

## **Physiologie du développement**

Alfred JOST, membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

Les processus fondamentaux qui aboutissent à la différenciation des sexes et à l'édification chez le fœtus des diverses parties de l'appareil génital et de ses mécanismes de contrôle sont, dans leur ensemble, assez similaires d'une espèce de Mammifère à l'autre. Au contraire, la vie sexuelle et reproductrice des adultes présente des variations considérables. Des adaptations diverses au milieu et des relations sociales souvent complexes entre individus ou entre groupes résultant de l'évolution des diverses espèces ont abouti à des modalités très variées des fonctions de reproduction. L'influence des relations sociales entre individus sur les relations entre les sexes et sur leur aptitude reproductrice constitue la trame du cours de cette année intitulé : « Sexe et sociétés ». Seul un résumé schématique est présenté ici.

La fonction de reproduction nécessite la coopération de deux individus, les deux progéniteurs, le mâle et la femelle, dont l'union aboutit à la fécondation de l'œuf et donne naissance à la génération suivante. Mais le rapprochement entre les sexes peut se présenter comme un lien éphémère à la rencontre, comme un lien temporaire le temps d'une grossesse et d'une mise bas, ou enfin comme un lien permanent, tout au moins pour une saison de reproduction, le mâle aidant la femelle à élever les petits.

Dans certaines espèces les individus vivent plus ou moins isolés les uns des autres, les sexes sont alors presque constamment séparés et il n'y a pas de véritable vie sociale au sens habituel du terme. C'est le cas de certains petits écureuils d'Amérique du Nord (*Tamiasciurus hudsonicus*) qui vivent chacun pour soi et amassent chacun ses provisions pour l'hiver. De même, chaque orang-outan femelle, accompagnée de son ou de ses petits, réside sur un habitat habituel de plusieurs kilomètres carrés. Les mâles adultes vivent presque toujours isolément au voisinage des habitats d'un petit nombre de femelles. Les rapprochements sexuels sont rares.

Dans d'autres espèces, les sexes mènent des vies séparées, mais les femelles restent groupées en unités stables, c'est le cas des troupes d'éléphants, alors

que les mâles vivent plus ou moins isolés ou en petits groupes. La rencontre des sexes se fait vers le moment de la saison des pluies. Chez les lions et certains primates le groupe des femelles reste uni, de mère en fille, les mâles étant plus ou moins souvent remplacés.

Enfin, chez beaucoup de Mammifères les deux sexes vivent côte à côte, en groupes plus ou moins nombreux. Les mâles et les femelles s'unissent soit au gré des périodes œstrales des femelles (chimpanzés), soit selon une hiérarchie sociale complexe. Dans le cas de harems, un mâle vit en union stable avec plusieurs femelles (babouins hamadryas, certains pinnipèdes, ou certains équidés). Enfin la monogamie pose d'intéressants problèmes d'organisation sociale et d'influence des individus les uns sur les autres (cf. Kleimann, *Quart. Rev. Biol.*, 52, 1977).

Il existe donc une gamme très variée d'organisations sociales et de relations entre les sexes chez les Mammifères. Depuis l'introduction de la notion de sélection sexuelle par Darwin (1871), de nombreuses explications de cette diversité ont été recherchées. On a longtemps insisté surtout sur les caractéristiques comportementales des mâles. La sociobiologie tente depuis les années 60 de mettre en relation par des interprétations « sélectionnistes » les comportements, les relations entre les sexes et les conditions de milieu. Dans un important article Wrangham (*Behaviour*, 75, 1980) insiste sur la nécessité pour la survie des espèces d'une alimentation adéquate de la femelle pour lui permettre de mener à leur terme la gestation et la lactation. Ainsi, par exemple, au cas où le milieu ne fournit que des ressources limitées, il est plus avantageux pour l'espèce de limiter le nombre des mâles.

D'autres recherches consistent à analyser les influences exercées par les individus les uns sur les autres, au sein d'un groupe. Il suffit de mentionner ici certains des faits examinés dans le cours : avance de la puberté chez de jeunes souris femelles qui depuis le sevrage sont élevées dans une cage avec un mâle adulte, retard de la puberté chez des petites femelles élevées par groupes de 8 dans une même cage en comparaison de l'âge pubertaire de la souris seule dans sa cage ; interruption de la gestation chez une souris fécondée depuis moins de 4 jours, par l'introduction dans sa cage d'un mâle adulte étranger (effet Bruce). Toutes ces influences sont exercées par des substances trouvées dans l'urine. Inversement la production de testostérone est stimulée chez une souris mâle, le bélier ou le mâle d'autres espèces par l'odeur de la femelle.

A ces faits s'ajoute le phénomène de « dominance » sociale qui réalise un système de priorité fondé sur une agression manifeste ou implicite. Les sujets dominants ont un accès prioritaire aux ressources alimentaires ou aux conjoints. La hiérarchie de dominance est souvent double ou parallèle, dans la mesure où elle s'exerce séparément parmi les mâles et les femelles du groupe. Les mécanismes qui permettent l'établissement de la relation de dominance ou

de subordination ou l'acceptation de rôles sociaux différents, comme certains préfèrent exprimer la chose, ont fait l'objet de recherches récentes. On y reviendra plus loin.

L'étude relativement précise d'exemples particuliers a permis de définir certains des problèmes posés, avec la clarté nécessaire. Le mérion (*Meriones unguiculatus*) petit rongeur des régions semi-désertiques de Mongolie est un premier exemple. Aussi bien en captivité (cf. Swanson, 1986), que dans les conditions naturelles, chaque groupe familial est limité à un nombre de 17 à 24 individus. Seuls les « parents » se reproduisent ; leurs petits, même parvenus à un âge permettant la reproduction, ne se reproduisent pas. La mère exerce une inhibition sur les filles et le père sur les fils, comme le montrent diverses expériences. Le mâle « dominant », le « père », reste dominant même si on le castré : sa position « sociale » une fois établie ne dépend donc plus de son hormone mâle. Commins et Yahr (1984-1986) ont reconnu une structure nerveuse, en avant de l'hypothalamus antérieur, qui semble impliquée dans le comportement sexuel du mâle dominant (et qui est peut-être inhibée chez le mâle dominé).

Chez divers canidés le groupe familial est hiérarchisé et, en général, seul le couple parental se reproduit. Il en est ainsi chez les loups, les renards, les chacals, etc. Chez les chacals de Tanzanie (Moehlman, *Nature*, 277, 1979), les petits issus du couple parental peuvent soit quitter la famille, à leurs risques et périls, soit rester avec les parents. Une fois acceptée cette condition, ils ne se reproduisent plus, mais ils aident les parents à élever leurs jeunes frères et sœurs et à les défendre contre les prédateurs (hyènes en particulier). Ils deviennent des aides (« helpers »). Or, d'après M<sup>me</sup> Moehlman, il y a une corrélation entre le nombre de petits parvenant à l'état adulte et le nombre des « helpers ». Dans la survie de l'espèce les « helpers » ont donc un rôle important, bien qu'ils ne se reproduisent pas eux-mêmes. Ce type d'adaptation à la survie de l'espèce (cf. « inclusive fitness » de Hamilton, 1964) a été souligné comme un exemple des mécanismes souvent indirects ou complexes intervenant dans l'évolution des espèces.

Le physiologiste se pose la question du mécanisme interdisant à certains membres d'un groupe social de se reproduire, alors que d'autres jouissent de ce privilège. Des études récentes faites sur certains primates, sont venues apporter des indications précieuses. L'ouistiti (*Callithrix jacchus*), petit singe du Nouveau Monde, a été étudié en captivité par Abbott et Hearn à Londres. Seul le couple parental, monogame, se reproduit. Les petits sont empêchés par leurs parents de les imiter en cela. Les petites femelles subordonnées n'ouvulent pas, et n'ont pas de phase lutéinique, mais il s'agit d'une inhibition facilement levée. Si dans l'enceinte contenant mère et fille, dont seule la première se reproduit, on remplace le « père » par un autre mâle, la mère et l'une des filles deviennent gestantes presque en même temps. Le « père »

semblait éviter l'inceste, le nouveau mâle ignore cette différence entre la mère et la fille.

D'autres recherches faites sur le Talapoin (*Miopithecus talapoin*), petit singe de l'Ancien Monde (Gabon, etc.), dans les Laboratoires de Cambridge ont apporté des résultats fort intéressants. Lorsqu'un groupe de talapoins en captivité a établi son équilibre social, une double hiérarchie s'est créée, celle des mâles et celle des femelles avec mâle ou femelle dominants à leur tête.

Les mâles subordonnés ont une testostéronémie plus faible que les dominants, mais leur situation sociale ne change pas si on leur injecte de la testostérone ; de même celle des dominants reste inchangée si on les castré. Des phénomènes semblables peuvent être montrés dans la hiérarchie des femelles. Une fois la hiérarchie sociale établie elle ne dépend donc plus des hormones sexuelles. Les mâles subordonnés sont capables de se reproduire, mais ils ne le font pas dans leur groupe social. Comment comprendre ces faits ? Les recherches actuelles prennent en compte les mécanismes centraux, cérébraux, de contrôle des activités reproductrices. Ces mécanismes font intervenir des neuromédiateurs, tels que les catécholamines (noradrénaline ou dopamine), la sérotonine, les endorphines, etc. Keverne avec plusieurs collaborateurs (Yodyingyud *et al.*, *Neuroscience*, 1985 ; Martensz *et al.*, *ibid.*, 1986) ont mis au point une technique de prélèvement répété du liquide céphalorachidien sur les talapoins, et ont dosé l'acide 5 hydroxy-indole-acétique (5HIA), métabolite important de la sérotonine, et l'endorphine  $\beta$ . La sérotonine (produite en particulier par les centres du raphé) est connue pour atténuer la sensibilité aux stimulations de l'environnement. Or chez les talapoins mâles ou les femelles dominants la concentration du liquide céphalorachidien en 5HIA est faible, elle augmente au contraire chez les mâles lorsqu'ils deviennent subordonnés.

De même la concentration en endorphine  $\beta$  est beaucoup plus élevée chez les mâles subordonnés que chez les mâles dominants. Il y a une relation inverse entre l'agressivité des mâles et la teneur de leur liquide céphalorachidien en endorphine  $\beta$ . Panksepp de son côté, dans des recherches très différentes insiste sur l'effet positif des endorphines  $\beta$  dans les liens sociaux.

\*  
\*\*

En conclusion, l'exercice de la sexualité et de la fonction de reproduction par l'individu adulte dans la société à laquelle il appartient, est conditionné par une histoire complexe au cours de son développement. Le testicule fœtal est le différenciateur des sexes pour ce qui est de la conformation de l'appareil génital. Dans certaines espèces, en particulier le cobaye ou le rat, l'hormone testiculaire imprime aussi très précocement sa marque sur les structures nerveuses qui conditionnent le comportement sexuel de l'adulte. Il s'agit d'une influence qui permet aux hormones sexuelles, chez l'adulte, de

susciter un comportement masculin chez le mâle, féminin chez la femelle. Dès la fin de la vie fœtale, l'hypophyse et l'hypothalamus deviennent nécessaires au fonctionnement normal des glandes génitales, spécialement du testicule. Les relations réciproques entre fonctionnement des glandes génitales et système nerveux sont ébauchées. Plus tard au cours de la maturation du jeune Mammifère, les contraintes sociales se traduisant par la production de neurotransmetteurs par des centres nerveux plus élevés que ceux impliqués jusque-là, peuvent venir perturber (suppression de la sécrétion de l'hormone lutéinisante en réponse aux œstrogènes chez les femelles subordonnées de l'ouistiti ou du talapoin) ou complètement bloquer les comportements sexuels, quelle que soit la concentration des hormones sexuelles circulantes. L'étude d'espèces animales particulières dans lesquelles ces contraintes sont spécialement actives permet de révéler des phénomènes plus discrets dans d'autres espèces.

La signification de ces études pour la compréhension des relations entre humains, de l'amour entre deux personnes à la réaction de chaque individu à son milieu social, suggère des réflexions nouvelles et incite à de nouvelles recherches.

A. J.

#### SÉMINAIRES

Les séminaires ont comporté la discussion de problèmes concernant la différenciation du sexe et des comportements liés à la reproduction.

*1<sup>er</sup> séminaire.* M. J. WEISSENBACH (Institut Pasteur, Paris) : Chromosome Y humain et détermination du sexe.

*2<sup>e</sup> séminaire.* M. J. Y. PICARD (U. 293, I.N.S.E.R.M., Paris) : Localisation du gène de l'Hormone Anti-Müllérienne sur le chromosome 19 humain.

*3<sup>e</sup> séminaire.* M<sup>me</sup> M. PERRET (Laboratoire d'Ethologie générale, Brunoy, Essonne) : Vie sociale et fonctions de reproduction chez le Lémurien *Microcebus murinus*.

*4<sup>e</sup> séminaire.* M. J. BALTHAZART (Institut Leon Fredericq, Université de Liège, Belgique) : Contrôle hormonal et différenciation sexuelle du comportement reproducteur mâle chez la caille.

M<sup>me</sup> E. ADKINS (Cornell University, Ithaca, N.Y., U.S.A.) : Research on the differentiation of sexual behaviour in Birds.

## TRAVAUX DU LABORATOIRE

## I. DIFFÉRENCIATION DES GLANDES GÉNITALES

1) *Différenciation du testicule fœtal* (G. CHARPENTIER, J. HOFFBECK, A. JOST, S. MAGRE, B. MOUIZINA, S. PERLMAN, O. VALENTINO).

Le modèle expérimental utilisé au laboratoire depuis plusieurs années a servi à poursuivre l'étude de la différenciation testiculaire du fœtus de rat. Les deux mésonéphros portant les ébauches gonadiques, sont explantés *in vitro* juste au moment où va commencer la différenciation du testicule (à 13 j 9 h en général) et cultivés quatre jours dans un milieu synthétique. Cela permet de suivre la différenciation des cordons testiculaires et ultérieurement celle des cellules interstitielles de Leydig.

L'addition de sérum empêche la différenciation des cordons séminifères mais non celle des cellules de Leydig. Dans les gonades sans cordons ainsi réalisées, la fibronectine et la laminine, constituants de la matrice extracellulaire décelés par immunofluorescence, s'expriment toutes deux. Au contraire dans les gonades soumises à un compétiteur de la proline, l'acide L-azétidine carboxylique (LACA), qui empêche la formation des cordons, ces deux constituants de la matrice extracellulaire ne sont pas décelés. L'addition de laminine, de fibronectine ou de collagène IV au milieu de culture contenant le LACA ne permet pas la différenciation des cordons testiculaires ; ceux-ci se forment au contraire, si de la proline est ajoutée au milieu, supprimant ainsi l'effet du LACA. De plus, en présence de LACA, il ne se différencie qu'un très petit nombre de cellules de Leydig et celles-ci ne répondent pas à la stimulation par l'AMP cyclique (test histochimique de la 3  $\beta$ -hydroxystéroïde-deshydrogénase). Cet effet est également supprimé par la proline, mais non par les constituants de la matrice extracellulaire essayés.

Etant donné que l'action du sérum sur la morphogenèse du testicule de rat peut être obtenue par une fraction du sérum contenant les  $\alpha$  globulines (CHARTRAIN *et al.*, 1984), nous avons essayé l'action d'une fraction de sérum humain contenant des  $\alpha$  globulines achetée dans le commerce (Globulins, Cohn Fraction IV<sub>1</sub> de Sigma). Cette fraction, utilisée à forte concentration, empêche la différenciation des cordons séminifères, et réduit le nombre de cellules de Leydig. Sous l'action du LACA ou de l' $\alpha$  globuline Sigma, les gonades de rat ne sécrètent pas de testostérone décelable dans le milieu.

Des essais semblables ont été faits avec les ébauches de souris (souche OF1, Iffa Crédo). Par rapport aux résultats obtenus chez le rat, ils montrent des différences (le sérum n'empêche pas la différenciation des cordons sémini-

fères) et des ressemblances (le LACA et l' $\alpha$  globuline citée plus haut empêchent la morphogénèse testiculaire).

Enfin, on a comparé le nombre des cellules germinales dans les gonades mâles de fœtus de rat cultivées *in vitro* dans le milieu additionné ou non de sérum de fœtus de veau. Le nombre des cellules germinales est nettement plus élevé dans les gonades qui dans le milieu synthétique avaient formé des cordons que dans celles soumises au sérum et privées de cordons séminifères (CHARPENTIER et MAGRE, 1987). Cette observation n'est pas sans rappeler les faits observés chez les freemartins, chez lesquels les cellules germinales ont une survie plus prolongée si elles sont contenues dans les cordons séminifères (PRÉPIN *et al.*, 1977).

## 2) *Différenciation de l'ovaire* (J. PRÉPIN, G. CHARPENTIER, N. HIDA, S. MAGRE)

a) *Nombre des cellules germinales.* Il avait été précédemment constaté que des ébauches ovariennes de fœtus de rat de 13 jours et demi contiennent, 4 jours plus tard, moins de cellules germinales si elles sont cultivées dans un milieu qui a déjà servi à cultiver des testicules de fœtus antérieurement (milieu conditionné), que si on les cultive dans un milieu neuf (PRÉPIN *et al.*, 1985). Le testicule libère dans le milieu un ou plusieurs facteurs qui d'après leurs propriétés de transfert à travers des membranes d'ultrafiltration, ont un poids moléculaire apparent compris entre 50.000 et 100.000.

Les milieux conditionnés par la culture de testicules plus âgés qui ne produisent plus d'inhibiteur müllérien, ont toujours le même effet sur le nombre des cellules germinales. D'ailleurs les milieux conditionnés capables de réduire le nombre des cellules germinales intra-ovariennes, n'inhibent pas les canaux de Müller. La ou les substances à l'étude ne semble(nt) donc pas identique(s) à l'hormone inhibitrice des canaux de Müller.

### b) *Formations cordinales dans les ovaires cultivés in vitro.*

Lorsque les ovaires de fœtus de rat de 14 jours 1/2 sont cultivés *in vitro* pendant une durée allant de 12 à 19 jours, ils présentent des changements non observés *in vivo*, en particulier le développement de quelques cordons cellulaires plus ou moins distincts, déjà décrits par des auteurs antérieurs. Quand ces cultures se font dans des milieux conditionnés par la culture préalable de testicules, ces changements sont beaucoup plus prononcés et la capacité de ces gonades modifiées à inhiber les canaux de Müller est beaucoup renforcée.

Des changements morphologiques de l'ovaire fœtal de rat, qui semblent similaires mais surviennent beaucoup plus rapidement ont été obtenus en ajoutant de l'hormone anti-Müllérienne au milieu de culture (VIGIER *et al.*, 1987).

## PUBLICATIONS

R. AGELOPOULOU et S. MAGRE, *Expression of fibronectin and laminin in fetal male gonads in vivo and in vitro with and without testicular morphogenesis*. (Cell Differentiation, 21, 31-36, 1987).

B. VIGIER, F. WATRIN, S. MAGRE, D. TRAN and N. JOSSO, *Purified bovine AMH induces a characteristic freemartin effect in fetal rat prospective ovaries exposed to it in vitro*. (Development, 100, 43-55, 1987).

S. MAGRE, N. TAIB and A. JOST, *Serum effect on Leydig cell differentiation in the rat fetal testis in vitro*. (Europ. Develop. Biol. Congr. Helsinki, Finlande, June 1987). (Cell Differentiation, 20, suppl., 72S, 1987, résumé).

G. CHARPENTIER and S. MAGRE, *Number of germ cells and absence of seminiferous cords in fetal rat testes cultured in the presence of serum*. (Europ. Develop. Biol. Congr., Helsinki, Finlande, June 1987). (Cell Differentiation, 20, suppl., 82S, 1987, résumé).

B. VIGIER, F. WATRIN, D. TRAN et N. JOSSO, « *Effet Freemartin* » *provoqué par l'AMH bovine purifiée sur les ovaires de fœtus de rat in vitro*. (6<sup>e</sup> Congrès français Endocrinol., Nice, octobre 1986, résumé).

B. VIGIER, F. WATRIN, S. MAGRE and N. JOSSO, *Effect of purified Anti-Müllerian Hormone upon structure and germ cell population of fetal rat ovaries : an experimental freemartin effect*. (Testis Workshop, Cell Biology of the Testis and Epididymis, Nashville, Tennessee, U.S.A., October 1986, résumé).

S. MAGRE and M. MOUZINA, *Differentiation in vitro of the fetal mouse testis*. (VIIIth Workshop Develop. Funct. Reproduct. Organs, Turku, Finlande, June 1987, résumé).

II. DÉVELOPPEMENT DU POUMON FÛETAL (J. BOURBON, E. DOUCET et M. RIEUTORT, en collaboration avec M<sup>mes</sup> L. MARIN et C. TORDET, I.N.S.E.R.M. U29, Paris).

1) *Rôle du glycogène dans la maturation pulmonaire*. L'étude relative au rôle de l'amyloglucosidase acide menée à l'aide de l'inhibiteur de synthèse acarbose (Bayer) a été poursuivie. Elle a montré que l'inhibiteur agit spécifiquement sur la forme lysosomiale de l'enzyme à pH optimal acide, et non sur la forme microsomale « neutre » ou la glycogène-phosphorylase. Outre la fraction lysosomiale, l'amyloglucosidase acide a été détectée dans les microsomes et dans les inclusions lamellaires qui contiennent aussi le surfactant pulmonaire. L'acarbose qui inhibe la glycogénolyse de 40 % dans des explants

de poumon fœtal en culture (cf. annuaire 1984-1985) inhibe aussi la biosynthèse des phospholipides du surfactant, alors qu'il ne modifie pratiquement pas celle des phospholipides membranaires. Au total, la fonction de l'amyloglucosidase acide semble être de mobiliser localement les réserves de glycogène pour fournir de façon spécifique des substrats pour la biosynthèse du surfactant.

Des travaux récents viennent de montrer que le poumon fœtal est un site de production de Platelet-Activating Factor (PAF-acéther) en fin de gestation. Comme ce médiateur présente des effets glycogénolytiques (sur le foie), on peut penser qu'il pourrait jouer un rôle dans la mobilisation du glycogène pulmonaire. Dans un travail encore préliminaire, du PAF-acéther a été administré *in utero* au fœtus de rat à 19 ou 20 jours de gestation. La glycogénolyse a effectivement été accélérée dans le poumon des fœtus. Les recherches se poursuivent pour déterminer si l'injection du PAF-acéther a aussi une incidence sur la biosynthèse du surfactant.

2) *Rôle des corticostéroïdes fœtaux dans le développement pulmonaire.* Les recherches entreprises à l'aide de l'inhibiteur antistéroïdien RU 38-486 (Roussel) ont été poursuivies. En particulier, les conséquences de l'administration de la drogue à la ratte gestante sur le développement pulmonaire fœtal ont été analysées jusqu'au terme de la gestation. Bien que la différenciation des pneumocytes ne soit pas retardée et que le surfactant apparaisse à la date normale, la biosynthèse du surfactant est diminuée au cours des deux derniers jours de la gestation ainsi que le montrent la diminution de l'incorporation d'un précurseur marqué dans la phosphatidylcholine saturée, la diminution de la quantité de surfactant isolable du tissu, et la diminution du volume d'inclusions lamellaires estimé par morphométrie des pneumocytes de type II. Ces résultats suggèrent que les glucocorticostéroïdes endogènes constituent bien le stimulus physiologique majeur de la maturation biochimique du poumon.

3) *Relations épithélium-mésenchyme au cours du développement pulmonaire.* On sait qu'il existe, au cours du développement pulmonaire, des relations épithélium-mésenchyme de type paracrine. Nous nous sommes demandés s'il n'existerait pas aussi entre eux des relations de nature trophique. Les fibroblastes pulmonaires du rat accumulent en effet des réserves abondantes de triglycérides au cours de la période périnatale, réserves qui diminuent considérablement après le sevrage (TORDET *et al.*, 1981). Pour tester l'hypothèse qu'un transfert de substrats pourrait se produire des fibroblastes vers les pneumocytes, on a réalisé une expérimentation *in vitro*, sur cellules isolées. Les lipides d'une population purifiée de fibroblastes pulmonaires ont été marqués pendant 24 h par le  $^3\text{H}$ -palmitate, puis en présence de milieu froid, des co-cultures ont été établies avec des pneumocytes. Une fraction surfactant, caractéristique des pneumocytes, a ensuite été extraite des co-cultures en

présence de tissu porteur qui apporte la quantité de matériel nécessaire. Un flux de matière radioactive a été mis en évidence des fibroblastes vers le surfactant. Les travaux se poursuivent pour déterminer si cette capacité de transfert est spécifique des fibroblastes pulmonaires, ce qui ouvrirait une perspective nouvelle pour l'étude des relations entre types cellulaires au cours du développement périnatal du poumon.

#### PUBLICATIONS

J.R. BOURBON, E. DOUCET et M. RIEUTORT, *Role of  $\alpha$ -glucosidase in fetal lung maturation*. (Biochim. Biophys. Acta, 917 : 203-210, 1987).

B. PIGNOL, J. BOURBON, A. KTORZA, L. MARIN, M. RIEUTORT et C. TORDET, *Lung maturation in the hyperinsulinemic rat fetus* (Pediat. Res., 21 : 436-441, 1987).

E. DOUCET, J.R. BOURBON, M. RIEUTORT, L. MARIN et C. TORDET, *Optimization of fetal lung organ culture for surfactant biosynthesis*. (In Vitro Cell. Develop. Biol., 23 : 189-198, 1987).

J.R. BOURBON, P.M. FARRELL, D.J. BROWN et C. VALENZA, *Biochemical maturation of fetal rat lung. A comprehensive study including surfactant determination*. (Biol. Neonate, sous presse).

J. BOURBON et J.P. RELIER, *Biologie du surfactant*. (La Médecine Infantile, article de revue, sous presse).

J.R. BOURBON et M. RIEUTORT, *Pulmonary surfactant : biochemistry, physiology and pathology*. (News Physiol. Sci., article de revue, sous presse).

N. GUETTARI, L. MARIN, J. BOURBON, C. TORDET, M.E. DUFOR et M. RIEUTORT, *Effects of the antisteroid RU 38 486 on the maturation of fetal rat lung surfactant*. (Exp. Lung Res., soumis pour publication).

E. DOUCET, J. BOURBON, L. MARIN, M. RIEUTORT et C. TORDET, *Surfactant synthesis in fetal rat lung explants cultivated on a gelified medium. Effects of inhibition of glycogenolysis*. (Communication présentée à la 21<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société Europ. de Physiopathol. Resp., Paris, sept. 1986, Bull. Physiopathol. Resp., 22, suppl. : 168S, 1986).

M. SERVENAY, L. MARIN, M.E. DUFOR, C. TORDET, J. BOURBON et M. RIEUTORT, *A simple method to establish cell cultures out of very small tissue samples. Assay on fetal and neonatal rat lung*. (Communication présentée à la 21<sup>e</sup> réunion de la Société Europ. de Physiopathol. Resp., Paris, sept. 1986. Bull. Physiopathol. Resp., 22, suppl. : 169S, 1986).

P. FARRELL, R. NOTTER, J. BOURBON et L. MARIN, *Lung surfactant produc-*

*tion in the developing rat.* (Communication présentée à la réunion 1987 de la Society for Pediatric Research, *Pediat. Res.*, sous presse).

C. LINARD et M. RIEUTORT, *Caractérisation de sites de liaison d'affinité élevée spécifiques de la L.Tyr4-bombésine dans le pancréas de rat.* [Communication présentée à la réunion d'Endocrinologie de l'Association des Physiologistes, Limoges, nov. 1986. *J. Physiol. (Paris)*, sous presse].

### III. LE MÉTABOLISME HÉPATIQUE AU COURS DE LA GESTATION (M. GILBERT, M.C. PÈRE et A. BAUDELIN)

Les études antérieures avaient permis de préciser les effets d'une hyperglycémie sur le flux hépatique de glucose chez la lapine gestante. Elles ont été complétées par des mesures de flux hépatique de lactate et de corps cétoniques dans les mêmes conditions expérimentales rapportées antérieurement et aux stades de 24 et 30 jours de gestation.

L'étude est menée en implantant des cathéters à demeure d'une part dans la veine sus-hépatique et d'autre part dans la veine porte et dans l'artère fémorale. La différence artério-veineuse et le débit sanguin hépatique (mesuré par la technique des microsphères radioactives) permettent de calculer le flux net (production ou utilisation) de lactate et de corps cétoniques au travers le foie.

En euglycémie le captage de lactate par le foie est plus élevé à 30 jours qu'à 24 jours. Au cours de l'hyperglycémie, le captage est diminué à 30 jours alors qu'à 24 jours le foie devient un site de production de lactate. Le lactate étant un substrat glucoformateur ceci montre que le foie continue à produire du glucose à 30 jours, même lors d'une hyperglycémie. Au moment du terme une quantité plus importante de glucose serait ainsi disponible pour l'utérus. Cette différence de réponse est probablement le résultat d'une relative insensibilité de la voie de la gluconéogenèse à l'insuline, car la concentration portale de l'hormone est environ 3 fois plus élevée qu'à 24 jours. Cette observation originale mérite une étude.

La production de corps cétoniques par le foie à 24 et 30 jours est inhibée respectivement de 85 % et 60 % dès la première demi-heure qui suit l'hyperglycémie. Bien que l'inhibition de la production soit plus faible à 30 jours on observe une diminution plus importante de la concentration sanguine des corps cétoniques. Etant donné que la glande mammaire et l'utérus utilisent des corps cétoniques, il est vraisemblable qu'à 30 jours les exigences de ces tissus sont plus élevées, entraînant ainsi une diminution plus marquée de la cétonémie. Cette différence d'inhibition de la production à ces deux stades pourrait aussi s'expliquer par une relative insensibilité de la voie de la cétonéogenèse à l'insuline.

## PUBLICATIONS

M.C. PÈRE, M. GILBERT, R. ASSAN et F.C. BATTAGLIA, *Studies of gut and hepatic metabolism in conscious rabbits*. [Am. J. Physiol., 252 (Endocrinol. Metab. 15) : E573-E580, 1987].

S. HAUGUEL, M. GILBERT et J. GIRARD, *Pregnancy-induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit*. [Am. J. Physiol. 252 (Endocrinol. Metab. 15) : E165-E169, 1987].

E. DELVIN, M. GILBERT, M.C. PÈRE et J.M. GAREL, *In Vivo metabolism of calcitriol in the pregnant rabbit doe*. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., sous presse).

## CHERCHEURS ÉTRANGERS

M. E.E. DELVIN de l'Université McGill de Montréal (Canada) a fait un séjour de 3 semaines au laboratoire en octobre 1986.

M<sup>lles</sup> Polyxène ANDRÉACOU (Grèce), Naïma HIDA et M'Barka MOUZINA (Maroc) ont préparé des thèses au laboratoire.

## THÈSES

M<sup>lle</sup> Edith DOUCET a soutenu le 19 juin 1987 une Thèse de Doctorat (nouveau régime) devant l'Université Paris VII, dont le titre était : « Etude de facteurs contrôlant la maturation de l'épithélium respiratoire et la biosynthèse du surfactant ».

M<sup>lle</sup> Naïma HIDA a soutenu le 2 juillet 1987 devant l'Université Paris VI une Thèse de 3<sup>e</sup> Cycle, intitulée : « Induction de l'effet freemartin dans l'ébauche ovarienne fœtale de rat *in vitro*. Essais de caractérisation des facteurs responsables ».

M<sup>lle</sup> M'Barka MOUZINA a préparé une thèse de 3<sup>e</sup> Cycle (Université Paris VII), intitulée : « Etude *in vivo* et *in vitro* de la différenciation testiculaire chez le fœtus de souris ».

M<sup>lle</sup> Marie-Christine PÈRE a préparé une thèse (nouveau régime) intitulée : « Adaptation du métabolisme hépatique chez la lapine en fin de gestation » et qui sera soumise à l'Université Paris VI au début de l'année universitaire prochaine.

## ACTIVITÉS DIVERSES

Alfred JOST a été élu Secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences le 13 octobre 1987.

Il a été invité à la « Gordon Research Conference on Mammalian Genital Tract » (Plymouth, N. Hamp. U.S.A.) en juillet 1986 à présenter ses vues et celles de ses collaborateurs sous le titre « Initial stages of testicular differentiation ». Il a participé à un enseignement de recherche intitulé « Research Training Course for Graduate Students » à l'Institut Karolinska à Stockholm (mars 1987). Il a été invité à prononcer l'exposé d'ouverture au VIIth Workshop on Development and Function of Reproductive Organs (juin 1987).

Il a organisé un colloque de la Fondation Hugot sur « l'Endocrinologie du Développement : état actuel » le 10 avril 1987.

Solange MAGRE, Sous-Directeur du Laboratoire, a fait des exposés au Centre Hospitalier de Bicêtre (Professeur Schaison), à l'Institut Pasteur (Unité de recombinaison et expression génétique) et au 3<sup>e</sup> Cycle de Biologie-Physiologie du Développement de l'Université Paris VII.

Jacques BOURBON et Edith DOUCET ont participé à la 21<sup>e</sup> réunion de la Société Européenne de Physiopathologie Respiratoire (3-6 septembre 1986, Paris).

Michel RIEUTORT a participé au Congrès annuel d'Endocrinologie-Immunologie de l'Association des Physiologistes (Limoges, 6-7 novembre 1986). Il a aussi présenté un séminaire sur le thème « Le poumon, organe endocrine ? » dans le cadre des Rencontres d'Endocrinologie organisées par le Professeur J.P. LUTON (centre de Cochin-Port Royal, Université René Descartes).