

Sur les rapports de la cortisone et de la progestérone envisagés chez le cobaye,

par M. MAROIS et CH. COMBESCOT.

R. Courrier et A. Colonge (1*) ont démontré que la cortisone est abortive chez la lapine. Plus tard, F.L. Hisaw et J.T. Velardo (2*) constatèrent que cette même hormone s'oppose à la réaction déciduale provoquée chez la rate par la progestérone ; ils pensèrent expliquer ainsi l'action néfaste de la cortisone sur la gestation. Ce résultat est difficile à justifier lorsqu'on le rapproche de l'expérience de R. Courrier, A. Colonge et M. Baclesse (3*) effectuée chez la rate : au contraire de la lapine, la rate gravide n'avorte pas sous l'action de la cortisone.

Nous avons repris le problème des rapports entre cortisone et gestation en utilisant la réaction déciduale du cobaye. Nous avons mis au point une technique qui permettait d'obtenir chez le cobaye ovariectomisé un déciduome traumatique dans 100 p. 100 des cas (4*). Quelle est l'influence de la cortisone sur ce phénomène ?

Voici les expériences. Elles portent toutes sur des cobayes adultes ovariectomisés depuis un an. Le traitement est conduit en deux temps. Dans un premier temps, les animaux sont tous préparés, pendant deux ou trois jours, par 2,5 γ d'œstradiol par jour en injection sous-cutanée. Puis, le lendemain de la dernière injection d'œstradiol, les cobayes sont séparés en trois groupes et soumis pendant 11 jours à l'un des trois traitements suivants : progestérone seule, cortisone seule (*), association progestérone-cortisone, administrées en injection quotidiennes sous-cutanées. Le 6^e jour de ce deuxième temps, un fil est passé dans une des deux cornes utérines et laissé à demeure. Il traverse la corne et chemine dans la lumière sur une longueur de 2 centimètres. De plus, on traumatise l'utérus en ouvrant longitudinalement la corne par une section pratiquée dans la région antimesométriale, entre les deux points de passage du fil. Les animaux sont sacrifiés le 12^e jour, six jours après le traumatisme, 24 heures après la dernière injection, l'utérus est examiné histologiquement.

(*) Suspension d'acétate de cortisone offerte par les Etablissements Merck (U.S.A.) à l'Institut national d'Hygiène de Paris.

(1*) R. Courrier et A. Colonge, *C. R. Acad. Sc.*, 1951, t. 232, p. 1164.

(2*) F. L. Hisaw et J. T. Velardo, *Endocrinology*, 1951, t. 49, p. 732.

(3*) R. Courrier, A. Colonge et M. Baclesse, *C. R. Acad. Sc.*, 1951, t. 233,

p. 333.

(4*) M. Marois, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1949, t. 143, p. 370.

Résultats :

1° Action de la progestérone seule : 2,5 milligrammes de progestérone par jour provoquent de très beaux déciduomes chez tous les animaux (6 déciduomes sur 6). Ce résultat confirme pleinement nos observations antérieures (4°). La réaction est précoce puisque nous l'avons observée chez un animal mort 72 heures après le traumatisme.

2° Action de la cortisone seule : la cortisone, à la dose quotidienne de 10 mg ou de 12,5 mg, ne suscite aucune réaction déciduale.

3° Action de la cortisone associée à la progestérone : 10 mg, 12,5 mg ou 25 mg de cortisone par jour ne s'opposent nullement à la réaction déciduale provoquée par l'injection simultanée de 2,5 mg de progestérone par jour. Nous avons obtenu 1 déciduome sur 1 animal avec 10 mg de cortisone, 1 déciduome sur 2 animaux avec 12,5 mg de cortisone, 6 déciduomes sur 6 animaux avec 25 mg de cortisone. Dans le cas des fortes doses de 25 mg, 1 des 6 animaux mourut 48 heures après le passage du fil ; il présentait une réaction déciduale commençante nécrosée. Chez 1 des 5 autres cobayes, la réaction déciduale était très intense, mais une nécrose massive la frappait d'une façon élective ; le reste de l'utérus était parfaitement sain.

Discussion :

1° La cortisone n'a pas d'action progestative, à la différence de la désoxycorticostérone.

2° Elle ne s'oppose pas à la réaction déciduale chez le cobaye. Nous nous sommes placés dans les conditions les plus favorables pour que l'antagonisme sur la progestérone puisse se manifester s'il existe. Nous avons en effet montré sur le même test (4°) qu'il faut injecter l'hormone concurrente dès le début du traitement à la progestérone. Dans ces conditions, 10 γ d'œstradiol par jour par exemple s'opposent facilement à 2,5 mg de progestérone par jour. L'échec de doses de cortisone quatre, cinq et dix fois supérieures à celle de progestérone, dans nos expériences sur le déciduome du cobaye, ne s'accorde pas avec la réussite de Hisaw et Velardo (2°) : ces auteurs obtiennent un antagonisme avec un rapport de dose $\frac{\text{cortisone}}{\text{progestérone}} = \frac{4,5 \text{ mg}}{1,5 \text{ mg}} = 3$, sur le déciduome du rat.

3° La cortisone s'oppose dans certains cas à la multiplication cellulaire (5°). Elle ne s'oppose pas chez nos cobayes à la multiplication des cellules utérines qui subissent la transformation déciduale. R. Courrier et M. Marois (6°) avaient vu qu'elle ne s'oppose pas non plus à l'action de la testostérone sur la vésicule séminale du rat.

4° L'électivité de l'atteinte nécrotique des seules cellules déciduales observée chez deux de nos animaux mériterait d'être confirmée et interprétée. Une même nécrose élective a été décrite sous l'action

(5°) Voir la bibliographie de la question jusqu'à 1950 dans D. J. Ingle, *J. Clin. Endocrinology*, 1950, t. 10, p. 1312.

(6°) R. Courrier et M. Marois, *C. R. Acad. Sc.*, 1952, t. 234, p. 271.

de filtrats bactériens dans certaines tumeurs greffées (7*), spontanées, ou provoquées (8*). Ces filtrats déclenchent aussi des hémorragies placentaires de la souris (9*) et de la lapine (10*).

Conclusions. — Nous avons analysé l'action de la cortisone sur le test du déciduome traumatique du cobaye. La cortisone ne provoque pas la réaction déciduale. Elle n'exerce aucune action antagoniste, même à forte dose, sur la progestérone.

(7*) Voir la bibliographie de la question dans P. A. Zahl, M. P. Starr et S. H. Hutner, *Am. J. Hygiène*, 1945, t. 41, p. 41 et P. A. Zahl, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1950, t. 11, p. 279.

(8*) M. J. Shear, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1944, t. 4, p. 461.

(9*) P. A. Zahl et C. Bjerknes, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1943, t. 54, p. 329.

(10*) P. A. Zahl et C. Bjerknes, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, t. 56, p. 153.