genetics. 1918, 3.
- GOLDZIEHER M. MAKAI E., *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere*. Wiesbaden, 1913.
- GOTTSCALK, *Disk. zu Engel*. Berl. Klin. Woch. 1911, 1193.
- GRAVES, *Transplantation and retention of ovarian tissue after hysterectomy*. Am. J. Obst. N. Y. 1917, 42, 208-227.
- GRIGORIEFF, *Die Schwangerschaft bei der Transplantation der Ovarien*. Centr. f. Gyn. 1897, 21, 1163.
 — *Woprosu o transplandatii jaitschnikow*. St-Pétersbourg, 1899.
- GUTHRIE C. C., *Results of removal and transplantation of ovaries in chickens*. Proc. Am. Physiol. Soc. 1907, 16.
 — *Results of Transplantation of ovaries in chickens*. Quart. Bull. M. Dep. Wash. 1907, 6, 45.
 — *Further results of Transplantation of ovaries in chickens*. J. exp. Zool. Phila. 1907, 18, 563-76.
 — *Results of ovarian Transplantation on body-weight and egg-weights in fowls*. J. Am. ; M. Ass. 1908, 51, 1314.
 — *Results of removal and transplantation of ovaries in fowls*. I. of exp. med. 1908. (Luglio).
 — *Guinea-pig graft-hybridis*. Science N. Y. 1909, 774.

- GUTHRIE C. C., *The survival and growth of subcutaneously engrafted ovarian and testicular tissue. The survival of engrafted thyroid and renal tissue.* Proc. Soc. of exp. biol. and med. 1910, 12, 269.
- *On graft hybridis.* Ann. Rep. of thr. Am. Med. Ass. 1911.
- *On evidence of soma influence on offspring from engrafted ovarian tissue.* Science 1911, n. 856, pag. 816.
- *Ovarian Transplantation.* Jour. of. Am. Med. Ass. 1915, 64, 22.
- et LEE M. E., *Ovarian transplantation.* I. am. Ass. 1915, 64, 1823.
- HABERLANDT L., *Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere durch subcutane Transplantation von Ovarien trächtiger Weibchen.* Pflüger's Arch. f. d. ges. Phis. d. Men. u. d. Tiere. 1922, 235, 270.
- HAENENS, *Le scalpel,* 1926, N. 28. Réf. Presse médicale, août 1926.
- HALBAN J., *Ueber Ovarientransplantation.* Wien. Klin. Woch. 1899, 124.
- HALLAUER, *Zur Frage der Eierstocktransplantation.* Zentralbl. f. Geburt u. Gyn. 1924, LXXXVIII, 459-74.
- HAMMERSCHLAG, *Disk. zu Engel.* Berl. Klin. Woch. 1911, 25.
- HARMS, *Ueber Ovarialtransplantation bei Regenwürmern ; eine Methode zur Bastardierung.* Zool. Anz. 1910, 36.
- *Ovarialtransplantation auf fremde Spezies bei Tritonen.* Zool. Anz. 1911, 37, 225.
- *Ueberpflanzung der Ovarien in einer fremden Art. I. Mitt. Versuchen an Lumbriciden.* Arch. f. Entw. 1912, 34.
- *Ueberpflanzung der Ovarien in einer fremden Art. II Mitt. Versuche an Tritonen.* Arch. f. Entw. 1913, 4, 35.
- *Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen und deren Beziehungen zum Gesamtorganismus.* Jena. Fischer, 1914.
- *Das Problem der Geschlechtbestimmung und die sogenannte Verjüngung.* Naturwissenschaften Berlin, 1912, 9, 184-189.
- *Zeitsch. f. Anat. und. Entw.* 1921, 62, 1-38.
- *Zool. Anz.,* 1921, 53, 253-265.
- HARTMANN, *Greffes ovariennes.* Bull. et. mém. Soc. Chir. Paris, 1911, 37, 1193.
- HARTOG, *Klinische Ergebnisse der Eierstocküberpflanzung.* Deut. Med. Woch. 1920, 46, 784.
- HAYNIE, *Med. Rec.* 1899, 55.
- HEAPE W., *Preliminary note on the transplantation and growth of mammalia ova within a utherine foster-mother.* Proc. Roy. Soc. 457.
- *Further note on the transplantation.* Id., 1898, 62, 178.
- HELLER, *Ueber Organtransplantation.* Die deutsche Klinik am Eingang des 20 Jahr. Wien-Berlin, 1909.
- *Transplantation.* Ergebnisse der Chir. und Ost. 1910.
- HERLITZKA, *Recherches sur la transplantation ; la transplantation des ovaires.* Arch. It. de Biol. 1900, 34, 89.
- *Quelques remarques à propos de la transplantation des ovaires.* Id. 1900, 38.
- HIGUCHI, *Ueber die Transplantation der Ovarien.* Arch. f. Gyn. 1910, 91, 21.
- HIRSCHFELD M., *Sexualpathologie.* Bonn. 1918, p. 100.
- HITSCHMANN et ADLER, *Arch. f. Gyn.* 1913, 100.
- HOOPER J. W., *Homoplastic transplantation of one ovary into a woman suff. of amenorrhea with insanity.* Austr. med. Jour. 1912, 2, 1297.

- ILLROY Mc., *Ovarian grafting*. Glasgow med. j. 1912, 78, 123.
- JACOBOS, *L'abandon des ovaires et la greffe ovarienne dans l'insuffisance ovarienne*. Prog. méd. belg. 1912, 14, 1, 169.
- JAM, *Beiträge zum Studium der Transplantation*. Arch. f. Klin. Chir. 1913, 102, 57.
- JAYLE, *Greffes ovariennes pratiquées : 1. Chez le même animal d'un point à l'autre du péritoine ; 2. Entre animaux de même espèce ; 3. Entre animaux d'espèce différente*. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris, 1897, 72, 641.
- JOERST, *Transplantationversuche an Regenwürmern*. Sitz. d. Ges. z. Ref. d. ges. Nat. Marburg, 1895.
- *Transplantationsversuche an Lumbriciden*. Arch. f. Entw. 1887, 418.
- KALTENBACH R., *Ueber Eierstocktransplantation bei Ranen und Poekingenten*. Zeitsch. f. indukt. Abstamm. u. Vererb. Leipz. 1916-1917, 17, 258-253.
- KATSCH, *Lésions anatomo-pathologiques de l'ovaire transplanté*. Thèse de Dorpat. 1901.
- *Zur Histologie des transplantierten Eierstockes*. Rus. Med. Fun. Bell. 1904, 9, 462-522.
- KAWASOYE, *Kann ein transplantiertes Ovar sich ebensogut entwickeln wie ein in loco gebliebener ?* Zeit. f. Geb. u. Gyn. 1912, 71, 325.
- KAISER F., *Zur Frage der Transplantation der Ovarien beim Menschen*. Berl. Woch. 1910, 47, 1122-1125.
- KALB, *Ueber einen Verjüngungsversuch bei der Ziege*. Verh. de. Schweiz. Naturf. Ges. 1922, 10, 111.
- *Mitteilung über ein Verjüngungsversuch bei der Ziege durch Ovarientransplantation*. Wien. Klin. Woch. 1923, 45.
- KERMANN, *Contribution à l'étude des greffes de l'ovaire*. Thèse de Paris, 1902.
- KERMARREC, *Ueber die peritoneale und intraorganische Ovarialverpflanzung*. Cent. f. Gyn. 1902, 2, 1144.
- *Contribution à l'étude des greffes de l'ovaire (greffes péritonéales et intra-organiques)*. Thèse de Paris, 1901, 902.
- KNAUER, *Einige Versuche über Ovarientransplantation beim Kaninchen*. Cent. f. Gyn. 1896, 20, 524-528.
- *Bemerkung zu der Mitteilung von Grigorieff ; Die Schwangerschaft bei der Transplantation*. Cent. f. Gyn. 1897, 26, 8421.
- *Zur Ovarientransplantation (Geburt an normalem Ende der Schwangerschaft nach Ovarientransplantation beim Kaninchen)*. II. 1898 22, 201-203.
- *Zur Dr. Arendt's Demonstration und Bemerkungen zur Ovarientransplantation auf der 70 Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Düsseldorf*. Id. 1898, 22, 1257-1260.
- *Ueber Versuche mit Ovarientransplantation beim Kaninchen*. Centr. f. Gyn. 1898.
- *Die Ovarientransplantation*. Experimentelle Studien. Arch. f. Gyn. 40, 322-376.
- *Verpflanzung des Eierstocks in* : Lexer. Die freie Transplantation. Stuttgart, 1919.

- KOPEC ST., *Ueber morphologische und histologische Folgen der Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen*. Bull. Ac. Scienc. Cracovia, 1910.
- *Untersuchungen über Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen*. Arch. f. Entw. 1911, 33, 1.
- *Nochmals über die Unabhängigkeit der Ausbildung sekundären Geschlechtscharaktere von die Gonaden bei Lepidopteren*. Zool. Anz. 1913, 14.
- KORCHAELT, *Regeneration und Transplantation*. Jena. 1907.
- *Ueber der Beeinfluss der Komponenten bei Transplantation*. Med. Nat. Arch. 1906, 1.
- KRAUSE W., *Ueber experimentellen Hermaphroditismus*. Deutsche. Med. Woch. 1923, 42.
- LABUSQUIÈRE, *Greffes ovariennes. Usage thérapeutique du suc ovarique*. Ann. de gyn. et d'obst. 1897.
- *Greffes ovariennes : leurs résultats*. Ann. gyn. et obst., 1898, 50, 123-28.
- LANGHANS N., *Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fortpflanzung*. Verh. deutsch. Zool. Ges. 1909.
- LATIS BEY, *Grefte ovarienne de la guenon à la femme*. Bruxelles méd., n. 31-32, juin 1927.
- LE CONTE, *Transplantation of the ovaries*. Med. Soc. of California, 1899.
- LIBROIA L., *Innesti ovarici. Ricerche sperimentali ed istologiche*. Rif. Med. 1911, 370.
- LEXER E., *Die freien Transplantationen*. Stuttgart, 1919.
- LIEPPMANN, *Kurzgefasstes Handbuch der gesamte Frauenheilkunde, Gynäkologie und Geburtshilfe*, 1924.
- LIMON, *Etude histologique et histogénétique sur la glande interstitielle de l'ovaire*. Tesi di Nancy, 1901.
- *Note sur la transplantation de l'ovaire*. C. R. Soc. de Biol. 1904, 57, 134-45.
- *Etat de la glande interstitielle dans des ovaries transplantés*. — Journ. de phys. et path. gen. 1904, n. 5.
- LIPSCHÜTZ A., *Ueber den Antagonismus der Geschlechtsdrüsen und seine Bedeutung für die Pathologie*. Klin. Wochensch. 1924, 3, 42.
- *Intervention opératoire testiculaire et antagonisme des glandes sexuelles*. C. R. Soc. de Biol. 1924, 91, 865.
- *A propos du mécanisme de l'action féminisante de la greffe ovarique. L'hétérogreffe ovarienne de la lapine au cobaye n'éveille pas d'effet hormonal féminin*, id. 1924, 91, 870.
- *Ricerche nuove sull'ermafroditismo sperimentale e sull'antagonismo tra le ghiandole sessuali*. Rass. di studi sess. e di eug. 1924, IV, 297.
- *Latent glandular hermaphroditism. New unbolting esperiments*. Journ. of Phys. 1924, LIX, 333-33.
- *Analyse par fractionnement du temps de latence de l'effet hormonal féminin, chez les mâles féminisés*. C. R. Soc. de Biol. 1925, 92, 141.
- *Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen*. Berl. 1919.
- *The internal secretion of the sex glands. The problem of the « Puberty gland »*, 1924.
- *Réaction spécifique à la greffe ovarienne chez des cobayes mâles et femelles*. C. R. Soc. de Biol. 1925, XCIII, 1463.

- LIPSCHÜTZ A., *Influence de l'âge du porteur sur la fonction endocrine de la greffe ovarienne*. C. R. Soc. de Biol. 1925, XCIII, 1066.
- et KRAUSE, *Recherches quantitatives, sur l'hermaphrodisme expérimental*. C. R. Soc. de Biol., 1923, 89-220.
- *Temps de latence dans l'hermaphrodisme expérimental*. 1923, 98-1136.
- Id. et collaborateurs, *Experimentelles Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen*. Pflüg. Arch. f. der ges. Phys., 1925 et 1926. 12, Mittheilungen.
- *Ovarielle Dynamik auf experimenteller Grundlage*. Aratrükk « Esti Arstist », N. 5, 1926.
- LIPSCHÜTZ A. et L. ADAMBERG, *Nouvelles expériences sur la loi de la constance folliculaire*. C. R. Soc. de Biol., 1925. XCIII, p. 2464.
- LIPSCHÜTZ A. et LANGE F. ; SVIKUL D., *La production d'hormones ovariennes ou testiculaires est-elle inhibée dans l'hermaphrodisme glandulaire latent ?* C. R. Soc. de Biol. 1925, 4, 145.
- et TIITSO, *Le problème de l'hyperféminisation*. Id. id. 143.
- et VOSS H. E. V., *Hermaphrodisme expérimental causé par transplantation ovarienne intrarénale avec réduction de la masse testiculaire*. C. R. Soc. de Biol. 1924, 40, 1139.
- — *Le problème de l'antagonisme des glandes sexuelles dans l'hermaphrodisme expérimental*. Id. id. 1141.
- — *Déclanchement de l'action hormonale féminine par castration testiculaire dans l'hermaphrodisme expérimental glandulaire*. Id. id. 1239.
- — *A propos du mécanisme de l'action inhibitrice du testicule dans l'hermaphrodisme expérimental glandulaire*. Id. id. 1332.
- — *Nouvelles observations sur le temps de latence de l'action hormonale et la quantité d'ovaire implantée, dans l'hermaphrodisme expérimental*. Id. id. 1410.
- — *Nouveaux faits concernant l'antagonisme entre les glandes sexuelles*. Id. id. 868.
- *Nouveaux faits concernant l'antagonisme entre les glandes sexuelles*. C. R. Soc. de Biol., 1924, XCI, p. 868.
- LISSIANSKI, *Zur Transplantation der Ovarien in die Gebärmutter*. Kiewner Universitätsnachrichten. 1911, n. 6.
- LIVINI, *Trapianti di organi animali*. Mon. Zool. it. 9.
- LOEFQUIST R., *Some cases of transplantation of ovary*. Duodecim. Helsinki. 1907, 33, 122-29.
- LONG G. et EWANS H., *Rhythmical recurrence of the typical oestrus after ovarian transplantation*. Anat. Rec. 1920, 18, 245.
- *On the rapid maturation of the ovary by transplantation of the youthful gonad to adults*. Id. 1921, 21, 60.
- LUCAS-CHAMPONNIÈRE, *A propos de la greffe ovarienne : un cas de greffe ovarienne hétéroplastique ; grossesse et accouchement d'un enfant vivant ; grossesse après ablation des deux ovaires*. J. des sages-femmes. Paris, 1907, 35, 290.
- *Disk. pour. Mauclairé. A propos, ecc.*, Bull. Soc. de Chir. 1909.
- LUKASCHEWITZ, *Ueber die Transplantation der Ovarien*. Centr. f. Gyn. 1899, 20, 270.

- LUKASCHEWITZ, *Ueber die Transplantation der Ovarien. Einige Tierversuche.* Russ. Vratch. Saint-Petersbourg, 1899, 29, 914.
- LYDSTON F., *Implantation of generative glands and its therapeutics possibilities.* N. Y. M. J., 1914, 745, 812, 862, 913.
- *Sex gland implantation, some further experimental observation.* N. Y. M. J., 1915, 101, 601-665.
- *Sex gland implantation additional cases and conclusions to date.* J. Am. Ass. 1916, 66, 1540, 43.
- MAGNUS W. — *Transplantation of the ovaries with special reference to the results.* Cristiania, 1907, 1057-1061.
- MANLEY O. T. et MARINE D., *Transplantation of ductless glands with reference to permanence of function.* J. Am. M. Ass. 1916, 67, 260-262.
- MANSFIELD, *Eierstock und Geschlechtstrieb.* Klin. Woch. 1922, 1, 1760.
- MARCHESE B., *Sulla trapiantazione dell'ovaie.* Arch. it. di gin. 1898, 1, 340-363.
- MARSHALL F., *The Physiology of reproduction.* London, 1922.
- MARSHALL F. et JOLLY, *Preliminary communication upon ovarian transplantation in some individual.* Quart. J. exp. Phys. 1908, 1, 115-20.
- *The nature of the ovarien influence upon the uterus as illustrated by the effects of excision and grafting of ovaries.* Edimburg med. Journ. 1907, 63, 208.
- *Ovarian transplantation.* J. of Am. M. Ass. 1908, 21.
- *Results of heteroplasic ovarian transplantation compared with those produced by transplantation in same individual.* Quart. J. exp. Phys. 1908, 115-120.
- MARTIN F. H., *Ovarian Transplantation and reconstruction of the fallopian tubes ; with report of two cases and view of literature.* Chicago. M. Rec. 1903, 26, 1, 12.
- *Transplantation of ovaries.* Surg. Gyn. and Obst. 1908, 33, 489, 521.
- *Ovarian transplantation in lower animals and women ; review of the literature and bibliography.* Id. 1911, 13, 45-63.
- *Ovariantransplantation.* Id. 1915 (novembre).
- *Ovariantransplantation.* Am. J. of obst. 1915.
- *Present status ovarian transplantations.* Am. gyn. Soc. proc. 1915.
- *Progress in the study of ovarion transplantation and ovarian secretion.* Surg. Gyn. and Obst. 1917, 42, 257-277.
- *Greffes ovariennes.* Ann. de gyn. et obst. 1916, 17, 186.
- *Ovarian transplantation.* Surg. gyn. and obst. 1922, 35, 537-585.
- Tr. An. Gyn. Soc. Phila. 1922, 232.
- MATHEI, *Erfolge nach Ovarialtransplantation.* Zentr. f. Gyn. 1924, XXXV, 1918-20.
- MATUYAMA R., *Parabiose.* Zikkentehik. 2, 1919.
- MAUCLAIRE, *Autogreffes sous-cutanées des ovaires après salpingo-ovariectomie.* Gyn. Paris, 1900, 494, 595.
- *Les greffes ovariennes avec ou sans anastomoses vasculaires chez la femme.* Arch. gen. de Chir. 1908, 2, 571-85.
- *A propos des greffes ovariennes.* Bull. et mém. Soc. Chir. de Paris. 1909, 35, 179-191.
- *Sur les greffes ovariennes.* Presse med. 1911, 91, 923.
- *Autogreffes et homogreffes ovariennes dans le bord inférieur de l'épiploon.* Ann. de gyn. et d'obst. 1917, 12, 720.

- MAUCLAIRE, *Les greffes chirurgicales*. Paris, 1922.
- *Examen histologique d'un ovaire greffé autoplastiquement dans l'épilon depuis 8 ans*. Bull. et mém. Soc. Anat. de Paris. 1922, 92, 338.
- MAUCLAIRE et LACHOWSKI, *Grefte d'ovaire de femme dans la cavité péritonéale du lapin ; examen histologique du greffon au bout de 4 mois*. Bull. et mem. Soc. an. 1922, 42, 438.
- MAYER A., *Zur Wiederherstellung der Konzeptionsmöglichkeit nach Verlust der Eileiter oder Eierstöcke*. Zentralb. f. Gyn. 1924, 30, 1021.
- MEISENHEIMER, *Ergebnisse einiger Versuchsreihen über Extirpation und Transplantation der Geschlechtsdrüsen bei Schmetterlinge*. Zool. Anz. 1907, 32.
- *Ueber den Zusammenhang der Geschlechtsdrüsen und sekundären Geschlechtsmerkmale bei den Arthropoden*. Verh. deutsch. zoll. Ges. 1908.
- *Zur Ovarialtransplantation bei Schmetterlingen*. Zool. Anz. 1910, 35, 446-450.
- MEYNS, *Transplantation embryonaler und jugendlicher Keimdrüsen auf erwachsene Individuen bei Anuren*. Arch. f. mikr Anat. 1912, 79, 2.
- MEXEX, *Autografting of the ovaries*. Boston, 1912.
- MILLER Y. C., *An ovarian graft : a case report*. N. Orleans Med. and Surg. Journ. 1924, LXXVI, 2-547.
- MITCHELL L., *Influence of peptone on tolerance of the body for homogeneous ovarian transplants*. J. Am. M. Ass. 1915, 45, 1692-1694.
- MONTEPROFIT A., *Grefte de l'ovaire*. Arch. de Chir. Paris, 1901, 10, 129-142.
- MOORE, *Sex gland implantation and the modifying effects in rats and guinea-pigs*. Anat. Rec. 1921, 194.
- *On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and physical characteristics. 4 Gonad transplantation in the guinea-pigs*. J. of exp. Zool. 1921, 33, 365-389.
- MOREAU, *Essais de traitement de l'insuffisance ovarienne par les greffes d'ovaire*. Thèse de Paris, 1904-5.
- MORRIS R., *The ovarian graft*. N. Y. M. J. 1895, 42, 436-437.
- *Note on ovarian grafting*. Med. Rec. N. Y. 1901, 49, 83-87.
- *Ovarian grafting*. Am. J. Obst. and Dis. of Wom. 1903, 48, 784-786.
- *A case of heteroplastic ovarian grafting followed by pregnancy and delivery of living child*. Med. Rec. N. Y. 1906, 93, 697-729.
- MORTON, *Greffes ovariennes*, Am. J. Obst. and Dis. Wom. 1915.
- NAHOHIDE YATSU, *On the changes in the reproductive organs in heterosexual parabiosis of albino-rats*. Anat. Rec. 1921.
- NATTRASS J. H., *Autoplastic ovarian transplantation and its clinical significance*. J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1911, 338-339.
- *Autoplastic ovarian transplantation*. Med. austr. J. Sidney, 1915, 1, 49-52.
- NENUM, *Greffes ovariennes pour ostéomalacie*. Zeit f. Geb. u. Gyn. 1915.
- NEWTONE, *Conservation and transplantation of the ovary*. Med. Times. N. Y. 1915, 49-1905.
- NICHOLSON W. R., *A review of the literature of ovarian transplantation*. Univ. Penns. Bull. 1901, 2, 14, 404-7.
- NORMANN, *Med. J. of Austr.* 1915, 115.
- NORMAN H., *Rejuvenation*. Allen. 1925.
- NORTON F., *Tuffier's ovarian graft*. Am. J. Obst. N. Y. 1915, 72, 620-624.

- OSTEGA, *Un caso di innesto ovarico*. Réf. clinica ost. 1924, N. 3.
- PANKOW, *Ueber Reimplantation der ovarien beim Menschen*. Münch. Med. Voch., 1904, 441.
- *Was lehren uns die Nachbeobachtungen von Keimtransplantationen der Ovarien beim Menschen ?* Centr. f. Gyn. 1908, 32, 1040-49.
- PENDE, *Endocrinologia*. Milano, 1920.
- PERAZZI, *Contributo allo studio dei trapianti ovarici*, Folia Gyn., XX, 4, 924.
- *Contributo sperimentale allo studio dei trapianti ovarici*. Atti Acc. Fisiocritici Siena 31 luglio, 1925.
- PESTALOZZA E., *Innesto dell'ovaia*. Clinica Ostetrica, 1925.
- PETIT R., *Conservation et transplantation dans l'utérus d'un fragment d'ovaire après salpingectomie pour suppuration. Grossesse consécutive dans un cas*. Bull. et mém. Soc. de Chir., Paris, 1923, 43-44.
- PETTINARI V., *Sull'innesto delle ovaie*. Giorn. di Biol. e Med. Sper. 1923, 6.
- *L'innesto delle ovaie*. Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1923, 35-8.
- *Innesti eterosessuali di ovaia*. Arch. per le Sc. Med. 1923, 46.
- *Innesti di ovaia in animali vecchi*. Nota I. Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1924, 36-3 e Arch. it. de Biol. 1924, fasc. 1°, pag. 57.
- *Sur la greffe de l'ovaire*. Arch. it. de Biol. 1924, 1-74.
- *La greffe ovarienne sur les mammifères*. C. R. Soc. de Biol., Paris, 1925, 42-568.
- *Féminisation et hyperféminisation par greffe ovarienne*. Id. 1925, 42-1228.
- *Phénomènes régénératifs dans les ovaires d'une vieille chienne après greffe ovarienne*. Id. 1925, 42-1924.
- *Sur l'antagonisme des glandes sexuelles masculine et féminine*. Rev. fran. d'End. 1925, 3-3.
- *La greffe ovarienne et ses applications à la thérapie humaine*. Obst. et Gyn. 1926, janvier.
- *Innesti di ovaia in animali vecchi*. Nota II. Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 27 novembre 1925.
- *Sulla comparsa di capezzoli accessori, dopo innesto ovarico, in cavie castrate*. Atti. Soc. lomb. Sc. Med. e Biol. 1926, XV.
- *Ulteriori osservazioni sull'azione endocrina dell'ovaia innestata*. Atti, Soc. lomb. Sc. Med. e Biol. 1926, XV.
- *Reazioni specifiche del soma neutralizzato all'innesto ovarico*. Rev. Sud-Amer. de Endocr. Immun. y quimiot. 1926, 15 nov. 1926, N. 11.
- *Sur la réaction spécifique à la greffe ovarienne du soma masculin et féminin neutralisé chez le cobaye*. C. R. Soc. de Biol. XCV, 1926.
- PÉZARD A., Thèse de Paris, 1920.
- *Loi du tout ou rien ou de constance fonctionnelle, relative à l'action du testicule, considéré comme glande endocrine*. C. R. Ac. de Sc. 1920, 171-89. C. R. Ac. de Sc. 1920, 171-89.
- *Temps de latence dans les expériences de transplantation testiculaire et loi du tout ou rien*. Id. 1921, 172-176.
- *Secondary sexual characteristics and endocrinology*. Endocrinology, 1920.
- *Numerical laws of regression of certain secondary sex characters*. Journ. of gen. Phys. 1921, 3-271.
- *Modifications périodiques ou définitives des caractères sexuels secondaires et du comportement chez les Gallinacés*. Ann. de Sc. Zool. 1922, 83.

- PÉZARD A., *Notion du seuil différentiel et explication humorale du gynandromorphisme des oiseaux bipartis*. C. R. de Sc. 1922, 174-1673.
- *Notion du seuil différentiel et masculinisation progressive de certaines femelles d'oiseaux*. Ibid. 1922, 174, 236.
- *La loi du tout ou rien et le gynandromorphisme chez les oiseaux*. Journ. de phys. et path. gén. 1922, XX, 209 et 1922, 20-495.
- *Le déterminisme des caractères sexuels secondaires chez les Gallinacés*. 1° Les lois générales ; 2° Le gynandromorphisme expérimental. Rev. gén. des Sc., 30 déc. 1924 et 30 janv. 1925.
- et CARIDROIT F., *L'hérédité sex-linked. chez les Gallinacés. Interprétation fondée sur l'existence de la forme neutre et sur les propriétés de l'hormone ovarienne*. C. R. Ac. des Sc. 1922, 175, 910.
- — et SAND K., *Production expérimentale du gynandromorphisme chez les oiseaux*. Ibid. 1923, 175, 615.
- — — *Le gynandromorphisme biparti expérimental*. R. Soc. Biol. 1923, 89, 103.
- — — *Modification raciale par greffe ovarienne, chez les coqs*. Id. XI, 623.
- — — *Pécilandrie d'origine endocrinienne chez les Gallinacés*. Ibid. 1923.
- — — *Survie d'un transplantant testiculaire actif en présence d'un ovaire producteur d'œufs mûrs*. Id. 1459.
- — — *Modifications hormonosexuelles chez les Gallinacés adultes et théorie de la forme spécifique*. C. R. Ac. des Sc. 1924, 178, 2011.
- — — *L'hermaphrodisme expérimental et le non-antagonisme des glandes sexuelles chez les Gallinacés*. R. Soc. de Biol. 1925, 92, 427.
- *Les hormones sexuelles et le gynandromorphisme chez les gallinacés*. Arch. de Biol., 1926, XXXVI, p. 543-647.
- PHILLIPS W., *Ovarian transplantation, Report of cases*. N. Y. M. and S. J. 1917, 70, 73-80.
- PFEIFFER, *Die Verpflanzung des Eierstockes*. Inaug. Diss. 1901.
- PREOBRAJENSKII B., *Esperimenti di trapianti di ovaie ; trapianti di ovaie nella cavità peritoneale di animali maschi*. J. Akusch. Schensk. Boliez. Saint-Petersbourg. 1899, 13, 887, 901.
- *Alterazione dell'ovaia in diverse condizioni di trapianto*. Id. 1900, 14, 461-66.
- QUENU et SAUVÉ, *Un cas de contrôle histologique d'une greffe ovarienne humaine*. Bull. et mém. Soc. de Chir. 1909, 35, 112-16.
- RECASENS, *L'homoorganothérapie dans le traitement de quelques gynécopathies*. La sem. gyn. 1913.
- RETTERER E., *Puberté et maturité sexuelle*. Doin, 1925.
- RETTERER et VORONOFF, *Sur la greffe d'ovaires de chèvre ou de brebis*. C. R. Soc. de biol., 1921, 84, 104-6.
- — *Evolution des placentas maternels ou caroncules après la greffe d'ovaires*. C. R. Soc. Biol. 1921, 84, 187-9.
- — *Du placenta maternel ou caroncules expérimentals des ruminantes. Des cellules dites déciduales et de la fibrine dite canalisée*. Gyn. et Obst. 1923, 3-305.
- RHÉANNE P.-Z., *Résultats éloignés de la greffe ovarienne*. L'Un. Méd. du Canada, 1925, 11.

- RIBBERT H., *Ueber Veränderungen transplantierten Gewebes*. Arch. f. Entw. 1897, 1131.
- *Ueber Transplantation von Ovarien, Hoden und Mamma*. Arch. f. Erlw. 1898, 7, 688-708.
- *Neue Versuche über Transplantationen*. Verh. der deutsch. Path. Ges. 1904, 8.
- *Ueber Transplantation auf Individuen anderer Gattung*. Verh. der Path. Ges. Breslau, 1904.
- *Einige Mitteilungen über Transplantation und Regeneration*. Naturf. Samml. 1908.
- ROMANES, Trans. 1908.
- ROUVILLE (DE), *Considérations sur quelques observations de greffes ovariennes*. Bull. et mém. Soc. obst. 1914, 242.
- et COHEN J., *Consideraciones sobre dos casos de autoinjertos ovaricos humanos*. Semana medica, Buenos-Aires, 1920, 27-290.
- ROBINEAU, *Sur la transplantation dans l'utérus d'un fragment d'ovaire*. Bull. et mém. Soc. de Chir. Paris, 1922, 48, 1082-86.
- ROMEIS B., *Geschlechtszellen oder Zwischenzellen ?* Klin. Woch. 1922.
- RUBINSTEIN, *Ueber das Verhalten des Uterus nach der Extirpation beider Ovarien und nach ihrer Transplantation an einer anderer Stelle der Bauchhöhle*. Pet. med. Woch. 1899, 29, 281-83.
- SAND, *Experimentelle Studier over Konskaracteres hos Pattedyr*. Copenhagen, 1918.
- Arch. f. der ges. Phys. 1918, 173.
- Zeitsch. f. Sexual. Wissenschaft. 1920, 177-79 ; 1922, 8, 3-8.
- Journ. phys. (London), 1919, 53, 257-63.
- *Etudes expérimentales sur les glandes sexuelles chez les mammifères*. J. de path. gén. et phys. 1921.
- *L'hermaphrodisme expérimental*. Journ. de phys. et path. gén. 1922, XX, 477-87.
- C. R. Soc. Biol. 1922, 1017-1024.
- *Experiments on the endocrinology of the sexual glands*. Endocrinology. 1923, 7, 273-301.
- *Handwörterbuch der Sexuawissenschaft*, 1925.
- *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*. Springer, 1926.
- SAUVÉ, *Note sur les greffes ovariennes expérimentales*. Bull. et mém. Soc. Anat. de Paris, 1909, 84, 646-650.
- *Les greffes ovariennes*. Ann. de gyn. et d'obst. 1910, 7, 155-173.
- *Histology of grafted ovary*. J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1910, 244.
- Bull. et Mém. Soc. anat. Paris, 1907.
- *Les greffes ovariennes envisagées au point de vue de la pratique chirurgicale*. Thèse de Paris, 1909, 10.
- SCHIEURER, *La greffe ovarienne*. Gyn. Paris, 1910, 14, 201-36.
- SCHICKELE, *Welche Aussichten bietet die Transplantation der Ovarien beim Menschen ?* Deutsche. med. Woch. 1918, 44, 1263.
- SCHIEPACK, *Ueber Ovarientransplantation*. Diss. Freiburg, 1905.
- SCHOCHET, *Transplantation of ovaries*. Surg. Gyn. and Obst. 1921, 37-567.
- SCHULTZ W., *Transplantation der Ovarien auf männliche Tiere*. Central. f. allg. Path. u. anat. Path. 1900, 11, 40-31.
- *Ueber Ovarienverpflanzung*. Monat. f. Geb. u. Gyn. 1902, 989, 1013.

- SCHULTZ W., Arch. f. Entw. 1910, 79.
- SEGUD, Disk. zu Mauclair. Soc. Chir. 1909.
- SHRADY G., *Transplantation of the human ovary*. Med. Rec. N. Y. 1899, 22, 789-90.
- SCHUEURER, *La greffe ovarienne*. Historique, résultats cliniques et thérapeutiques. Tesi di Parigi, 1910.
- SCHÖNE, *Die heteroplastische und homoplastische Transplantation*. Berlin, 1912.
- SERDUKOFF, Rev. franç. d'Endocr., 1926, N. 5.
- SIPPEL, *Die Ovarientransplantation bei herabgesetzter und fehlender Genitalfunktion*. Arch. f. Gyn. 1923, 119, 445-83.
— Centralbl., f. Gyn., 1924, 1-2.
- SOLOLEV L.-V., *Contribution à la morphologie de la sécrétion interne de quelques glandes*. Ann. Ac. mil. de Petersb., 1902. XIII, 217-221.
- STEINACH, *Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen*. Zentr. f. Phys. 1910, 558-828.
— *Feminierung von Männchen und Maskulierung von Weibchen*. Zentralbl. f. Phys. 1913, 27.
— *Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche*. Pflüg. Arch. 1912, 144-71.
— *Umstimmung des Geschlechtscharakteren bei Säugetieren durch Aufstand der Pubertätsdrüsen*. Centr. f. Phys. 1911.
— *Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung*. Arch. f. Entw. 42.
— *Forschungen über Entwicklung, Beherrschung und Wandlung der Pubertät*. Ergeb. Inn. Med. u. Heill. 1010.
— *Künstliche und Natürliche Zwitterdrüsen und ihre analoge Wirkungen*. Arch. f. Entw. 1920, 46.
— *Histologische Beschaffenheit der Keimdrüse bei homosexuelle Männern*. Arch. f. Entw. 1920-29.
— *Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der altenden Pubertätsdrüse*. Arch. f. Entw. 1920.
- SMITH G. and SCHUSTER E., *On the effect of the removal and transplantation of the gonad of the frog*. Q. J. M. S. 1912, 57.
- STIÈVE H., *Entwicklung Bau und Bedeutung der Keimdrüsenzweischellen*, München, 1921.
- STILLING H., *Versuche über Transplantation*. 3 Mitt. über den Bau und die Transplantation des Epoophoron. Ziegl. Beitr. zur Allg. Path. u. path. Anat. 1908, 263.
- STOCKARD, *The fate of ovarian tissue implanted on different organs*. Arch. f. Entw. 1911, 32-297.
- STOCKER, *Ueber die Reimplantation der Keimdrüsen bei Menschen*. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Arzt. 1916-7.
- TAKECHI K., Zeitschr. f. Konstitutionslehre. 12, H. 3/4, 1926.
- TOULOUSE, BLOCH et SCHIFF. — *Encéphale* 1926, N. 9.
- TRAINA R., *Sugli innesti di tessuti embrionali nell'ovaia e sulla produzione di cisti ovariche*. Giorn. R. Acc. Torino, 1911, 305.
- TUFFIER, Disk. zu Mauclair. A propos ecc. Bull. et Mém. Soc. de Chir. 1909.
— *Greffe ovarienne et menstruation*. Bull. et mém. Soc. de Chir. Paris. 1910, 36-46.

- TUFFIER, *A propos des greffes ovariennes*. Id. 1911, 37-1121.
 — *Les greffes ovariennes humaines*, Journ. de Chir., 1913, 5-529.
 — *Les greffes ovariennes*. Acad. de Méd. Paris, 1913.
 — *Les greffes ovariennes humaines ; suites éloignées*. J. de chir., 1913, 10-529.
 — *Transplantation of ovaries*. Surg. Gyn. and Obst. 1915.
 — *Etude chirurgicale sur 230 greffes ovariennes*. Bull. Ac. de Méd. Paris, 1921, 86, 99-105.
- TUFFIER TH., BOUR D., *Greffes d'ovaires, résultats expérimentaux et cliniques concernant la menstruation, la fécondation et la grossesse*. Presse med. 1925, 64, 1073.
 — *Fécondation et grossesse après greffes ovariennes ou ovulaires (expérimentation et clinique)*. Bull. Acad. de Méd. 1924, XCII, 1009-22.
 — et CHAPMAN S. E., *Ovarian grafting and menstruation*. Brit. M. J. London, 1910, 1-1543.
 — GÉRY et VIGNES, *Etude anatomique sur l'involution d'un ovaire greffé et remarques sur le processus histologique de la greffe*. Ann. de gyn. et d'obst. 1914, 97-101.
 — et VIGNES, *Etude anatomique de quatre greffes ovariennes chez la femme*. Ann. de gyn. et d'obst. 1914, 92-96.
 — — *Etude anatomique sur l'involution d'un ovaire greffé et remarques sur le processus histologique de la greffe*. Bull. et mém. Soc. anat. de Paris, 1913, 8, 8-193.
- TUSSAU, *L'ovario-greffe*. Tesi di Parigi.
- TRIKLICE, *Insuffisance ovarienne et greffe ovarienne. Essai de thérapeutique expérimentale*. Thèse de Paris, 1906-7.
- UNTERBERGER, *Die Transplantation der Ovarien*. Arch. f. gyn. 1918, 110, 173-229.
 — *Hat die Ovarientransplantation praktische Bedeutung ?* Deutsche. Med. Woch. 1918, 44-903.
- UFFREDUZZI A., *Trapianti delle ovaie nell'utero ; uterostomia, salpingostomia*. Ann. di Ost. Milano 1911, 2-57.
- UPRUS VOLD, *Intrarenaalse ovariarmi transplantatsiooniga isaste merisigade demonstratsioon*. Atatrükk « Esti Artstist ». N. 5, 1926.
- YMENEZ G. de la SERRANA et F. HAROLGARUA, *L'innesto ovarico*. Clinica y laboratorio, 1923, 220.
- VIGNES, Thèse de Paris, 1914.
- VORONOFF, *Greffes ovariennes*. C. R. 25 Congr. franç. de chir., Paris, 1912.
 — *Ovarian Graft*. C. R. du 16 Congr. Internat. de Méd., London, 1913.
 — *Quarante-trois greffes du singe à l'homme*, Paris, 1924.
 — *Les applications de la greffe au cheptel*. Paris, 1924.
 — *Etude sur la vieillesse et le rajeunissement par la greffe*. Paris, Doin, 1926.
- VOSS H. E. V., *Sur l'ossification et la calcification des greffes ovariennes*. Bull. de l'hist. appliquée à la phys. et à la path. et la techn. micr., 1914, 9-10.
 — *Ursprung und Entstehungsweise der Ovarialverknöcherung*. Virchows. Arch. 1925. B. 258, N. 1/2.
 — *Die Histologie des experimentellen Ovariotestis*. Virchows Archiv., 1926, Bd. 261 H. 2, p. 425-433.

- VOSS H. E. V. — *Activité endocrinienne et condition histologique de la greffe ovarienne intra-testiculaire*. C. R. Soc. de Biol., 1925, XCIII, 1411.
- WALTHER, *Greffe spontanée d'un ovaire à pédicule tordu et rompu*. Bull. et mèm. Soc. de chir., Paris 1909, 35-870.
- WACBASSE J. P., *Ovary grafting ; report of case*. Brooklyn M. J. 1905, 19, 278-281.
- *Ovarian transplantation*. Med. News. 1905, 137-580.
- WHITE G. R., *Final results following Tuffier's ovarian graft*. J. Med. Ass. Georgia. 1921, 10-771.
- WHITEHOUSE BECKWITH, *Ovarian grafting*. Clin. J. 1913.
- *The autoplasmic ovarian graft and its clinical value*. Brit. med. J. 1913.
- *A successful case of autoplasmic ovarian grafting*. Clin. J. 1913.
- WIESNER P.-P., *Die Funktionsfähigkeit autotransplantierte Ovarien bei Ratten*. Arch. f. micr. Anat. u. Entw. mech., 1923, p. 140-49.
- ZAHER, *Contribution à l'étude des greffes ovariennes*. Thèse de Montpellier, 1923.
- ZAWADOWSKI, ref. Endocrinology, 1923.
- ZAWWNESKI, *Greffes ovariennes*. Rev. de gyn. et de chir., 1912.
- ZONDEC DE WOLF E. *Ueber Explantation und Transplantation des Ovariums*. Ztsch. f. Geburts. u. Gyn. 1924, 47, 483.
- *Transplantation konservierter weiblicher Ovarien*. Zeitschr. f. Gyn. 1924, XLVIII, 2195-98.
- ZONDEK B. et S. ASCHEIM, Klin. Woch. 1926. N. 10, P. 410.
- N. N., *Ueber den Einfluss der Ovarientransplantation. Ein Beitrag zur Entstehung der Osteomalazie*. Zeitsch. f. Geb. u. Gyn. 1915, 77 (citato da KNAUER).
-

TABLE DES FIGURES

FIG.	1. — Structure de l'ovaire (schématique)	23
—	2. — Epithélium germinatif de magot.	25
—	3. — Epithélium germinatif de papion.	25
—	4. — Epithélium germinatif de cobaye adulte.	26
—	5. — Epithélium germinatif de cobaye adulte.	26
—	6. — Ovaire de cobaye adulte ; follicules primordiaux.	27
—	7. — Ovaire de chienne adulte ; follicule avec deux ovules.	29
—	8. — Ovaire de chienne adulte ; follicule avec trois ovules.	31
—	9. — Membrane de Slawjanski.	32
—	10. — Membrane de Slawjanski et tissu conjonctif des thèques.	33
—	11. — Ovaire de chienne. Mitose dans le stroma.	34
—	12. — Ovaire de cobaye. Fausses mitoses dans le corps jaune vrai.	35
—	13. — Ovaire de cobaye. Fausses mitoses dans le corps jaune vrai.	36
—	14. — Chienne nouveau-née. Cordons de Pflüger.	37
—	15. — Cellules de la même préparation à grossissement plus fort.	37
—	16. — Modifications de l'ovocyte pendant le développement (schématique).	38
—	17. — Ovaire de cobaye. Follicule en atrésie.	48
—	18. — Greffe autoplastique dans le pavillon auriculaire de lapine.	77
—	19. — Greffe autoplastique dans le pavillon auriculaire de lapine après enlèvement d'un ganglion cervical supérieur.	79
—	20. — Pénétration d'un vaisseau dans un greffon.	88
—	21. — Vaisseaux sanguins dans un greffon.	89
—	22. — Vaisseaux sanguins dans un greffon. Méthode de Weigert.	90
—	23. — Greffe homoplastique dans le foie.	91
—	24. — Greffe homoplastique homosexuelle dans un ganglion lymphatique. *	92
—	25. — Pigment hématique et cellules pigmentifères dans un greffon.	93
—	26. — Follicules hémorragiques et cellules pigmentifères dans un greffon.	94
—	27. — Epithélium germinatif dans un greffon intratesticulaire.	96
—	28. — Cellules de l'épithélium germinatif dans un greffon de trois jours.	97
—	29. — Cellules de l'épithélium germinatif dans un greffon de deux jours.	98

FIG. 30. — Bourgeons d'épithélium germinatif dans un greffon de quatre jours.	99
— 31. — Follicules dans un greffon de 65 jours.	100
— 32. — Greffe dans le foie de cobaye. Follicules primordiaux.	101
— 33. — Greffe hétérosexuelle chez le cobaye. Follicules en développement.	102
— 34. — Greffe hétérosexuelle. Follicules et corps jaune.	103
— 35. — Greffe hétérosexuelle. Follicule en développement.	104
— 36. — Greffe homosexuelle. Follicules atrétiques.	105
— 37. — Greffe hétérosexuelle. Follicules primordiaux atrétiques.	106
— 38. — Greffe hétérosexuelle. Passage des cellules épithéliales dans le stroma.	107
— 39. — Cellules de l'épithélium folliculaire dans le stroma.	108
— 40. — Greffe hétérosexuelle. Cellules de l'épithélium folliculaire dans le stroma.	108
— 41. — Greffe hétérosexuelle. Atrésie et passage des cellules épithéliales dans le stroma.	109
— 42. — Greffe hétérosexuelle. Passage des cellules de la granuleuse dans le stroma.	111
— 43. — Greffe autoplastique. Follicule en développement.	112
— 44. — Greffe hétérosexuelle. Follicules hémorragiques et atrétiques.	113
— 45. — Greffe homoplastique. Division ovulaire.	114
— 46. — Greffe hétérosexuelle. Cellules de la granuleuse d'un follicule éclaté.	115
— 47. — Greffe hétérosexuelle. Cellules de la granuleuse d'un follicule éclaté.	115
— 48. — Greffe autoplastique. Corps jaunes.	116
— 49. — Greffe intratesticulaire. Atrésie.	117
— 50. — Greffe homoplastique. Atrésie scléreuse.	118
— 51. — La même, à grossissement plus fort.	119
— 52. — Greffe hétérosexuelle. Atrésie sclérotique.	120
— 53. — Greffe homoplastique. Première phase de l'atrésie kystique.	121
— 54. — Greffe homosexuelle. Atrésie kystique.	122
— 55. — Greffe homosexuelle. Atrésie kystique.	123
— 56. — Greffe hétérosexuelle. Dégénérescence kystique.	124
— 57. — Un endroit de la même préparation à plus fort grossissement.	125
— 58. — Greffe homoplastique. Graisse dans les cellules de la granuleuse.	126
— 59. — Greffe homosexuelle. Fausse mitose de la granuleuse.	126
— 60. — Greffe homosexuelle. Transformation pseudo-lutéinique de la granuleuse.	127
— 61. — Greffe homosexuelle. Différents types des cellules.	127
— 62. — Greffe homosexuelle. Phase épithéliale de l'atrésie granuleuse-thécale.	128
— 63. — Greffe hétérosexuelle. Atrésie granuleuse-thécale.	129
— 64. — Greffe homosexuelle. Atrésie granuleuse-thécale.	130
— 65. — Greffe hétérosexuelle. Mitose de la granuleuse.	131
— 66. — Greffe homosexuelle. Phase thécale de l'atrésie.	132

Fig. 67.	— Greffe homosexuelle dans un ganglion. Atrésie.....	133
— 68.	— Greffe homoplastique. Cellules thécales.	134
— 69.	— Greffe hétérosexuelle. Formation du corps jaune faux.	135
— 70.	— Greffe homosexuelle. Corps jaunes vrais et faux.	136
— 71.	— Greffe homoplastique. Corps jaune faux.	137
— 72.	— Greffe autoplastique. Follicule en atrésie.	138
— 73.	— Greffe hétérosexuelle. Follicule atrétique.	139
— 74.	— Greffe homosexuelle. Corps jaunes faux.	140
— 75.	— Greffe homosexuelle. Dégénérescence d'un corps jaune faux.	141
— 76.	— Greffe hétérosexuelle. Corps jaune faux.	142
— 77.	— Greffe homosexuelle. Follicules et corps jaunes vrais.	146
— 78.	— Greffe homosexuelle. Corps jaune vrai.	147
— 79.	— Greffe homosexuelle. Corps jaunes vrais et follicules atrétiques.	148
— 80.	— Greffe homosexuelle. Follicules et corps jaunes vrais.	149
— 81.	— Greffe hétérosexuelle. Corps jaune vrai et follicules.	150
— 82.	— Greffe homosexuelle chez la chienne. Corps jaunes vrais.	151
— 83.	— Greffe homosexuelle. Follicules et corps jaunes vrais.	153
— 84.	— Structure alvéolaire des cellules lutéiniques.	154
— 85.	— Cellules lutéiniques avec granulations graisseuses.	155
— 86.	— Cellules lutéiniques avec granulations graisseuses.	155
— 87, 88.	— Karyokinèse des cellules lutéiniques.	156
— 89.	— Greffe homosexuelle. Mitose d'une cellule lutéinique.	157
— 90.	— Fausse mitose d'une cellule lutéinique.	158
— 91.	— Greffe homosexuelle. Karyorexis d'une cellule lutéinique.	159
— 92, 93.	— Altérations protoplasmiques des cellules lutéiniques.	160
— 94.	— Greffe hétérosexuelle après 39 mois. Stroma abondant.	161
— 95.	— Greffe hétérosexuelle. Atrésie.	162
— 96.	— Greffe hétérosexuelle. Mitose dans un corps jaune faux.	163
— 97.	— Greffe hétérosexuelle. Follicules hémorragiques et atrétiques.	164
— 98.	— Greffe autoplastique. Follicules en développement et atrésie.	165
— 99.	— Greffe homosexuelle. Follicules en atrésie.	166
— 100.	— Greffe hétérosexuelle. Follicules en développement.	168
— 101.	— Greffe homosexuelle. Follicules et corps jaunes vrais.	169
— 102.	— Cobaye femelle castré.	171
— 103.	— Cobaye femelle castré et greffé.	174
— 104.	— Cobaye femelle castré et greffé.	175
— 105.	— Utérus de cobaye normal, de cobaye castré et de cobaye castré et greffé.	176
— 106.	— Greffe intra-utérine.	178
— 107.	— Utérus de cobaye castré et greffé.	179
— 108.	— Un endroit du même à grossissement plus fort.	180
— 109.	— Utérus de cobaye castré et greffé.	181
— 110.	— Muqueuse d'utérus de cobaye castré et greffé.	182
— 111.	— Hémorragies dans le stroma d'un utérus de cobaye castré et greffé.	183
— 112.	— Transformation muqueuse des cellules utérines.	184
— 113.	— Frottis vaginal d'un cobaye castré.	185
— 114.	— Vagin de cobaye castré et greffé.	186

Fig. 115. — Un endroit du même à grossissement plus fort.....	187
— 116. — Glande mammaire de cobaye castré et greffé.....	188
— 117. — Cobaye femelle castré et greffé.....	190
— 118. — Cobaye mâle castré et greffé.....	191
— 119. — Cobaye femelle castré et greffé. Mamelon accessoire.....	193
— 120. — Coupe histologique du mamelon accessoire.....	194
— 121. — Le même à grossissement plus fort.....	195
— 122. — Cobaye mâle normal.	196
— 123. — Cobaye mâle castré.	197
— 124. — Cobaye mâle castré et greffé depuis 44 jours.....	198
— 125. — Cobaye mâle castré et greffé depuis 4 mois et 20 jours.	199
— 126. — Cobaye mâle castré et greffé depuis 5 mois et demi....	202
— 127. — Glande mammaire de cobaye mâle castré et greffé.....	203
— 128. — Glande mammaire de cobaye mâle en sécrétion lactée.	204
— 129. — Glande mammaire de cobaye mâle. Canaux galactophores.	205
— 130. — Glande mammaire de cobaye mâle castré et greffé.....	206
— 131. — Utérus greffé chez un cobaye mâle féminisé.....	207
— 132. — Un autre endroit de la même préparation.....	208
— 133. — Courbe de développement des caractères sexuels chez le cobaye (schématique).	210
— 134. — Courbe de développement chez la femelle normale (sché- matique).	211
— 135. — Courbe de castration (schématique).	211
— 136. — Glande utérine d'utérus greffé sur le mâle féminisé....	212
— 137. — Glandes utérines d'utérus greffé sur le mâle féminisé. Glandes utérines en activité fonctionnelle.....	213
— 138. — Epithélium glandulaire du même utérus.....	214
— 139. — Dilatation kystique des glandes d'utérus greffé.....	214
— 140. — Glande utérine en dilatation kystique après greffe.....	215
— 141. — Epithélium de trompe greffé sur mâle féminisé.....	216
— 142. — Hermaphrodisme expérimental chez le cobaye.....	217
— 143. — Hermaphrodisme expérimental. Mamelon accessoire. . .	218
— 144. — Greffe ovarienne intratesticulaire.	219
— 145. — Greffe ovarienne intratesticulaire.	220
— 146. — Gros follicule hémorragique dans un greffon ovarien intratesticulaire.	221
— 147. — Vieille chienne 18 jours après la greffe.....	241
— 148. — La même un an après l'opération.....	241
— 149. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.	243
— 150. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.	243
— 151. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.	244
— 152. — La même avec ses petits un an et trois mois après la greffe.	244
— 153. — Chienne de 14 ans environ avant la greffe.....	245
— 154. — La même un mois et demi après la greffe.....	246
— 155. — La même un mois et demi après la greffe.....	247
— 156. — Chien de 13 ans environ avant la greffe.....	248
— 157, 158. — Le même deux mois et demi après la greffe.....	249
— 159. — Chien de 15 ans environ avant la greffe.....	250

FIG. 160. — Le même deux mois après la greffe.....	250
— 161. — Régénération de l'ovaire d'une vieille chienne après la greffe.	253
— 162. — Même ovaire à grossissement plus fort.....	254
— 163. — Un autre endroit de la même préparation.....	255
— 164. — Ilôts épithéliaux néoformés.	256
— 165. — Follicule avec deux ovules dans l'ovaire de la vieille chienne greffée.	257
— 166. — Organes intrapelviens de la femme.....	405
— 167. — Replis de Douglas chez la femme.....	406
— 168. — Cavité pelvienne de la femme.....	407
— 169. — Ovaire droit <i>in situ</i>	412
— 170. — Fossette ovarienne droite.	413
— 171. — Ligament rond à la sortie du trajet inguinal.....	415
— 172. — Crâne de jeune orang-outang.	422
— 173. — Crâne de jeune chimpanzé.	423
— 174. — Crâne de chimpanzé adulte.	424
— 175. — Crâne de jeune gorille.	425
— 176. — Chimpanzé.	428
— 177. — Cynocéphale (Papion).	429
— 178. — Ovaire de jeune magot.	431
— 179. — Ovaire de papion adulte.	433
— 180. — Cage d'anesthésie. (Vue antérieure).	435
— 181. — Cage d'anesthésie. (Vue postérieure).	436

TABLE DES MATIÈRES

PREFACE.	I
CHAPITRE PREMIER. — <i>La greffe ovarienne et la sécrétion interne de l'ovaire.</i>	3
a) Introduction.	5
b) Historique.	5
CHAPITRE II. — <i>Examen critique des résultats expérimentaux. But et schéma des recherches personnelles.</i>	13
Schéma des expériences personnelles.	18
1. Etude histologique.	20
2. Féminisation, hermaphrodisme expérimental.	20
3. Conditions de prise.	20
CHAPITRE III. — <i>Structure de l'ovaire.</i>	23
a) Histologie de l'ovaire.	24
Epithélium germinatif.	24
Follicules.	26
Stroma.	30
Corps jaunes.	32
b) Embryogénèse de l'ovaire.	35
c) Rapports réciproques des divers éléments de l'ovaire.	39
1. Origine du corps lutéum.	41
2. Atrésie folliculaire et corps jaunes faux.	42
d) Cellules interstitielles.	52
a) Historique.	52
b) Qu'est-ce que les cellules interstitielles.	55
c) Origine des cellules interstitielles.	56
CHAPITRE IV. — <i>Conditions de la prise et technique de la greffe expérimentale.</i>	59
Conditions intrinsèques.	60
a) Conditions du donneur.	60
b) Conditions du receveur.	64
Conditions extrinsèques.	81
Technique de la greffe ovarienne.	81
a) Extirpation de l'ovaire et traitement jusqu'à la greffe.	82
b) Choix du siège et préparation du lit pour la greffe.	83
c) Traitement post-opératoire.	85

CHAPITRE V. — <i>Phénomènes de la prise et évolution histologique de l'ovaire greffé.</i>	87
1. Processus général de la prise et évolution du greffon...	87
2. Epithélium germinatif et néoformation ovulaire.....	95
3. Follicules de de Graaf et atrésie folliculaire.....	98
4. Corps jaunes vrais.	120
5. Stroma et cellules interstitielles.	126
6. Caractéristiques histologiques de l'ovaire greffé, son rythme évolutif et durée histologique des greffons.....	131
7. Destruction des greffons.	140
CHAPITRE VI. — <i>Action de l'ovaire greffé sur le receveur.</i>	145
Symptômes de castration.	146
1. Action sur l'organisme féminin.	152
a) Action sur l'organisme jeune.	152
b) Action sur l'organisme adulte.	153
α) Action sur l'utérus.	157
β) Action sur l'oviducte et le vagin.....	166
γ) Action sur la glande mammaire.	170
2. Action sur l'organisme masculin.....	173
Féminisation.	173
a) Action sur la glande mammaire et les mamelons...	174
b) Action générale sur le développement.	177
c) Instinct sexuel.	180
d) Action sur les caractères du sexe opposé.....	180
e) Action sur l'utérus et les trompes simultanément greffés.	182
3. Hermaphrodisme expérimental.	185
a) Modalités de production de l'hermaphrodisme expérimental.	186
b) Modifications somatiques dans l'hermaphrodisme expérimental.	191
c) Modifications mammaires.	191
d) Action générale sur le développement.....	192
e) Caractères sexuels masculins.	192
f) Instinct sexuel.	192
4. Différences sexuelles dans la réaction du soma.....	196
CHAPITRE VII. — <i>Action du receveur. Signification biologique de la greffe et ses lois</i>	201
1. Modalité d'action de la greffe.....	207
2. Temps de latence.	209
3. Minimum efficace et loi du tout ou rien.....	212
4. Le problème de l'antagonisme des glandes sexuelles masculine et féminine.	227
5. Rapports entre la structure du greffon et son action...	234
6. Seuil différentiel.	237

CHAPITRE VIII. — <i>La greffe sur les animaux vieux</i>	239
1. Historique et protocoles des expériences.....	239
a) Greffes homosexuelles.	240
b) Greffes hétérosexuelles.	242
2. Conditions d'expérience.	247
3. Modifications physiologiques.	249
4. Modifications histologiques.	252
5. Interprétation des résultats expérimentaux.	255
CHAPITRE IX. — <i>Origine des hormones ovariennes</i>	259
1. Les éléments endocriniens de l'ovaire.....	262
a) Follicules.	264
b) Corps jaunes.	272
c) Cellules interstitielles.	273
2. Action spécifique des différents éléments ovariens.....	274
3. Sécrétion interne et résorption.....	276
CHAPITRE X. — <i>Le rôle endocrine de l'ovaire</i>	283
1. Aperçu général.	283
2. Différentes actions de l'ovaire.....	285
3. Développement mammaire et sécrétion lactée.....	286
4. Action sur l'utérus.	295
5. Action sur le vagin, les trompes et le rut.....	295
6. Action spécifique de l'ovaire et classification des caractères sexuels.	297
7. Action générale sur l'organisme.....	300
8. Action aspécifique.	302
9. Déterminisme du cycle sexuel.	303
10. Hermaphrodisme.	304
CHAPITRE XI. — <i>Application de la greffe à la thérapeutique humaine</i>	309
Historique.	313
Prise du greffon.	326
CHAPITRE XII. — <i>Le rôle de l'ovaire, glande endocrine, dans la physiologie sexuelle de la femme</i>	329
1. Considérations générales.	329
2. Influence des ovaires sur le développement.....	330
3. Puberté.	332
4. Maturité sexuelle.	337
5. Ménopause.	342
CHAPITRE XIII. — <i>Le rôle de l'ovaire, glande endocrine, dans la pathologie sexuelle de la femme</i>	343
1. Troubles ovariens pendant le développement.	344
2. Puberté.	348
3. Maturité sexuelle.	351
4. Gestation et puerpéralité.	357
5. Ménopause.	358

CHAPITRE XIV. — <i>Indications et contre-indications à la greffe ovarienne.</i>	363
a) Indications.	363
1. Infantilisme et hypoplasie génitale ; retard du développement.	364
2. Castration et ménopause pathologique.	367
3. Ostéomalacie.	368
4. Aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie.	368
5. Stérilité.	369
6. Ménopause naturelle et vieillesse.	369
7. Insuffisance ovarienne.	370
8. Syndromes endocriniens pluriglandulaires.	371
9. Formes nerveuses et mentales.	371
10. Indications de la greffe dans les cas humains publiés.	372
b) Contre-indications.	372
CHAPITRE XV. — <i>Vieillesse et rajeunissement.</i>	375
1. Aperçu anatomique et physiologique sur la vieillesse.	375
2. Facteurs déterminant la vieillesse.	380
3. Base scientifique de la greffe ovarienne dans la vieillesse.	382
4. Indication de la greffe ovarienne dans la sénilité et sa portée.	387
5. L'opération de Steinach et la ligature des trompes.	392
6. Traitement de l'ovaire par les rayons X	393
7. Greffe de testicule.	393
CHAPITRE XVI. — <i>Technique de la greffe ovarienne et de la transplantation.</i>	395
Divers types de greffe chez la femme et technique générale.	395
Greffe auto et homoplastique.	400
Technique de la détermination du groupement sanguin du donneur et du receveur.	403
Enlèvement des ovaires et préparation du greffon.	404
Aperçu anatomique général.	405
Différents sièges de greffe.	408
1. Greffe dans les organes génitaux.	409
a) Greffe intra-utérine.	409
b) Greffe intra-ovarienne et à la surface de l'ovaire.	409
Indications.	410
Quelques données anatomiques.	411
Technique de la greffe intra-ovarienne et à la surface de l'ovaire.	413
c) Greffe intra-salpingienne.	414
2. Greffe au voisinage des organes génitaux.	414
Greffe rétro-rénale.	414
Méthode de Voronoff.	415
3. Greffes éloignées.	416
4. Greffe de matériel conservé.	417
5. Technique de la transplantation.	417

	487
CHAPITRE XVII. — <i>Grefe du singe à l'homme</i>	421
1. Indications et contre-indications de la greffe du singe à la femme.	425
2. Du choix du singe.	426
3. Technique de la greffe à la femme.....	434
a) Opération sur le singe.	434
b) Opération sur la femme.	437
4. Critiques.	437
CHAPITRE XVIII. — <i>Quelques problèmes inhérents à la greffe</i> ..	439
1. La greffe et l'eugénique.	439
2. Application de la greffe à l'art vétérinaire.....	443
CHAPITRE XIX. — <i>Modalité d'action de la greffe</i>	445
CHAPITRE XX. — <i>Conclusions</i>	449
BIBLIOGRAPHIE.	459
TABLE DES FIGURES.	477

Imp. GUILLEMOT et DE LAMOTHE, 18, rue Turgot, Limoges — 1928
Même maison à Paris