

Laboratoire de Morphologie expérimentale et Endocrinologie,
Collège de France, Paris

Résultats fournis par la greffe hétérochrone des ovaires dans l'étude de la régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne de la ratte sénile

Par P. ASCHHEIM

De l'ensemble de nos études poursuivies depuis 5 ans sur la régulation de la fonction endocrine de l'ovaire sénile chez la ratte, je détache aujourd'hui une expérience qui est plus particulièrement *gérontologique* par la méthode employée: la greffe hétérochrone des ovaires qui réalise des «chimères d'âge». Ces deux expressions sont de *Krohn*¹, à qui revient le mérite d'avoir souligné l'importance méthodologique de cette greffe où l'organe greffé et l'animal récepteur diffèrent par l'âge suivant la volonté de l'expérimentateur et qui, en outre, a réalisé de telles greffes dans des conditions techniques particulièrement brillantes.

Dans notre expérience, il s'agit donc de savoir comment et sur quel rythme fonctionnent des ovaires séniles transplantés chez des femelles adultes jeunes et, d'autre part, des ovaires jeunes, impubères transplantés chez des femelles âgées*. Mais pour interpréter les résultats obtenus, il faut d'abord savoir comment évolue la fonction endocrine de l'ovaire chez les rattes en fonction de l'âge. C'est précisément parce que nos premières études nous avaient renseigné à ce sujet que nous avons repris, après *Krohn*¹ et *Parkes*² cette expérience sur des bases neuro-endocrinologiques nouvelles.

Voici donc, rapidement dressée, la carte d'identité hormonale

* Si les femelles séniles reçoivent des ovaires impubères (dépourvus de corps jaunes), et non des ovaires adultes jeunes (déjà cycliques), c'est pour pouvoir plus facilement et plus nettement trancher la question de la formation (ou de l'absence) de corps jaunes après la greffe.

Reçu pour publication, le 28 octobre 1964.

de nos rattes Wistar à partir du moment où un nombre croissant d'entre elles cessent d'avoir des cycles oestriques réguliers, c'est-à-dire à partir de 15 à 18 mois. Le tableau I montre les possibilités d'évolution. L'anoestrus prolongé étant, dans nos conditions, une éventualité exceptionnelle et sans signification endocrinologique connue, l'oestrus permanent (OP) et la pseudogestation à répétition

Tableau I

Possibilités évolutives, avec l'âge, de la fonction endocrine de l'ovaire chez les rattes Wistar

Cycles oestriques	(rare)	jusqu'à la mort
Cycles oestriques → OP		idem
Cycles oestriques → OP → anoestrus prolongé (rare)		idem
Cycles oestriques → OP → PGR		idem
Cycles oestriques → OP → PGR → anoestrus prolongé (rare)		idem
Cycles oestriques → PGR		idem
Cycles oestriques → PGR → anoestrus prolongé (rare)		idem

OP = oestrus permanent

PGR = pseudogestation à répétition

tion (PGR) sont les deux modulations hypothalamo-hypophyso-ovariennes dominantes, l'OP ayant son maximum de fréquence vers la fin de la 2^e année de la vie, la PGR au cours de la 3^e année. Ainsi, nos rattes se comportent comme celles décrites par S. Bloch³.

L'OP sénile est un état anovulatoire. Les ovaires assurent une production continue d'oestrogènes, contiennent des follicules de toute taille, fréquemment gros, mais sont dépourvus de corps jaunes. L'interstitielle ovarienne montre des «wheel-cells», témoins d'une déficience de la LH (l'hormone gonadotrope d'ovulation et de lutéinisation) circulante. L'hypophyse contient relativement peu de LH: environ 7 à 8 μg^4 . Il semble donc qu'il y ait synthèse ralentie ou diminuée et libération nulle de l'hormone d'ovulation. FSH (l'hormone folliculo-stimulante) est sans doute constamment présente, mais n'a pas été mesurée. En outre, l'hypophyse produit et libère de la prolactine⁵ que l'on peut mettre en évidence par l'étude de la cytologie hypophysaire⁶, par la réponse du récepteur mammaire et par des dispositifs expérimentaux.

La PGR⁷ se caractérise par des ovaires contenant des corps jaunes fonctionnels, c'est-à-dire produisant de la progestérone, des follicules de toute taille, une interstitielle ici encore déficiente. L'hypophyse est riche en LH: environ 25 à 30 μg^4 . Elle stocke donc cette LH, sans la libérer, sauf au moment de l'ovulation qui survient à intervalle long (12 jours au moins). Nous ne connaissons pas

encore la quantité de LH libérée alors. Nous ne savons rien non plus pour FSH. La prolactine, ici encore, est élaborée et libérée intensément.

Ces états, l'OP et la PGR, pour lesquels nous disposons d'analogues expérimentaux, traduisent un «trouble» de la régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne. Très schématiquement, celle-ci se passe comme suit. Certains noyaux hypothalamiques règlent, au moyen de leurs neuro-hormones très étudiées actuellement, la production et (ou) l'excrétion des hormones gonadotropes hypophysaires et, par l'intermédiaire de ces dernières, la production des hormones ovariennes. Le circuit hormonal de régulation est fermé grâce au rôle d'information que jouent ces stéroïdes ovariens circulants auprès des centres hypothalamiques (et accessoirement auprès de l'hypophyse). L'anovulation dans l'OP, la succession de corps jaunes fonctionnels dans la PGR, sont les témoins de ce qu'on appelle une déconnexion hypothalamo-hypophysaire qui est ici partielle et réversible, et qui se traduit d'une façon générale par une hypersécrétion de prolactine, conséquence de l'arrêt d'un contrôle inhibiteur que l'hypothalamus exerce normalement sur cette hormone.

Il est donc certain que l'hypothalamus sénile fonctionne sur un mode différent du fonctionnement cyclique de la ratte adulte. Reste à savoir si cette modification trouve sa cause première dans l'hypothalamus lui-même ou si elle est secondaire, si elle ne fait que répercuter dans l'aire hypothalamique (centre de contrôle et de régulation) une perturbation dont le siège serait périphérique, c'est-à-dire en pratique, ovarien. Alors qu'une telle déficience ovarienne primaire est admise classiquement chez la femme*, l'expérience de la greffe ovarienne hétérochrone permet de l'exclure chez nos rattes. Ceci ne signifie nullement que le vieillissement ovarien soit inexistant, mais que ce n'est pas lui qui déclenche la réorganisation de la régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne observée en fonction de l'âge.

Technique

Il s'agit d'homogreffes intra-souche chez des animaux Wistar non consanguins, privés de leurs propres ovaires.

* Reste à savoir d'ailleurs, si cette déficience ovarienne primaire est due à un processus passif, à un épuisement, à une mort «naturelle» des structures et fonctions intéressées, ou à un processus actif, à un blocage, à une mort «provoquée».

La masse ovarienne greffée est constituée par les deux ovaires qui sont fragmentés lorsqu'ils sont gros. Nous n'avons pas voulu courir le risque que la greffe d'une seule moitié d'ovaire p.e. perturbe le cycle vaginal induit par suite de la réduction considérable de la masse productrice d'oestrogènes, par un feed-back à point de départ ovarien.

1,5 ovaires sont donc transplantés sous la capsule rénale, 0,5 ovaire dans l'œil. Lorsque la greffe fonctionne, le globe oculaire peut être enlevé pour l'étude histologique de son fragment ovarien, sans interrompre l'expérience.

Les ovaires séniles (sauf une fois) proviennent de rattes entre 20 et 32 mois, la majorité des bêtes ayant 24 mois. – Les ovaires impubères ont de 28 à 32 jours. – Les animaux récepteurs séniles (sauf 3 fois) ont 19 à 34 mois, la majorité d'entre eux 26 à 30 mois.

La durée d'observation est de 1,5 à 5 mois, dans la plupart des cas de 3 mois. – Les critères de fonctionnement se basent sur l'étude du frottis vaginal et l'examen histologique des greffes ovariennes et de leurs récepteurs hormonaux.


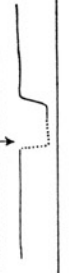
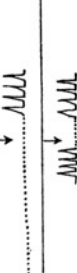

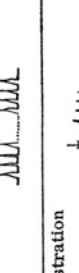
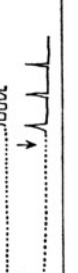

60 à 65 % des greffes «prennent», c'est-à-dire deviennent fonctionnelles, et l'étude porte sur 53 femelles, auxquelles nous ajoutons les 6 bêtes du groupe G (tableau II).

Résultats

Le tableau II résume les résultats obtenus que nous allons commenter brièvement.

1. Lorsqu'on remplace les ovaires séniles des femelles en PGR ou en OP par des ovaires impubères, ces derniers se mettent à fonctionner sur le rythme sénile, PGR ou OP respectivement (groupes A et B). Le résultat est le même, que les ovaires propres des femelles séniles soient enlevés au moment de la greffe ou que cette greffe ait lieu après un mois de castration. L'expérience a d'emblée une signification *gérontologique*: ce n'est pas l'âge de l'ovaire qui est responsable du rythme et de la nature de son fonctionnement endocrinien, tels qu'ils s'expriment p.e. par le frottis vaginal. La responsabilité en incombe de toute évidence à des centres situés plus haut, dans le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'expérience a en outre une signification *endocrinologique* puisqu'elle permet de comparer p.e. des femelles en PGR entièrement séniles à des femelles en PGR, séniles à l'exception de leurs ovaires. On

Tableau II
La greffe ovarienne hétérochrone

Femelle réceptrice	nature de l'ovaire greffé	nombre d'essais	résultat fonctionnel
A) PGR sénile	ovaire impubère	11* sur 12	 PGR
B) OP sénile	ovaire impubère	8 sur 9**	 OP
C) Femelle sénile ayant été castrée lorsqu'elle était cyclique jeune ou d'âge moyen.	ovaire impubère ou ovaire OP sénile	5 sur 5	 cycles
D) Adulte cyclique de 3-5 mois	ovaire PGR sénile	10* sur 12	 cycles
E) Adulte cyclique de 3-5 mois	ovaire OP sénile	6 sur 6***	 cycles
F) Adulte cyclique de 3-5 mois	ovaire impubère	9 sur 9	 cycles
G) Adulte cyclique hémicastrée entre 8 et 12 mois et faisant ensuite des cycles	ovaire impubère	3 sur 3 3 sur 3	 cycles PGR

PGR = pseudogestation à répétition
OP = oestrus permanent

- * Une autre femelle entre un oestrus permanent
- ** Dont 3 femelles réceptrices d'âge moyen
- *** Non compris 3 femelles réceptrices d'âge moyen chez lesquelles la greffe provoque l'oestrus permanent

trouve effectivement alors une différence dans la production d'oestrogènes ovariens que je ne peux détailler ici.

2. Les ovaires séniles greffés chez des adultes cycliques de 3 à 5 mois se mettent à fonctionner sur un mode cyclique, qu'ils proviennent d'animaux séniles en PGR ou en OP (groupes D et E). Le «recyclage» des ovaires séniles grâce au nouvel environnement hormonal subsiste 3 à 4 mois; son déclin (passage fréquent à l'OP) semble dû moins à une «usure» de ces ovaires qu'aux conditions vasculaires et immunologiques de la greffe à long terme. Cette expérience, complémentaire de la précédente, a la même signification: l'ovaire, ici encore, se plie au rythme (hypothalamique) de l'animal récepteur, au lieu de le transformer. Remarquons, en outre, que de tels ovaires séniles transplantés chez l'adulte seraient peut-être, en greffe orthotopique, une source intéressante d'œufs séniles fécondables.

3. Le groupe témoin (groupe F) montre que des femelles adultes de 3 à 5 mois recevant des ovaires impubères fonctionnent de façon cyclique pendant 3 à 4 mois. Après ce délai, on peut observer, comme dans les groupes D et E, le passage vers l'OP qui est classique^{8,9} et sans doute d'origine ovarienne.

4. L'hémicastration chez des femelles cycliques de 8 à 12 mois peut avoir 3 conséquences (groupe G): le maintien du rythme cyclique, le passage à l'OP, le passage à la PGR. Si on enlève le 2^e ovaire à ces animaux et si on les greffe après un mois de castration d'ovaires impubères, ceux-ci fonctionnent sur le rythme que l'animal avait adopté pendant la période qui suivait l'hémicastration, comme si, pendant la durée de la castration, l'hypothalamus avait gardé la «mémoire» du type de régulation précédent.

5. Ceci est amplifié par l'expérience suivante (groupe C) qui consiste à castrer des femelles cycliques lorsqu'elles ont soit 6 mois, soit 12 mois, et de leur greffer des ovaires impubères lorsqu'elles sont devenues séniles, entre 24 et 27 mois. Ces animaux repartent alors avec des cycles ovulatoires, mode de régulation devenu exceptionnel chez des témoins intacts de même âge. Contrairement aux résultats précédents, ce résultat-ci pourrait être interprété, à première vue, comme favorable à la thèse de la primauté ovarienne, puisqu'un ovaire jeune remet en marche, chez la femelle sénile, un mode de fonctionnement jeune. En fait, il s'agit de ratte séniles *castrées jeunes* et l'expérience donne le même résultat, lorsque chez ces bêtes, on greffe un ovaire sénile d'OP au lieu d'un ovaire impubère. C'est

donc l'hypothalamus qui est resté «jeune», sans doute grâce à la castration, et nous verrons au cours de la discussion comment cette expérience peut au contraire nous aider à comprendre le mécanisme de l'usure hypothalamique habituelle en fonction du temps.

Discussion

1. Nous pensons que la greffe hétérochrone des ovaires démontre, dans les conditions de notre expérience, que ce n'est pas l'ovaire qui est responsable des modulations hypothalamo-hypophyso-ovariennes survenant après la période des cycles oestriques réguliers.

2. Cela était d'ailleurs déjà suggéré par des expériences antérieures⁴ qui avaient montré qu'il est possible de réactiver un ovaire sénile in situ, dans le sens d'une reprise d'activité cyclique. En effet, les animaux en OP séniles répondent à une injection de 2 μ g de LH d'abord par une pseudogestation due aux corps jaunes créés par LH et rendus fonctionnels par la prolactine de l'animal, mais surtout ensuite par une série de cycles ovulatoires pouvant s'étendre sur plusieurs mois. – De même, des OP séniles placés à l'obscurité redeviennent cycliques dans 50 % des cas. – Enfin, un certain nombre de PGR séniles peuvent, elles aussi, redevenir cycliques après administration d'ergocornine*.

3. Une fois l'ovaire éliminé, nous avons d'emblée mis l'accent sur l'hypothalamus, en négligeant l'organe qui est placé entre les deux, l'hypophyse. Formellement, seule l'expérience de la greffe hétérochrone de l'hypophyse (au contact de l'éminence médiane) permet d'écarter ou non l'hypothèse d'une responsabilité hypophysaire, d'après les indications du tableau III. Toutefois, tous les arguments indirects plaident en faveur de l'hypothalamus. Nous ne pouvons ici que les énumérer.

a) On ne connaît pas d'OP d'origine hypophysaire, alors que ceux d'origine hypothalamique certaine sont nombreux (OP après lésion hypothalamique, après injection de testostérone dans les premiers jours de la vie, après éclairage continu), de même que ceux d'origine ovarienne probable (rayons X, ligature du pédicule ovarien, greffe ovarienne ectopique, etc.).

b) Si l'on replace sous l'éminence médiane une hypophyse greffée dans le rein, et qui ne produit là que de la prolactine, les

* Don des Laboratoires Sandoz, Bâle.

Tableau III

	Hypothèses Modifications primaires dans			Résultats expérimentaux	
	hypothala- mus	hypophyse	ovaire	souris CBA Krohn	rattes Wistar Aschheim
Réactivation provoquée de l'ovaire sénile in situ	+	+	—		+
Reprise d'activité cyclique de l'ovaire sénile chez la femelle adulte	+	+	—	—	+
Reprise d'activité cyclique de l'ovaire impubère chez la femelle sénile non cyclique	—	—	+	+	—
Reprise d'activité cyclique de l'hypophyse sénile chez la femelle adulte	+	—	+		
Reprise d'activité cyclique de l'hypophyse jeune chez la femelle sénile non cyclique	—	+	—		

cycles oestraux réapparaissent chez cette femelle¹⁰. Le remplacement in situ, d'une hypophyse de femelle adulte cyclique par celle d'un animal impubère¹¹ ou celle d'une femelle en OP à la testostérone¹², maintient les cycles oestraux.

c) On peut enrichir expérimentalement une hypophyse d'OP sénile en LH, une hypophyse de PGR sénile en FSH; on peut faire décharger LH de façon cyclique aux hypophyses séniles⁴. Ces faits suggèrent que, comme l'ovaire, l'hypophyse sénile est réactivable.

4. Retenant l'hypothèse d'une déficience primaire de l'hypothalamus, on peut se demander quelle en est la nature. Sans négliger l'hypothèse d'une lésion organique hypothalamique, ou d'un trouble vasculaire du complexe hypothalamo-hypophysaire qui retentirait sur la circulation des neurohormones, ou enfin d'un «épuisement» des cellules hypothalamiques productrices de ces neurohormones spécifiques («GRF»), remarquons que l'hypothèse qui nous semble la plus intéressante à vérifier expérimentalement est la suivante, que nous avons calquée directement sur celle qui, pour l'installation de la puberté, a été confirmée expérimentalement. C'est un changement dans la sensibilité des noyaux hypothalamiques aux stéroïdes circulants. Ce serait un changement primaire dans la réception de l'information, qui n'entraînerait que secondairement des modifications de la production ou de la circulation des neuro-hormones. Notons ici que les cellules hypothala-

miques des centres régulateurs qui nous intéressent n'involuent pas avec l'âge, mais présentent, chose curieuse, des images d'hyperfonctionnement «réactionnel»^{13, 14}.

Notre dernière expérience, la greffe d'ovaires sans corps jaunes à des rattes castrées jeunes et devenues séniles, et son résultat, l'apparition de cycles oestriques, nous semble explicable par cette hypothèse. Tout se passe comme si la longue absence de stéroïdes ovariens, due à la castration, avait conservé aux cellules hypothalamiques leur «fraîcheur de jeune fille». Tout se passerait alors comme si, normalement, c'étaient les stéroïdes circulants, «l'information» qui, en se répétant au cours de la vie, fatiguerait la «mémoire» hypothalamique. Un autre fait serait ainsi explicable: la reprise de cycles que *Krohn* obtient chez les souris CBA séniles en leur greffant des ovaires impubères, résultat exactement opposé au nôtre (tableau III). Mais les souris CBA cessent toute activité ovarienne avant la moitié de leur vie. Peut-être préservent-elles ainsi leur sensibilité hypothalamique aux stéroïdes. En fait, nous ne connaissons pas le bilan hormonal des souris CBA séniles. Il serait pourtant intéressant de le comparer à celui de la femme sénile qui, elle, se comporte comme un être biologiquement castré, ce qui la différencie essentiellement de nos rattes Wistar âgées.

5. Quel que soit le mécanisme interne du dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien avec l'âge, son point de départ hypothalamique, et non plus ovarien, ouvre des perspectives de corrélations intéressantes. Revenons à l'exemple de la puberté. Quels sont les facteurs qui induisent cette diminution de la sensibilité hypothalamique dont nous avons parlé plus haut? *Kennedy*¹⁵ incrimine un changement (dans le sens de l'abaissement) du taux métabolique cellulaire en général, dû à un changement de même sens du bilan énergétique, pour permettre l'adaptation (surtout au point de vue thermorégulation) de l'organisme en croissance à son environnement. Or, le bilan énergétique que l'on dresse en confrontant prise de nourriture et prise de poids, et qui se reflète dans l'activité locomotrice volontaire, est contrôlé par l'hypothalamus, de même que la thermorégulation. Nous pouvons maintenant revenir à la sénilité, en rappelant le rôle qu'on attribue à la ration calorique et à la température dans la longévité. Lorsque j'aurai ajouté que la restriction calorique, même de courte durée, provoque l'oestrus persistant et que l'oestrogène (produit par les rattes séniles en OP) est l'hormone même qui, chez la femelle, impulse l'activité

locomotrice volontaire, et que la progestérone (produite par les ratte séniles en PGR) est celle qui élève la température, on voit que de multiples possibilités de corrélation s'offrent à l'expérimentation, à partir du moment où c'est l'hypothalamus qui est considéré comme le lieu de rencontre des phénomènes étudiés.

Résumé

La greffe hétérochrone des ovaires démontre par ses résultats fonctionnels que ce n'est pas l'ovaire qui est responsable des modifications séniles du rythme oestral cyclique. Dans le cadre d'une responsabilité hypothalamique, l'hypothèse d'un changement primaire dans la sensibilité hypothalamique aux stéroïdes circulants est avancée, appuyée par certains arguments expérimentaux indirects. L'origine centrale probable du vieillissement de la fonction endocrine de l'ovaire devra inciter à étudier des corrélations possibles avec d'autres fonctions de régulation dont la commande est également hypothalamique et qui sont également affectées par l'âge.

Zusammenfassung

Die zu verschiedenem Zeitpunkt ausgeführte Transplantation von Ovarien zeigte, daß nicht das Ovar für die senilen Veränderungen im Rhythmus des östralen Zyklus verantwortlich ist. In der Annahme, daß der Hypothalamus für das Geschehen verantwortlich sei, wird die Hypothese einer primären Veränderung der Sensibilität des Hypothalamus auf die zirkulierenden Steroide in den Vordergrund gestellt; sie wird durch gewisse indirekte experimentelle Argumente gestützt. Die wahrscheinliche zentrale Ursache des Alterns der endokrinen Funktion der Ovarien sollte Anlaß dazu geben, die möglichen Korrelationen mit andern, ebenfalls dem Hypothalamus unterstellten Regulationen, welche auch vom Alter betroffen werden, zu untersuchen.

Summary

The heterochronic transplantation of ovaries demonstrates by its functional results that the ovary is not responsible for the senile modifications of the cyclic oestral rhythm. Within the limits of hypothalamic responsibility the author puts forward a hypothesis of a primary change in the hypothalamic sensitivity to the circulating steroids, this hypothesis being borne out by some indirect experimental findings. The probable central origin of the ageing of the endocrine function of the ovary ought to prompt the investigators to study the possible correlations with other regulation functions likewise controlled by the hypothalamus and likewise affected by age.

Bibliographie

1. Krohn, P. L.: Heterochronic transplantation in the study of ageing. *Proc. roy. Soc. B* 157: 128-147 (1962).

2. *Parkes, A. S.*: Preservation of tissue in vitro for the study of ageing. Ciba Found. Coll. Ageing I: 162-172 (1955).
3. *Bloch, S. und Flury, E.*: Untersuchungen über Klimakterium und Menopause an Albino-Ratten, 2. Mitteilung. Gynaecologia 147: 414-438 (1959).
4. *Aschheim, P.*: à paraître.
5. *Aschheim, P.*: Oestrus permanent et prolactine. Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris) 255: 3053-3056 (1962).
6. *Aschheim, P. et Pasteels, J. L.*: Etude histophysiologique de la sécrétion de prolactine chez les rattes séniles. C. R. Acad. Sci. (Paris) 257: 1373-1375 (1963).
7. *Aschheim, P.*: La pseudogestation à répétition chez les rattes séniles. C. R. Acad. Sci. (Paris) 253: 1988-1990 (1961).
8. *Brooks, J. R.*: Endocrine tissue transplantation, 113 p. (Ch. Thomas Springfield, Ill. 1962).
9. *Everett, J. W.*: Central neural control of reproductive functions of the adeno-hypophysis. Physiol. Rev. 44: 373-431 (1964).
10. *Nikitovitch-Winer, M. and Everett, J. W.*: Functional restitution of pituitary grafts re-transplanted from kidney to median eminence. Endocrinology 63: 916-930 (1958).
11. *Harris, G. W. and Jacobsohn, D.*: Functional grafts of the anterior pituitary gland. Proc. roy. Soc. B 139: 263-276 (1952).
12. *Segal, S. J. and Johnson, D. C.*: Inductive influence of steroid hormones on the neural system: ovulation controlling mechanisms. Arch. Anat. micr. Morph. exptl. 48: 261-274 (1959).
13. *Andrew, W.*: Structural alterations with aging in the nervous system. J. chron. Dis. 3: 575-596 (1956).
14. *Buttlar-Brentano, K. v.*: Zur Lebensgeschichte des Nucleus basalis, tuberomammillaris, supraopticus und paraventricularis unter normalen und pathogenen Bedingungen. J. Hirnforsch. I: 337-419 (1954).
15. *Kennedy, G. C. and Mitra, J.*: Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. J. Physiol. 166: 408-418 (1963).

Adresse de l'auteur: Dr Pierre Aschheim, Laboratoire de Morphologie expérimentale et Endocrinologie, Collège de France, Paris (France).