

Essai d'interprétation des résultats obtenus récemment chez les Vertébrés sur l'intersexualité hormonale

Par ETIENNE WOLFF, Strasbourg¹

(Fin)

³⁰ *La spécificité des inducteurs de la différenciation sexuelle.* Nous arrivons maintenant à l'un des arguments les plus intéressants de la doctrine dualiste. Il s'appuie sur une très belle série de recherches expérimentales, que WITSCHI poursuit depuis de longues années sur la parabiose des têtards d'Amphibiens.

Si l'on unit en parabiose des embryons d'espèces ou de genres différents, les résultats diffèrent suivant la combinaison effectuée. Ainsi, dans la combinaison *Rana sylvatica* ♀ × *Rana temporaria* ♀, les ovaires de *sylvatica* sont hypertrophiés, ceux de *temporaria* sont inhibés et subissent parfois l'inversion sexuelle (1932)².

Dans les combinaisons entre certains Tritons (*Triturus torosus*) et des Axolotls de différentes espèces, WITSCHI constate que les gonades du *Triturus* n'ont pas d'action antagoniste sur les gonades de sexe opposé de l'Axolotl. Mais les gonades de l'Axolotl exercent une action intense sur celles du *Triturus*, qui sont inhibées, quand les deux partenaires sont de sexe opposé: ceci serait le signe de la très grande sensibilité du *Triturus* aux substances inhibitrices, médullaire- et cortéxine- de l'Axolotl. Ces faits sont interprétés par WITSCHI (1942) comme la preuve d'une *spécificité taxonomique* des inducteurs sexuels. Et WITSCHI, faisant un pas de plus, estime que seules des substances protéiques peuvent expliquer une telle spécificité. Les conclusions me paraissent dépasser les prémisses.

Même si l'on admet que les «inducteurs» sexuels peuvent varier d'un groupe à l'autre, voire d'une espèce à l'autre, rien ne permet de penser qu'ils appartiennent à une autre catégorie de substances que les stéroïdes. Tout au contraire, ceux-ci, par leur diversité, par la possibilité que nous avons de faire varier presque à l'infini leur constitution, par les combinaisons dans lesquelles ils peuvent entrer, nous offrent une base solide pour expliquer les différences entre les effets constatés d'un groupe à l'autre. Il est inutile d'évoquer encore les différences de réactions du tractus génital de l'embryon de Poulet aux différentes hor-

mones mâles, les effets absolument inverses de l'oestrone en solution huileuse et en solution aqueuse chez les têtards de grenouilles. Je rappellerai seulement qu'une hormone mâle, l'androstérone, a des effets différents et montre deux seuils d'action différents, quand on la fait agir sur des embryons de deux races de poules (*Leghorn* d'une part et les hybrides de *Light Sussex* × *Rhode Island* d'autre part). Ce résultat nous faisait envisager dès 1936¹ la possibilité de petites différences d'un groupe à l'autre entre les hormones de la différenciation sexuelle. Mais il est inutile de recourir à l'hypothèse de substances protéiques, quand les stéroïdes se montrent doués de toutes les propriétés morphogènes que nous attribuons aux inducteurs sexuels, et qu'ils peuvent même expliquer la spécificité. Entre des substances chimiques connues qui ont les mêmes effets et le même mode d'action que les inducteurs sexuels, et les substances énigmatiques que postule la doctrine dualiste, l'hésitation n'est pas possible.

Dira-t-on que les stéroïdes, tout en participant à la composition de l'inducteur sexuel, ne constituent pas *tout* l'inducteur sexuel? Que celui-ci est par exemple une combinaison entre un stéroïde et un complexe lipoprotéique et que ce complexe renforce, transforme, module en quelque sorte l'action du stéroïde comme le fait l'acide estérifiant ou le solvant dans les préparations des chimistes? Nous répondrons que c'est fort possible, mais dans de telles combinaisons ou solutions, c'est le stéroïde qui est le groupement ou la substance active, et l'on pourra injecter autant qu'on voudra d'huile d'olives ou d'acide propionique à tous les embryons du monde sans qu'ils montrent jamais la moindre velléité de changer de sexe.

⁴⁰ *Les expériences de castration chez l'embryon.* MOORE (1944)² a tenté d'apporter une solution au débat à l'aide de la castration embryonnaire. Il estime, avec raison, que les Marsupiaux naissent à un stade qui correspond à une phase du développement embryonnaire des autres Mammifères. Dans ces conditions, la castration de jeunes Opossums, pendant

¹ Laboratoire de zoologie et d'embryologie expérimentale de la Faculté des sciences de Strasbourg.

² E. WITSCHI, Sex and internal Secretions. Baltimore 1932.

¹ ET. et EM. WOLFF, C. r. Soc. Biol. 123, 1191 (1936).

² C. MOORE, Physiol. Zool. 14, No. 1, 1-43 (1941); Am. Nat. 78, 97-130 (1944).

leur séjour dans la poche marsupiale de leur mère, correspond à une castration embryonnaire.

L'opération est faite au 20^e jour, alors que la glande prostatique chez le mâle et le tractus génital chez la femelle sont encore à l'état d'ébauches. A la suite de l'ablation des testicules, la différenciation de la prostate se poursuit normalement jusqu'au 100^e jour, date à laquelle se fait, d'après MOORE, l'embrayage hormonal. De même, l'ovariectomie au 20^e jour n'a pas de retentissement sur la différenciation des canaux de Müller en oviducte, utérus et vagin. La régression des conduits de sexe opposé se fait comme chez les mâles ou les femelles non opérés. De ces expériences, MOORE tire la conclusion que la différenciation du tractus génital est indépendante des sécrétions hormonales des gonades en voie de développement.

Il y aurait beaucoup à dire sur les conditions des expériences de MOORE et sur ses conclusions qui dénie en somme toute activité aux hormones sexuelles *aussi bien qu'à toute autre catégorie de substances sécrétées par les gonades* (y compris la médullarine et la cortexine), en ce qui concerne la genèse des conduits génitaux. Bornons-nous à faire remarquer que les opérations de MOORE, quoique pratiquées à un stade équivalent à un stade embryonnaire, ne sont pas faites à un stade précoce du développement. Or, j'ai montré (ETIENNE WOLFF, 1938¹) que la détermination des ébauches du tractus génital des Oiseaux sous l'influence des hormones sexuelles est très précoce et qu'elle est irréversible. Les canaux de Müller sont *stabilisés* chez le mâle par l'hormone femelle, ils sont *inhibés* définitivement chez la femelle par l'hormone mâle à un stade antérieur à la différenciation normale des sexes. Des expériences récentes (ETIENNE WOLFF et EMILIE WOLFF, 1947²) nous ont montré que cette détermination par les hormones sexuelles est antérieure au 6^e jour de l'incubation, à un stade où les gonades ne sont pas encore différenciées morphologiquement. Il est possible que les conduits génitaux de l'Opossum ne se comportent pas de la même manière que ceux des Oiseaux, mais les expériences de ET. et EM. WOLFF appellent l'attention sur la précocité des déterminations du tractus génital, et l'on n'a pas le droit de tirer de conclusions de l'expérience de MOORE.

Du reste, les résultats récents de JOST (1947)³ sur des embryons de Mammifères contredisent les conclusions de MOORE. JOST a réussi à castrer des embryons de lapin mâles et femelles au 21^e jour de la gestation. Il constate que chez les embryons mâles

privés de testicules les canaux de Wolff régressent complètement, alors que les voies génitales femelles subsistent et se développent. Chez un embryon femelle castré au 21^e jour (cas unique), il semble que l'absence d'ovaire n'empêche pas notablement l'évolution des conduits femelles. Enfin, chez un mâle castré, l'injection de propionate de testostérone rétablit la différenciation quasi-normale des conduits génitaux mâles. Ainsi, la différenciation du tractus génital mâle est incontestablement sous la dépendance des hormones issues des testicules embryonnaires, tandis que la question est réservée en ce qui concerne la détermination des conduits génitaux femelles. Il est possible que cette détermination soit déjà acquise sous l'influence de l'hormone ovarienne, au stade où opère JOST; il est possible aussi, comme cet auteur l'envisage, qu'une seule hormone intervienne dans la différenciation des voies génitales: dans le cas des Mammifères, ce serait l'hormone mâle. L'évolution du tractus femelle se déroulerait sans intervention d'hormone activante, tout le processus de la différenciation des sexes se réaliserait grâce à l'intervention d'une seule hormone, l'hormone mâle, qui stimulerait les ébauches mâles, et inhiberait les ébauches femelles. Cette modalité de la théorie hormonale, qui a déjà été envisagée par W. DANTCHAKOFF (1936) et E. WOLFF (1939), mérite d'être prise en considération: car il ne faut pas perdre de vue que tout embryon possède les deux assortiments d'ébauches; il suffit dès lors que l'un des deux systèmes soit inhibé ou ne soit pas activé, il n'est pas nécessaire *a priori* que l'autre soit stimulé par une action hormonale. Les expériences, déjà citées, de VANNINI ont d'ailleurs montré, en ce qui concerne les ébauches gonadiques, que l'on peut arriver à ce résultat par l'une ou l'autre voie (inhibition d'une ébauche ou stimulation de l'ébauche de sexe opposé).

Il est difficile de se prononcer sur la nécessité d'une ou de deux hormones dans la différenciation des sexes, car, dans les expériences sur l'intersexualité hormonale, les hormones injectées interfèrent toujours avec les hormones propres de l'hôte; elles ajoutent leurs effets à celles-ci, et l'on n'opère jamais en milieu an hormonal. Seules des expériences de castration précoce pourraient résoudre le dilemme. Encore n'apporteraient-elles de renseignements que sur la différenciation des voies génitales. Quoi qu'il en soit, les expériences les plus récentes sur la castration embryonnaire n'apportent pas la preuve de la différenciation an hormonale du tractus génital; elles confirment au contraire le rôle des hormones sexuelle dans cette différenciation.

IV. — Essai de synthèse des résultats

Au terme de cette discussion, nous pouvons conclure qu'il reste peu de chose de l'argumentation des par-

¹ ET. WOLFF, Trav. de la station zool. de Wimereux 13, 825-840 (1938).

² ET. WOLFF et EM. WOLFF, C. r. Soc. Biol., séance du 18 janv. 141 (1947).

³ A. JOST, C. r. Soc. Biol. 141, séance du 8 fév. (1947); C. r. Soc. Biol. 141, séance du 22 fév. (1947); Communication à l'Ass. des Anatomistes, 2 avril 1947.

tisans de la théorie dualiste. Si l'on admet que les «inducteurs» de la différenciation primaire des sexes manifestent leur activité dans les expériences de parabiose et de greffe embryonnaire, on est obligé de constater que, dans tous les cas étudiés, les hormones sexuelles manifestent les mêmes actions. Les effets aberrants ou fragmentaires que l'on reproche dans certains cas aux hormones sexuelles, on les observe aussi dans les expériences de greffe et de parabiose. Est-ce à dire que, dans une espèce déterminée, l'hormone primaire de l'embryon est identique à l'hormone sexuelle de l'adulte? Nous ne saurions encore l'affirmer d'une manière absolue. Il n'est pas impossible que de petites différences existent entre les substances qui, dans les 2 cas, sont en jeu. Je poursuis actuellement des recherches pour résoudre cette question. *Mais le débat n'est pas là*: le problème est de savoir si oui ou non, les inducteurs primaires appartiennent au groupe des hormones sexuelles, c'est-à-dire des stéroïdes. Rien ne permet d'affirmer, contrairement à ce que pense WITSCHI, que ce sont des substances protéiques. Tous nos résultats parlent au contraire en faveur de l'identification des inducteurs primaires et des stéroïdes.

Comment pouvons-nous envisager la marche de la différenciation sexuelle, à la lumière de ces résultats? Nous examinerons les deux cas les mieux connus, celui des Oiseaux et celui des Batraciens, qui ont été étudiés à la lumière des deux méthodes, les greffes embryonnaires et les injections d'hormones.

Rappelons d'abord que, chez les Oiseaux, le sexe hétérogamétique est le sexe femelle, le facteur dominant est le facteur femelle, le mâle est un homozygote récessif. Chez les Batraciens au contraire, c'est le sexe mâle qui est hétérogamétique, le facteur mâle dominant. Il est très remarquable de constater que, dans les expériences de greffes, comme dans celles d'injections et de castrations, l'hormone femelle chez les Oiseaux, l'hormone mâle chez les Batraciens manifestent les effets les plus puissants: l'hormone nous paraît bien être l'expression de la dominance génétique.

Chez les Oiseaux, l'ébauche médullaire se différencie la première dans les deux sexes. L'ébauche corticale se développe chez la femelle et régresse chez le mâle à partir du 8^e jour. Dans les expériences de greffes comme dans les expériences d'injections, l'hormone femelle stimule le cortex ovarien et fait régresser la médullaire; l'hormone mâle n'a pas d'action notable sur les ébauches gonadiques des deux sexes. Sous les réserves déjà formulées, on peut essayer d'expliquer la différenciation des sexes par la seule intervention de l'hormone femelle, on peut aussi penser que l'hormone mâle, présente dans les deux sexes, est dominée par l'hormone femelle. En ce qui concerne les conduits génitaux, l'hormone femelle *stabilise* et stimule le canal de Müller gauche, l'hormone mâle l'*inhibe* et le fait régresser. Mais la preuve n'est pas faite qu'il faut

de l'hormone femelle pour obtenir la différenciation de l'oviducte, et de l'hormone mâle pour provoquer sa suppression. L'une ou l'autre suffit à la rigueur à expliquer la différenciation des conduits génitaux. Toutefois, le fait que les greffons testiculaires sécrètent une très puissante hormone inhibitrice des canaux de Müller, démontre que l'ébauche testiculaire n'est pas non plus dépourvue d'hormone. Nous pouvons donc conclure que les embryons de chaque sexe sécrètent déjà leur hormone propre, que l'hormone femelle est indispensable à la différenciation de l'ovaire, et que probablement les deux hormones antagonistes interviennent respectivement dans la différenciation des conduits.

Chez les Batraciens, les deux ébauches étant présentes au début de la différenciation, c'est le cortex qui a tendance à se différencier le premier, ce que manifestent en particulier les races indifférenciées de grenouilles. Cette différenciation est-elle spontanée ou nécessite-t-elle l'intervention d'une hormone femelle, présente dans les deux sexes au début du développement? Il est difficile de le dire. Mais ce qui résulte des expériences de parabiose et d'injection d'hormones, c'est que l'hormone mâle est dominante; sa présence paraît nécessaire pour conditionner la différenciation mâle, soit qu'elle fasse régresser le cortex, soit qu'elle détermine simultanément la régression du cortex et l'activation de la médullaire. Les conduits génitaux mâles et femelles apparaissent à des moments très différents de la vie embryonnaire. On peut dire que les canaux de Wolff restent longtemps à l'état indifférent, ils ne sont sensibles aux hormones sexuelles que vers le moment de la métamorphose. Il ne faut pas oublier qu'ils sont les canaux vecteurs normaux des reins des Amphibiens: leur différenciation sexuelle doit comporter surtout des phénomènes de stimulation, non des processus d'inhibition. Les conduits femelles sont au contraire, dès le moment de leur apparition, sensibles à la stimulation par les hormones femelles. Comme les canaux de Müller persistent souvent chez le mâle dans certaines espèces, on peut dire que leur différenciation sexuelle chez la femelle se résout essentiellement en un processus de stimulation. Ainsi l'hormone mâle et l'hormone femelle paraissent intervenir respectivement dans la différenciation des tractus génitaux mâle et femelle. Elles ont des actions stimulantes.

Chez les Batraciens comme chez les Oiseaux, on peut affirmer qu'au moins une hormone intervient dans la différenciation des gonades. Il est probable que l'hormone propre à chaque sexe intervient dans la sexualisation des conduits génitaux. Toutefois, comme l'hormone naturelle interfère toujours avec les hormones introduites expérimentalement, comme d'autre part le même effet peut être produit par une hormone stimulatrice ou par une hormone inhibitrice, il est difficile de se prononcer définitivement sur la question de sa-

voir si deux hormones sexuelles interviennent nécessairement sur une même ébauche, l'une pour la stimuler dans l'un des sexes, l'autre pour l'inhiber dans le sexe opposé¹.

Comme les ébauches gonadiques des deux sexes sécrètent déjà leur propre hormone, on peut penser que les deux processus coexistent dans la nature, et qu'il y a inhibition dans l'un des sexes, stimulation dans l'autre: nous voyons là un nouvel exemple du phénomène de la double assurance, bien connu en embryologie expérimentale.

¹ Les expériences de castration partielle dans les deux classes des Oiseaux et des Batraciens apportent un élément au débat. L'ablation de l'ovaire (gauche) d'une Poule ou des testicules d'un Crapaud équivaut à la suppression de l'inhibiteur de la médullaire droite chez l'Oiseau, à la suppression de l'inhibiteur du cortex biddérien chez le Crapaud. A la suite de telles ablations, la gonade droite rudimentaire de la Poule se différencie en testicule, les organes de Bidder évoluent en ovaires. Ce résultat administre la preuve que l'hormone ovarienne chez les Oiseaux, l'hormone testiculaire chez les Batraciens inhibent le développement des ébauches du sexe opposé. Mais, en même temps, ces résultats démontrent que l'organisme mâle des Batraciens, l'organisme femelle des Oiseaux peuvent fabriquer les hormones des deux sexes. Dans les deux cas, il paraît démontré qu'au moins le sexe hétérogamétique serait bipotentiel au point de vue hormonal.

Summary

Hormonal intersexuality has been obtained in vertebrates by two sorts of methods:

(a) grafts and embryonic parabiosis, of which "freemartins" are a natural type;

(b) injections of sexual hormones into embryos.

Both kinds of methods have given very similar results. In certain groups (Amphibia, Birds), they are nearly identical.

The question arises whether the embryonic hormone acting in parabiosis is of the same nature as the hormonal substances used in experiments with injections.

Two theories have been advanced; some authors assume that the embryonic hormones belong to the same chemical class, sterols, as the sexual hormones of the adult.

Others think that they belong to different chemical groups: the embryonic hormones possibly are protids.

The arguments for both theories are discussed in this article, in which it is shown that the hormones of primary sex-differentiation behave in the same manner and have the same biological effects as the hormones of the adult.

The author finally analyzes the progress of sexual differentiation of the gonads and of the gonoducts induced by hormones in Birds and Amphibia.

Über die Möglichkeiten und die Grenzen der heutigen Theorie der Atomkerne

Von M. FIERZ¹, Basel

Wie Sie wohl wissen, vermögen wir heute keine Theorie der Atomkerne aufzubauen, die Entsprechendes leistet wie die Wellenmechanik für die Physik der Atomhüllen. Es fehlen uns hiezu noch die Grundlagen. Das hängt zum Teil damit zusammen, daß die Wellenmechanik des Spinelektrons und die Quantenelektrodynamik, die das Vorbild für die Theorie der Atomkerne bilden, selber nicht logisch befriedigend aufgebaut sind.

Die DIRACsche Theorie führt bekanntlich zu Zuständen negativer Energie des Elektrons. DIRAC hat allerdings mit Hilfe des Pauli-Prinzips und einer passenden Definition dessen, was man unter dem Vakuum verstehen solle, diese Schwierigkeit überwunden und ist so zu einer Theorie der positiv geladenen Elektronen gelangt. Dieser große Erfolg wurde aber dadurch erkauft, daß der ursprüngliche Standpunkt eines wellenmechanischen Einkörperproblems verlassen werden mußte; denn im aufgefüllten «See» negativer Zustände sitzen ja stets unendlich viele Elektronen. Das führt

dann zu neuen, eigenartigen Schwierigkeiten. Die Elektronentheorie gewinnt dadurch an Ähnlichkeit mit der Quantentheorie des Lichtes, wo ebenfalls die Anzahl der Lichtquanten grundsätzlich unbeschränkt ist.

Diese Theorie, die Quantenelektrodynamik, beruht auf dem Versuch, die Methoden der unrelativistischen Quantenmechanik auf die Elektrodynamik zu übertragen. Es hat sich aber gezeigt, daß die so entstehende Theorie bei der Berechnung von Wechselwirkungen zwischen Strahlung und geladenen Teilchen divergente, d. h. mathematisch sinnlose Resultate liefert. Gleichwohl läßt sich die Theorie praktisch anwenden, wenn man zusätzlich vorschreibt, es solle die Ausstrahlung und Absorption von Licht durch die Elektronen mit Hilfe einer Störungsrechnung berechnet werden, wobei man bei der ersten jeweils in Frage kommenden Annäherung in einer Potenzreihenentwicklung nach dem Parameter $\alpha = \frac{e^2}{\hbar c}$ stehenbleiben soll. Obwohl die höheren Näherungen alle divergieren, findet man so Resultate, die in fast allen Fällen sinnvoll und mit der Erfahrung im Einklang sind.

¹ Vortrag, gehalten vor der Physikalischen Gesellschaft in Zürich am 17. Februar 1947.