

EFFETS DE L'ADMINISTRATION CHRONIQUE DE STÉROÏDES ANTICONCEPTIONNELS SUR L'ÂGE BIOLOGIQUE DES CYCLES OVARIENS DE LA RATTE APRÈS ARRÊT DU TRAITEMENT

P. ASCHHEIM

*Unité de Recherches Gérologiques, I. N. S. E. R. M.,
29 rue Wilhem,
75016 Paris*

RÉSUMÉ

Après administration orale à des rattes de 4-5 mois d'âge, pendant 4 ou 8 mois, d'œstrogène, d'un mélange progestagène-œstrogène, mais non de progestagène seul, on obtient un retard net du vieillissement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, se manifestant par une augmentation du nombre de femelles cycliques, une diminution de l'âge biologique de ces cycles (mesuré par un test de vieillissement basé sur l'augmentation avec l'âge, de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire à l'œstrogène capable de déclencher une sécrétion de prolactine) et une diminution du nombre d'hypophyses tumorales ou hypertrophiées à l'autopsie. Le retard du vieillissement par rapport aux témoins se maintient au moins pendant quatre mois après l'arrêt de traitement ; cependant, durant cette période, ces rattes vieillissent à leur tour. Le phénomène peut s'expliquer par une « désensibilisation » centrale à l'œstrogène durant le traitement qui est évidemment à l'opposé de l'évolution naturelle des rattes cycliques avec l'âge, à savoir l'augmentation de cette sensibilité à l'œstrogène. La mise au repos de l'ovaire pendant le traitement n'est pas un préalable à l'obtention du retard de vieillissement.

Ce travail a été entrepris pour les raisons suivantes :

a) On dispose de peu de données sur la récupération de la fonction ovarienne et sa régulation chez la Ratte après un traitement chronique par les stéroïdes anti-conceptionnels. LIPSCHUTZ *et al.* (1963) indiquent, chez la Souris, que pendant les 8 mois qui suivent un traitement de 3-6 mois, la fécondité est égale à celle de témoins d'âge. Il en est de même après un traitement de 18 mois ; la fécondité est alors basse, les animaux étant séniles. De plus, une proportion notable de souris traitées développent dans l'ovaire des tumeurs de la granulosa, y compris parmi celles qui sont restées fertiles. ZEILMAKER (1969) signale qu'après l'arrêt d'un traitement de 6 mois par le lyndiol, 7 rattes sur 9 redeviennent cycliques et le demeurent pendant 14 mois, alors qu'après l'arrêt d'un traitement de 14 mois, 7 rattes sur 9 passent en œstrus permanent.

b) La modification de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire à l'œstrogène est l'expression majeure du vieillissement de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (ASCHHEIM, 1970). L'augmentation de cette sensibilité avec l'âge chez la Ratte cyclique peut être utilisée pour la mesure de l'âge biologique des cycles ovariens et œstraux (ASCHHEIM, 1972).

c) Un traitement chronique par des stéroïdes anticonceptionnels réalise une imprégnation chronique des sites stéroïdo-sensibles de l'hypothalamus (et de l'hypophyse) quel que soit par ailleurs le mécanisme contraceptif mis en jeu. Un test de vieillissement pratiqué après l'arrêt du traitement risque de mieux cerner l'adaptation fonctionnelle obtenue et le mode d'action que la simple observation de la reprise de la cyclicité.

MATÉRIEL, ET MÉTHODES

Deux substances œstrogènes (éthinyloestradiol : EE, et mestranol : M), deux progestatifs (gestaclon : G, et lynestrérol : L) et deux mélanges progestagène-œstrogène (G + EE, L + M) ont été administrés, incorporés dans les bouchons alimentaires AO₃ de la Maison U. A. R.

La concentration est de 10 µg/20 g de bouchons pour EE et M ; 1 mg/20 g de bouchons pour G et L ; cependant dans le mélange tout préparé L + M (lyndiol), le pourcentage commercial a été respecté : 1 mg de L et 30 µg de M pour 20 g de nourriture.

Quatre expériences principales ont été effectuées : 2 de 4 mois et 2 de 8 mois de traitement. Chaque expérience comporte environ 80 rattes au départ : 20 témoins, 20 rattes soumises à l'œstrogène, 20 soumises au progestatif, 20 au mélange. Il y a 4 à 5 rattes par cage. Elles sont âgées de 4 mois au départ, sauf pour la première expérience Schering où elles ont 5 mois d'âge.

Les animaux sont suivis par des pesées régulières, des contrôles de la prise alimentaire, par frottis vaginaux et par une exploration ovarienne, échelonnée au cours des trois derniers mois des traitements courts, systématique avant la fin des traitements longs.

Après arrêt du traitement et reprise des cycles, un premier test de vieillissement est effectué au 4^e œstrus, un deuxième test 4 mois plus tard. Un 3^e test a été fait 4 mois après le second chez le groupe traité pendant 4 mois par les substances Organon.

Le test de vieillissement consiste en l'injection sous-cutanée, lors de l'œstrus, de 5 µg de benzoate d'œstradiol. Une réponse « jeune » est fournie par le maintien du cycle œstral ou son allongement de 1 à 3 jours. Une réponse « âgée » consiste en une pseudogestation ou, exceptionnellement, un œstrus persistant pour 10 à 30 jours. Le diagnostic de la séquence expérimentale est fait biologiquement : évolution du frottis vaginal, du poids corporel, inspection de l'ovaire. Après cette séquence, les cycles œstraux reprennent normalement. L'incidence des réponses jeunes et âgées est comparée statistiquement (par table de contingence deux à deux) entre les groupes.

Les rattes sont sacrifiées quelques semaines après le dernier test pour examen du poids et de l'histologie d'organes sélectionnés.

Dans une expérience supplémentaire, nous avons effectué et comparé 2 tests de vieillissement, avant et après un traitement de 3 mois par EE et G + EE.

Dans une autre enfin, des rattes sans traitement stéroïdien sont amenées, par restriction alimentaire, à un amaigrissement correspondant à celui subi par des rattes soumises à l'œstrogène, puis testées, comme ces dernières, quelque temps après l'arrêt de la restriction alimentaire.

Environ 450 animaux de souche Wistar ont été utilisés.

RÉSULTATS

A. — Pendant le traitement

Poids corporel. Toutes les hormones (sauf le gestaclon, progestatif pur) et leurs mélanges font maigrir les rattes immédiatement (perte de poids de 10-15 p. 100 en 8-15 jours). Le poids se stabilise ensuite, puis augmente lentement. Il ne rejoint le

poids de départ qu'après 4 mois de traitement, parfois plus tard encore. Après 8 mois de traitement, il ne dépasse le poids initial que de 20-30 g ou 6-9 g dans ces groupes contre 89 g et 73 g pour les témoins. Les rattes sous gestaclon, par contre, augmentent de poids davantage que les témoins. Après arrêt des traitements, les poids corporels subissent une évolution inverse.

Les pertes pondérales s'expliquent par la diminution bien connue de la *prise alimentaire* sous œstrogène, réduite à 50 p. 100 de la normale (qui est de 20 g/rat/jour) pendant le premier mois, à 66 p. 100, puis 75 p. 100 par la suite. L'augmentation du poids après un progestatif pur (G) est également classique. Il est à noter que l'association à ce progestatif d'un œstrogène (G + EE) ou la seule activité œstrogène de l'autre progestatif (L) conduisent à une perte de poids ; de ce point de vue, l'œstrogène domine le progestagène.

Les *frottis vaginaux* indiquent un diœstrus pour les groupes G et G + EE, une stimulation œstrogène qui augmente avec la durée du traitement pour les groupes L et L + M. L'*exploration ovarienn*e montre une très grande homogénéité de ces groupes, à la fois pour les animaux d'un même groupe au même moment que tout au long des traitements pour les mêmes animaux : les ovaires sont très petits, sans corps jaunes dans 90 p. 100 des cas, avec seulement de petits follicules visibles. Cela semble traduire un blocage hypophysaire de FSH et LH (l'interstitielle ovarienne est fortement déficiente) réalisé par le progestatif pur seul (gestaclon). L'activité œstrogène intrinsèque du progestatif L ne modifie pas cet état de repos ovarien, (mais explique l'œstrus vaginal) ; les associations G + EE, L + M non plus. Mais G + EE maintient un diœstrus, L + M provoque l'œstrus.

Par contre, les traitements œstrogènes purs : EE et M, n'ont pas les mêmes effets sur tous les animaux d'un même groupe au même moment, ni tout au long du traitement sur les mêmes animaux. Le frottis vaginal révèle, soit des séquences cycliques, soit des séquences de pseudogestation ou des périodes d'œstrus persistant et tous les passages d'un type vers les autres ont été observés. L'exploration ovarienne montre de gros corps jaunes en cas de pseudogestation, des ovaires sans corps jaunes mais avec de grands follicules en cas d'œstrus persistant et, chose curieuse, de gros corps jaunes dans les ovaires des rattes présentant des cycles vaginaux (mais à l'autopsie en postœstrus de quelques-unes de ces rattes « cycliques », nous n'avons compté que 1-2 œufs tubaires). En tout cas, aucun de ces aspects n'évoque un ovaire au repos, mais tous suggèrent plutôt l'existence d'une certaine activité hypophysaire et ovarienne.

B. — *Après l'arrêt du traitement*

Pour l'étude des paramètres essentiels : *la reprise des cycles ovariens* après arrêt du traitement et *leur âge biologique* (tabl. 1 et 2), il convient de noter que les œstrogènes (E) ont le même effet, qu'ils soient d'origine Schering (EE) ou Organon (M) ; les progestagènes (P) ont le même effet, qu'il s'agisse de G (Schering) ou de L (Organon), alors que le premier est un progestatif pur, le second conservant une activité œstrogène intrinsèque ; P + E ont le même effet (sauf un groupe aberrant) alors que les concentrations respectives en P et E sont légèrement différentes selon la provenance des stéroïdes. Ces résultats sont donc cumulables pour les hormones homologues.

TABLEAU 1

Durée des traitements : 4 mois
 Test : 5 µg de benzoate d'œstradiol

	1 ^{er} test			2 ^e test		
	âge en mois	rattes cycliques population totale	réponses jeunes total des ♀ cycliques testées	âge en mois	rattes cycliques population totale	réponses jeunes total des ♀ cycliques testées
Témoins	9 ½	9/16	1/8	13	4/16	[1/4]
Progestatif (P)	9 ½	19/19	10/19	13	11/19	1/10
Œstrogène (E)	9 ½	16/18	12/16	13	9/16	4/8
P + E	9 ½	18/18	15/18	13	11/17	5/11

P : Gestaclon.
 E : Ethinylestradiol.

TABLEAU 2

Durée des traitements : 8 mois
 Test : 5 µg de benzoate d'œstradiol

	1 ^{er} test			2 ^e test		
	âge en mois	rattes cycliques population totale	réponses jeunes total des ♀ cycliques testées	âge en mois	rattes cycliques population totale	réponses jeunes total des ♀ cycliques testées
Témoins	12 ½	9/16	0/9	16	0/14	[0]
Progestatif (P)	12 ½	5/16	[3/5]	16	0/15	[0]
Œstrogène (E)	12 ½	12/16	8/12	16	5/15	[4/4]
P + E	12 ½	12/15	11/12	16	10/15	6/8

P : Gestaclon.
 E : Ethinylestradiol.

De plus, l'efficacité des traitements par E et P + E est similaire et, là encore, pour résumer, nous cumulerons les résultats obtenus :

— *Traitement par E et P + E* (tabl. 3).

1. Le pourcentage de femelles cycliques est toujours plus élevé chez les rats traités que chez les témoins : 93,2 p. 100 contre 70,6 p. 100 après l'arrêt du traitement de 4 mois (à 9 mois d'âge environ) ; 67,2 p. 100 contre 32,3 p. 100 4 mois plus tard ; 70,6 p. 100 contre 54,5 p. 100 après l'arrêt du traitement de 8 mois (à 12 mois 1/2 d'âge) ; 42,6 p. 100 contre 3,6 p. 100 4 mois plus tard. La différence n'est statistiquement significative que dans ce dernier cas.

TABLEAU 3

Traitements [Tt] = E plus P + E

	4 mois de Tt 8 1/2-9 1/2 mois d'âge		4 mois plus tard 13 mois d'âge		8 mois de Tt 12 1/2 mois d'âge		4 mois plus tard 16-17 mois d'âge	
	témoins	Tt	témoins	Tt	témoins	Tt	témoins	Tt
rattes cycliques population totale	24/34 70,6 %	68/73 93,2 %	10/31 32,3 %	43/64 67,2 %	18/33 54,5 %	48/68 70,6 %	1/28 3,6 %	20/47* 21/64** 42,6 %* 32,8 %**
réponses jeunes total des ♀ cyc. testées	4/23 17,4 %	40/53 75,5 %	[3/10]	23/41 56,1 %	3/18 16,7 %	37/48 77,1 %	[0]	9/17 52,9 %

Traitement = P

	Témoins	Traitées	Témoins	Traitées	Témoins	Traitées	Témoins	Traitées
rattes cycliques population totale	24/34 70,6 %	34/38 89,5 %	10/31 32,3 %	26/37 70,3 %	18/33 54,5 %	40/33 30,3 %	1/28 3,6 %	4/31 3,2 %
réponses jeunes total des ♀ cyc. testées	4/23 17,4 %	16/34 47,1 %	[3/10]	5/25 20,0 %	3/18 16,7 %	[6/10]	[0]	[0/1]

* Sans ou ** avec un groupe aberrant.

2. Le pourcentage de réponses « jeunes » au test de vieillissement est toujours significativement plus élevé chez les rats traités que chez les témoins : 75,5 p. 100 contre 17,4 p. 100 après l'arrêt du traitement de 4 mois ; 56,1 p. 100 contre rien

4 mois plus tard (seule une minorité de témoins, 10/31, est encore cyclique, et comptabiliser le résultat de leur test me paraît illusoire) ; 77,1 p. 100 contre 16,7 p. 100 après l'arrêt du traitement de 8 mois ; 52,9 p. 100 contre rien 4 mois plus tard. Les stéroïdes étant administrés à partir de 4-5 mois d'âge, la similitude des chiffres obtenus après traitement court ou long est frappante. Ce qui semble compter ici, ce n'est pas l'âge chronologique des animaux, ni la durée des traitements, mais le temps qui sépare le test de l'arrêt des traitements.

75 p. 100 de réponses « jeunes » avec la dose-test utilisée (5 µg de benzoate d'œstradiol), c'est le pourcentage qu'on rencontre chez des témoins d'environ 4 mois, 55 p. 100 à l'âge de 6-7 mois environ.

À la reprise des cycles, il y a donc retard manifeste du vieillissement des groupes traités par E ou P + E ; mais le traitement arrêté, ces groupes vieillissent à leur tour (2^e test) : un 3^e test effectué à l'âge de 17 mois sur les rattes soumises entre 4 et 8 mois d'âge au traitement Organon le confirme d'ailleurs. Mais, faute de tests échelonnés suffisamment fréquents, nous ne pouvons nous prononcer sur la vitesse à laquelle procède ce vieillissement retardé.

Une donnée supplémentaire est fournie par la comparaison de tests effectués avant et après 3 mois de traitement par E et P + E (Schering). Sur 12 rattes ayant fourni un test « âgé » juste avant 4 mois d'âge (sur 66, ce qui est une proportion normale pour un test à 5 µg de benzoate d'œstradiol à cet âge), 8 se retrouvent, après le traitement, biologiquement « jeunes » (réponse inversée). Ceci pose le problème d'un « rajeunissement » temporaire. Une 2^e expérience de ce type, chez des rattes plus âgées, est en cours pour faire effectuer, à certaines d'entre elles, 2 fois le même « parcours du vieillissement » marqué par le changement de sensibilité à l'œstrogène.

Le retard du vieillissement dû au traitement n'est pas imputable à la restriction alimentaire et à l'amaigrissement consécutif que ce traitement entraîne pendant son application et qui se résorbe après son arrêt. En effet, après une période de restriction alimentaire sans administration hormonale, mais comportant pendant la même durée la même consommation alimentaire journalière et entraînant les mêmes changements de poids, le test de vieillissement fournit exactement les mêmes résultats que chez les témoins non restreints.

Les cycles œstraux des rattes ayant été traitées semblent biologiquement normaux (longueur des cycles, nombre d'œufs pondus), même à un âge où les groupes témoins ne comportent, eux, plus guère d'individus cycliques (p. e. à 16 mois 1/2 pour les groupes traités entre 4 mois 1/2 et 12 mois 1/2 d'âge et leurs témoins).

— *Traitement par P* (tabl. 3).

1. Le pourcentage de femelles cycliques est plus élevé, mais non significativement, chez des rattes traitées pendant 4 mois, que chez les témoins (89,5 p. 100 contre 70,6 p. 100) et encore 4 mois plus tard (70,3 p. 100 contre 32,3 p. 100). Il n'en va pas de même après un traitement de 8 mois (30,3 p. 100 de cycliques chez les traitées, 54,5 p. 100 chez les témoins), ni 4 mois plus tard.

2. Le pourcentage de réponses « jeunes » au test de vieillissement est plus élevé, mais non significativement, chez les rattes traitées pendant 4 mois que chez les témoins (47,1 p. 100 contre 17,4 p. 100). Quatre mois plus tard, cette différence a disparu. P n'a donc pas les mêmes effets que E et P + E.

— Poids hypophysaires.

Lors de l'autopsie, quelque temps après le dernier test, soit à 14 mois, soit à 16-18 mois, le fait le plus frappant se rapporte aux poids hypophysaires. En assimilant, sur la base de notre expérience antérieure (ASCHHEIM et PASTEELS, 1963), les hypophyses de plus de 23 mg à des glandes hypertrophiées, voire tumorales (à cellules à prolactine), nous constatons (tabl. 4) que :

— nos traitements ne conduisent pas à la formation d'hypophyses lourdes ; les quantités de stéroïdes administrées ici ne sont donc pas tumorigènes (comme p.e. 20-30 μ g d'éthinyl-estradiol par jour pendant un an d'après les indications bibliographiques) ni sous traitement, ni après son arrêt jusqu'à 16-18 mois ;

— au contraire, le pourcentage d'hypophyses hypertrophiées est significativement moindre chez les traités que chez les témoins (24 p. 100 contre 48 p. 100 portant sur 180 cas à 16-18 mois) ;

— chez les témoins, le nombre de grosses hypophyses augmente de 12 p. 100 à 48 p. 100 entre 14 et 16 mois. Les traitements par les stéroïdes s'arrêtent, soit à 8-9 mois, soit à 12 mois. L'effet « protecteur » des stéroïdes est donc aussi un effet « retard » qui, dans les cas extrêmes, reste efficace pendant 9 mois.

TABLEAU 4

Hypophyses d'un poids \geq à 23,0 mg

Age à l'autopsie en mois	Témoins	Traitées [E] [P] [E + P]	Traitement de... à... mois d'âge
13 1/2 - 14	2/16 12,5 %	5/53 9,4 %	5 - 9
17 - 18	6/12 50,0 %	9/47 19,1 %	4 - 8
16 - 18	14/29 48,3 %	22/93 23,7 %	4 - 12

Sur 70 rattes *cycliques* autopsiées (témoins et traitées), 3 seulement présentent des hypophyses d'un poids \geq 23,0 mg.

Ces constatations rejoignent celles de ZEILMAKER (1969) : aucune hypophyse hémorragique ou hypertrophiée chez 9 rattes traitées pendant 14 mois par le lyndiol, 4-6 mois après son arrêt.

L'histologie des ovaires et du tractus génital sera rapportée ultérieurement.

DISCUSSION

Les traitements E et P + E (mais non le traitement P) conduisent à un retard de vieillissement sur 3 plans : 1) le nombre de rattes cycliques est plus grand que chez les témoins ; 2) les cycles eux-mêmes sont biologiquement plus jeunes que chez les témoins ; 3) à l'autopsie, les hypophyses sont beaucoup plus rarement tumorales ou hypertrophiées. Les stéroïdes administrés : 1) agissent continuellement sur les sites stéroïdo-sensibles de l'hypothalamus et de l'hypophyse ; 2) peuvent bloquer l'activité FSH et LH de l'hypophyse et mettre ainsi l'ovaire au repos ; 3) pourraient agir directement sur l'ovaire (ce qui n'entre pas dans le cadre de cette étude, mais jouera nécessairement dans l'interprétation des modifications histologiques de l'ovaire qui existent et vont dans le sens de ce qui a été décrit par LIPSCHUTZ *et al.* (1967) et MYRHE (1972) chez la Souris).

L'atteinte centrale est réalisée par les 3 traitements. Le blocage des gonadotropines est réalisé par P et P + E, mais non par E. Le retard du vieillissement est réalisé avec E et P + E, non avec P. Le blocage des gonadotropines (par P) et le repos ovarien consécutif n'est donc ni indispensable, ni suffisant pour obtenir les résultats sur le vieillissement. C'est l'œstrogène qui est l'hormone nécessaire à cet égard.

Comment agit-elle ? Par imprégnation continue des récepteurs neuro-hormonaux sensibles à l'œstrogène situés dans l'hypothalamus, peut-être aussi par action sur l'hypophyse. Cette imprégnation continue entraînerait une « désensibilisation » centrale. L'hypothalamus, après l'arrêt du traitement, serait alors devenu moins sensible à l'hormone ovarienne endogène produite après le rétablissement des cycles ou à l'hormone exogène injectée lors du test de vieillissement. Cette notion de désensibilisation est ancienne (HOHLWEG, 1934) : chez un Rat mâle, on réalise une inhibition centrale par l'œstrogène ou l'androgène, ce qui conduit à l'arrêt de la spermatogenèse, mais au bout de 7 mois et malgré la poursuite du traitement, il y a reprise de la spermatogenèse. L'effet-rebond découle du même mécanisme. LAKSHMAN *et al.* (1963) signalent d'ailleurs un tel effet sur le nombre d'ovulations, 50 jours après l'arrêt d'un traitement anticonceptionnel de 100 jours chez la Ratte.

Dans notre cas, la désensibilisation est suggérée par la reprise par paliers (au bout d'un mois, puis de 2 mois et de 4 mois) de la consommation alimentaire et du poids corporel, paramètres qui restent toutefois inférieurs à ceux des témoins pendant toute la durée du traitement.

Dans l'hypothèse de la désensibilisation à l'œstrogène selon HOHLWEG, le retard du vieillissement serait dû à un procédé qui réalise exactement l'inverse du processus naturel de sénescence chez la Ratte cyclique, qui se caractérise par l'augmentation de la sensibilité centrale à l'œstrogène.

Sans vouloir transposer chez la Femme les résultats observés chez la Ratte, ni assimiler doses et mode d'administration des stéroïdes, il est permis de dire que le retard du vieillissement est obtenu après un traitement œstrogène, ou progestagène-œstrogène qui correspondrait en gros à une contraception humaine de 10 ou de 20 ans, durées qui, actuellement, ne sont pas encore atteintes pleinement chez la Femme soumise depuis le début de l'âge adulte aux stéroïdes contraceptifs.

REMERCIEMENTS

Travail aidé par le contrat D. G. R. S. T. 72-7-0056 et le contrat I. N. S. E. R. M. - ATP 72-4-412-7.

Nous remercions les laboratoires Schering qui nous ont aimablement fourni l'éthinylestradiol et le gestaclon et les laboratoires Organon qui nous ont fourni le mestranol et le lynestrenol.

SUMMARY

THE EFFECTS OF CHRONIC TREATMENT WITH CONTRACEPTIVE STEROIDS
ON THE BIOLOGICAL AGE OF OVARIAN CYCLES
IN THE RAT AFTER THE CESSATION OF TREATMENT

After oral administration of estrogen, of a progestogen-estrogen mixture, but not of progestogen alone to female rats of 4-5 months of age, during 4 or 8 months, an obvious delay of the senescence of the hypothalamic-hypophyseal ovarian axis is observed. It is demonstrated by the increase in the number of cyclic females, by the decrease of the biological age of these cycles (measured by an aging-test based on the increasing hypothalamic-hypophyseal sensitivity with age to an injection of estrogen triggering the secretion of prolactin) and by the decrease of the number of tumorous or hypertrophied pituitaries at autopsy. The delay of aging, as compared with controls, is maintained at least for 4 months after the end of treatment; but during this time experimental rats do age. The observed fact may be explained by a central « desensitization » to estrogen during treatment which counteracts exactly the natural evolution with age of cyclic rats, the increase of this sensitivity to estrogen. The complete functional inactivation of the ovary during treatment is not necessary to achieve delay of aging.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ASCHHEIM P., 1970. La rétroaction ovarienne dans la régulation hypothalamique de la fonction gonadotrope LH de la Ratte sénile. In : J. BENOIT et C. KORDON : *Colloques Nationaux du C. N. R. S.*, n° 927 : *Neuroendocrinologie*, Paris, C. N. R. S., 363-376.
- ASCHHEIM P., 1972. Un test biologique de vieillissement du contrôle du cycle œstral de la Ratte. *Gen. Comp. Endocr.*, **18** 573.
- ASCHHEIM P., PASTEELS J. L., 1963. Étude histophysiologique de la sécrétion de prolactine chez les rattes séniles. *C. R. Acad. Sc. Paris*, **257**, 1373-1375.
- HOHLWEG W., 1934. Prognynon und Sexualzyklus. *Med. Mitt. Schering A. G.*, **6**, 9-13.
- LAKSHMAN A. B., NELSON W. O., 1963. « Rebound Effect » of Ovulation-inhibiting Steroid in Rats. *Nature*, **199**, 608-609.
- LIPSCHUTZ A., IGLESIAS R., SALINAS S., 1963. Further studies on the recovery of fertility in mice after protracted steroid-induced sterility. *J. Reprod. Fert.*, **6**, 99-113.
- LIPSCHUTZ A., IGLESIAS R., PANASEVICH V. I., SALINAS S., 1967. Granulosa-cell tumours induced in mice by progesterone. *Brit. J. Cancer*, **21**, 144-152.
- LIPSCHUTZ A., IGLESIAS R., PANASEVICH V. I., SALINAS S., 1967. Ovarian tumours and other ovarian changes induced in mice by two 19-nor-contraceptives. *Brit. J. Cancer*, **21**, 153-159.
- MYHRE E., 1972. Ovarian morphology following long-term treatment with sex hormones and contraceptive steroids in mice. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **80** A, suppl. 233, 67-75.
- ZEILMAKER G. H., 1969. Effects of prolonged feeding of an ovulation inhibitor (Lyndiol) on ageing of the hypothalamic-ovarian axis and pituitary gland tumorigenesis in rats. *J. Endocr.*, **43**, XXI-XXII.