

THÈSES

présentées

à la Faculté des Sciences de l'Université de Lille

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

Pierre-J. GINESTE

Licencié-ès-sciences
Docteur en Médecine

1^{re} THÈSE

RECHERCHES

SUR L'HISTOLOGIE COMPARÉE

ET

EXPÉRIMENTALE DU THYMUS

2^{me} THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

- 1^o LES HORMONES VÉGÉTALES ;
- 2^o LES GONOCYTES PRIMORDIAUX CHEZ LES VERTÉBRÉS : CYTOLOGIE ET MIGRATION.

Soutenues le 20 - 3 1941, devant la Commission d'examens.

M. MAIGE, *Président.*

MM. DEHORNE }
DEBEYRE } *Examineurs.*

Imprimerie
DOURIEZ BATAILLE
5, Rue Jacquemars-Giélée
LILLE

RECHERCHES
SUR L'HISTOLOGIE COMPARÉE
ET EXPÉRIMENTALE DU THYMUS

THÈSES

présentées

à la Faculté des Sciences de l'Université de Lille

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

Pierre-J. GINESTE

Licencié-ès-sciences
Docteur en Médecine

1^{re} THÈSE

RECHERCHES

**SUR L'HISTOLOGIE COMPARÉE
ET**

EXPÉRIMENTALE DU THYMUS

2^{me} THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

- 1^o LES HORMONES VÉGÉTALES ;
- 2^o LES GONOCYTES PRIMORDIAUX CHEZ LES VERTÉBRÉS : CYTOLOGIE ET MIGRATION.

Soutenuës le 20 - 3 1941, devant la Commission d'examens.

M. MAIGE, *Président.*

MM. DEHORNE }
DEBEYRE } *Examineurs.*

Imprimerie
DOURIEZ BATAILLE
5, Rue Jacquemars-Giélée
LILLE

UNIVERSITÉ DE LILLE — FACULTÉ DES SCIENCES

DOYEN :

M. MAIGE, Professeur de Botanique générale et appliquée

ASSESEUR :

M. PRUVOST, Professeur de Géologie et Minéralogie

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CHATELET, BRUHAT, FOSSE, PASCAL, PAUTHIENIER, BEGHIN, CHAZY, PARISELLE, FLEURY, SWYNGEDAUX, MALAQUIN, JOURNALIAUX, BERTRAND, CHAUDRON.

MAITRE DE CONFÉRENCE HONORAIRE : M. QUINET

PROFESSEURS :

| | |
|-----------------------|---|
| MM. GAMBIER | Calcul différentiel et intégral. |
| LERICHE | Géologie générale et géographie physique. |
| DEHORNE | Zoologie générale et appliquée. |
| KAMPÉ DE FÉRIET | Mécanique des fluides. |
| CHAPELON | Analyse supérieure et calculs des probabilités. |
| GALLISSOT | Mathématiques appliquées et astronomie. |
| CAU | Physique générale. |
| LAMBREY | Radiotélégraphie. |
| MAZET | Mécanique rationnelle et mécanique expérimentale. |
| DOLLE | Hydrogéologie, hygiène de l'eau et du sol. |
| DUPARQUE | Pétrographie générale et appliquée. |
| ROUELLE | Physique et électricité industrielle. |
| LEFEBVRE | Chimie appliquée et chimie de la houille. |
| HOCQUETTE | Biologie végétale et agricole. |
| WIEMANN | Chimie générale et chimie organique. |
| FRANÇOIS | Chimie P.C.B. |

PROFESSEUR SANS CHAIRE : M. DECARRIÈRE

MAITRES DE CONFÉRENCES :

| | |
|----------------------------|--|
| MM. MARTINOT-LAGARDE | Mécanique des fluides. |
| HEIM DE BALSAC | Zoologie. |
| LAINÉ | Physique. |
| ROIG | Physique. |
| CORSIN | Paléobotanique et Paléontologie houillère. |
| AMIEL | Chimie générale. |

CHEF DU SECRÉTARIAT : M^{lle} BLANCARD DE LÉRY

A MES PARENTS



AVANT-PROPOS

Ce travail a été entrepris dans le but d'apporter une contribution à l'Histologie Expérimentale du Thymus. Ultérieurement, j'ai pensé que le fait d'étendre mes investigations au domaine de la Morphologie comparée permettrait de donner une base plus solide à des recherches expérimentales. C'est ainsi que l'étude du thymus des Oiseaux apporte d'utiles précisions sur l'évolution et la destinée du réticulum thymique, qui se manifestent avec une netteté tout à fait particulière dans cette classe des Vertébrés. Chez les Poissons Osseux, d'autre part, il est aisé d'observer les différents stades de l'Embryologie thymique et de retrouver, dans certains cas, les premières étapes de la migration de la glande depuis l'épithélium branchial externe jusqu'aux plans profonds.

Ces études sur l'Histologie Comparée du Thymus des Mammifères, des Oiseaux et des Poissons Osseux constituent la *première partie* de l'ouvrage.

La seconde partie est réservée aux modifications histologiques du thymus sous l'influence des variations de l'apport alimentaire, des hypervitaminoses et des carences vitaminiques. Une étude expérimentale des relations du thymus avec le système nerveux de la vie végétative complète cet exposé.

La troisième partie est consacrée aux influences qu'exercent les sécrétions des diverses glandes endocrines sur la destinée du thymus. L'involution physiologique de l'organe aux environs de la puberté, l'action des extraits thymiques sur la croissance et l'évolution sexuelle, donnent à ces questions un intérêt considérable et les placent au premier plan dans l'étude physiologique du thymus.

Les indications générales des techniques microscopiques que j'ai utilisées peuvent être résumées comme il suit :

FIXATEURS :

Histologie générale :

- Formol neutralisé à 10 % ;
- Liquide de Helly ;
- Liquide de Hollande ;
- Liquide de Da Fano (au nitrate de Cobalt).

Embryologie :

- Formol neutralisé à 5 % ;
- Liquide de Kleinenberg ;
- Liquide de Flemming.

COLORATIONS :

Histologie générale :

- Hémalun de Mayer-éosine ;
- Hémalun de Mayer-picro-ponceau de Curtis ;
- Hématoxyline ferrique-éosine ;
- Trichrome de Masson (Hématoxyline ferrique-fuschine acide-bleu d'aniline) ;
- Bleu de toluidine-érythrosine-orange G ;
- Azo-carmin-bleu d'aniline-orange G.

Embryologie :

- Hématoxyline ferrique-éosine ;
- Carmin boracique.

Tous ces procédés sont décrits dans les traités de technique microscopique de Langeron ou de Romeis.

Les microphotographies ont été réalisées au Laboratoire de Zoologie de la Faculté des Sciences de Lille avec l'appareil photographique de LEITZ.

Les dessins ont été faits à l'aide de l'appareil de PROMI-SEIBERT (nouveau modèle).

**

J'ai accompli presque entièrement ce travail au Laboratoire d'Histologie et d'Embryologie de la Faculté de Médecine de Lille, sous la direction de mon Maître, Monsieur le Professeur

DEBEYRE : je lui adresse mes respectueux remerciements pour les conseils judicieux dont il n'a jamais cessé de me guider, et pour la sollicitude qu'il m'a toujours témoignée depuis le début de mes études.

Mes recherches exigeaient un élevage très important d'animaux : je remercie Monsieur le Professeur CARRIÈRE d'avoir bien voulu mettre à ma disposition ses Laboratoires de l'Hôpital Saint-Sauveur, où j'ai poursuivi la plus grande partie de mes expériences.

Monsieur le Professeur agrégé MOREL a suivi, avec la plus grande attention, l'élaboration de cet ouvrage : seuls les événements extérieurs ont interrompu notre collaboration de chaque jour, et je lui dois l'hommage de mon affectueuse reconnaissance.

Le Centre National de la Recherche Scientifique m'a octroyé, depuis 1938, une Bourse de Recherches qui m'a aidé, dans ces temps difficiles, à consacrer exclusivement mon activité au domaine de la Biologie expérimentale.

Et il me reste encore à adresser tous mes remerciements à Monsieur le Professeur HOCQUETTE, de la Faculté des Sciences de Lille, qui m'a toujours fait bénéficier de sa bienveillance et de ses conseils ; à Monsieur GOULLIARD, assistant de Zoologie à la Faculté des Sciences, et à Monsieur COUPAIN, étudiant en Médecine, dont la précieuse collaboration m'a permis d'illustrer ce travail et qui n'ont épargné pour moi ni leur temps, ni leurs efforts.

PREMIÈRE PARTIE

**ÉTUDES SUR L'HISTOLOGIE COMPARÉE
DU THYMUS CHEZ LES MAMMIFÈRES,
LES OISEAUX ET LES POISSONS OSSEUX**

CHAPITRE I

LE THYMUS DES MAMMIFÈRES

Le thymus des Mammifères a fait l'objet d'un nombre considérable d'études dans toutes les branches de la morphologie et de l'expérimentation. C'est pourquoi nous avons tenté, avant tout, de présenter dans ce chapitre une synthèse des observations souvent contradictoires que nous offre la littérature scientifique, afin d'apporter une introduction histologique et physiologique à nos recherches expérimentales sur le thymus des Rongeurs.

En dehors de quelques observations originales sur le thymus de certaines espèces, notre apport personnel dans ce domaine s'est manifesté sur deux points :

1) Nous avons repris l'étude anatomique et histologique de l'involution thymique chez les Rongeurs, et nous avons opposé les caractères de l'involution chronique et physiologique à ceux de l'involution accidentelle et aiguë ;

2) Nous avons précisé les tests morphologiques de l'activité de la glande, dont la connaissance est indispensable pour interpréter les résultats de l'expérimentation.

A. — Etude embryologique.

ORGANOGENÈSE. — L'origine du thymus est très variable chez les Mammifères et n'obéit à aucune règle précise, la glande pouvant reconnaître des origines très différentes dans des espèces très voisines. Deux éléments se trouvent en effet à la base embryologique du thymus des Mammifères :

— le *pharynx branchial*, par la partie ventrale de ses troisième et quatrième poches endodermiques ;

— le *sinus cervical*, repli ectodermique formé au cours de la croissance

embryonnaire par le développement très marqué des premières poches branchiales, qui viennent surplomber les dernières poches dont l'activité prolifératrice est beaucoup moins prononcée. En regard des poches branchiales endodermiques, le sinus cervical peut donner naissance, dans sa partie antérieure, à un bourgeon thymique d'origine ectodermique.

Partant de ces notions, l'origine du thymus des Mammifères peut relever de cinq modalités différentes :

TYPE I : il existe deux ébauches thymiques latérales d'origine purement endodermique, issues de la partie ventrale de la troisième poche branchiale. Ce type est de beaucoup le plus répandu ; il s'observe en particulier chez l'Homme et les Simiens, chez le Rat.

TYPE II : il existe quatre ébauches endodermiques, issues de la partie ventrale des troisième et quatrième poches branchiales. Cette modalité s'observe chez le Chat et exceptionnellement chez l'Homme.

TYPE III : dans cette modalité particulièrement complexe, il existe six ébauches thymiques : quatre ébauches endodermiques, issues des troisième et quatrième poches branchiales ; deux ébauches ectodermiques, issues du sinus cervical. FRASER et HILL ont rencontré ce type chez certains Marsupiaux (TRICHOSURUS).

TYPE IV : il existe quatre ébauches thymiques ; deux ébauches endodermiques (troisième poche branchiale) et deux ébauches ectodermiques (sinus cervical). Ainsi se trouvent individualisés chez l'adulte un thymus thoracique, d'origine endodermique et un thymus cervical, d'origine ectodermique. Ce type se rencontre chez le Cobaye (RUBEN) et chez le Porc (ZORTERMANN).

TYPE V : dans cette dernière modalité, il ne persiste plus que deux ébauches ectodermiques, nées aux dépens du sinus cervical. Le pharynx branchial ne donne pas d'ébauches thymiques. La Taupe (RABL), certains Marsupiaux (PHASCOLOMYS et PHASCOLARCTES) ont ainsi un thymus superficiel, cervical et d'origine purement ectodermique.

L'organogénèse du thymus endodermique, né aux dépens du pharynx branchial, se complique constamment du fait d'une émigration vers le thorax.

L'ébauche thymique apparaît précocement, au stade de 8 mm. chez l'Embryon Humain. Elle présente l'aspect d'un tube épithélial creux qui se dirige en direction crânio-caudale. Les deux ébauches symétriques droite et gauche se rencontrent du vingtième au quarantième jour sur la ligne médiane ; elles continuent leur descente vers le thorax, passent entre les veines cardinales supérieures et atteignent le péricarde chez l'Embryon Humain de 12 à 19 mm. A ce stade, le cordon thymique qui rattache encore l'organe à la région cervicale s'atrophie, tandis que la portion inférieure, thoracique, continue son développement.

Ces données sur l'organogénèse du thymus des Mammifères expliquent certaines particularités et anomalies assez communes :

1° La découverte de thymus accessoires et aberrants, abandonnés par le thymus branchial au cours de sa migration vers le thorax, ou bien liés au développement anormal de bourgeons surnuméraires, nés du pharynx branchial ou du sinus cervical ;

2° L'existence de continuités tissulaires entre le thymus et les autres glandes dérivées du pharynx branchial : thyroïde et surtout parathyroïdes. Il est banal que des fragments parathyroïdiens soient entraînés dans la migration thymique. Le *système parathyroïdien thymique* est constant chez les Mammifères, selon ERDHEIM et PEPÈRE ; il se présente sous la forme de cordons cellulaires pleins qu'on trouve soit à la surface, soit dans la profondeur du thymus, entre les sillons interlobulaires.

HISTOGÉNÈSE.

Primitivement, le tube thymique est formé par de grandes cellules épithéliales à noyau clair, pauvre en chromatine, et ne présente pas de vaisseaux. Chez l'embryon de 30 mm. environ deux phénomènes capitaux vont se manifester :

- la pénétration des vaisseaux à l'intérieur de l'ébauche thymique ;
- l'apparition de petits éléments très nombreux, morphologiquement identiques aux lymphocytes du sang circulant, qui vont submerger complètement la structure primitive, épithéliale, de l'ébauche thymique.

Cette véritable « flexion morphologique » du thymus au troisième mois de la vie fœtale, a donné lieu à une discussion qui n'est pas encore terminée aujourd'hui.

Deux grandes théories se partagent la faveur des embryologistes et histologistes sur la nature du thymus :

- la *théorie de l'immigration*, qui considère le thymus comme un *organe lympho-épithélial*.
- la *théorie de la métamorphose*, qui le regarde comme un *organe purement épithélial*.

THÉORIE DE L'IMMIGRATION LYMPHOÏDE.

La transformation de l'aspect du thymus fœtal serait due à une immigration d'éléments lymphocytaires venus du mésenchyme jusqu'à l'ébauche thymique, dans laquelle ils vont se fixer et se multiplier. Le thymus possède donc une double origine : épithéliale, primitive ; et mésenchymateuse, secondaire.

Les anciens auteurs (HIS, STIEDA, CORNIL et RANVIER) admettaient que les lymphocytes immigrés venaient par diapédèse des vaisseaux qui pénètrent dans la glande ; la structure épithéliale ne serait plus représentée dans le thymus que par les corpuscules de Hassall : c'était la *théorie de la substitution*, aujourd'hui complètement abandonnée. On sait, à l'heure actuelle, que les corps de Hassall peuvent présenter des variations très rapides dans leur nombre et leurs dimensions, et qu'ils ne peuvent donc être assimilés à des résidus épithéliaux figés depuis le stade embryonnaire.

Les partisans de l'origine mixte, lympho-épithéliale du thymus, ont

adopté aujourd'hui une conception un peu différente dite *théorie de la juxtaposition* (HAMMAR, JOLLY, MAXIMOW, DANCHAROFF).

TABLEAU D'ENSEMBLE
DE L'ORIGINE DES ELEMENTS DU THYMUS

I

THEORIE UNICISTE
ou **THEORIE DE LA METAMORPHOSE**

Souche épithéliale :

cellule réticulaire { cellules épithélioïdes ;
 { corpuscules de Hassall ;
 { cavités kystiques ;

(mitoses
élastotiques
de Dustin)
↓
thymocyte

Souche mésenchymateuse :

{ cellules de la capsule ;
{ cellules du stroma interlobulaire ;
{ cellules granuleuses et éosinophiles ;
{ cellules myoïdes.

II

THEORIE DUALISTE
ou **THEORIE DE L'IMMIGRATION**

Souche épithéliale :

cellule réticulaire et ses formes évolutives.

Souche mésenchymateuse :

{ *thymocyte* ;
{ cellules de la capsule ;
{ cellules du stroma ;
{ cellules granuleuses et éosinophiles ;
{ cellules myoïdes.

— L'ébauche épithéliale primitive serait pénétrée dès la fin du deuxième mois de la vie fœtale par des lymphoblastes migrants venus du mésenchyme environnant ; ces lymphoblastes donneraient naissance aux petites cellules thymiques ou thymocytes, dont l'identification complète avec les lymphocytes serait, par conséquent, tout à fait justifiée ;

-- Quant à l'ébauche épithéliale, elle subsiste sous la forme du *réticulum thymique* et des *corpuscules de Hassall*, qui représentent la dernière phase évolutive, la « fosse commune » des éléments de ce réticulum.

THÉORIE DE LA MÉTAMORPHOSE.

S'opposant absolument aux conceptions précédentes, KOLLIKER, STÖHR, PRENANT, DUSTIN, FULCI, DE WINIWARTER, GRÉGOIRE, et d'autres auteurs, considèrent le thymus comme un organe purement épithélial ; les thymocytes résultent d'une transformation in situ des cellules épithéliales de l'ébauche primitive. Par une suite de mitoses « diminutives » (mitoses élastotiques de DUSTIN), la grande cellule épithéliale à noyau clair donne naissance à des cellules plus petites à noyau sombre, riche en chromatine, dont la ressemblance avec les lymphocytes n'implique pas une identité de nature ni de fonctions.

*
**

Des arguments nombreux d'ordre morphologique (analogies ou différences avec l'aspect des ganglions lymphatiques et de leurs constituants), histo-physiologiques (évolution des greffes thymiques et ganglionnaires), physiologiques (action des rayons X, des agents chimiques, de l'inanition, etc...) ont été apportés en faveur de l'une et de l'autre de ces deux grandes théories. Il faut croire qu'aucun de ces arguments ne s'est montré probant, puisque les partisans des théories adverses sont restés chacun sur ses positions, et que l'accord ne s'est point fait dans le débat.

B. — Anatomie comparée.

Le thymus des Mammifères, selon sa situation topographique, peut appartenir à trois groupes différents :

— dans un premier groupe, l'organe est à la fois cervical et thoracique. Le thymus de l'Homme, celui du Mouton, de la Chèvre, du Bœuf appartiennent à cette catégorie.

-- dans un second groupe, le thymus est intra-thoracique, soit de manière prépondérante, soit même complètement. Ce type se rencontre fréquemment chez les Carnivores (Chien, Chat) et chez les Rongeurs (Lapin, Rat, Souris).

— dans un troisième groupe, l'organe est entièrement situé dans la région cervicale. Cette modalité est beaucoup plus rare que les précédentes (Cobaye).

De coloration grise ou rosée chez le sujet jeune, jaûnatre et grasseuse chez l'adulte, le thymus est formé d'un certain nombre de lobules, petits polyèdres dont le diamètre varie entre 0,5 et 2 mm. chez l'Homme, et qui sont souvent plus ou moins fusionnés par leurs bords. L'organe tout entier est entouré par une *capsule conjonctive mince*, envoyant à l'intérieur des expansions riches en fibres qui constituent les *cloisons interlobulaires* où cheminent les vaisseaux ; de ces cloisons partent à leur tour des *septa* ou cloisons qui divisent incomplètement la surface des lobules. Ceux-ci se montrent formés de deux régions dont l'importance respective varie suivant les cas :

— une zone externe ou *cortex*, dense, sombre et cloisonnée par les *septa* conjonctifs ;

— une zone interne ou *médullaire*, moins dense, plus claire, et renfermant des formations concentriques, les *corpuseules de Hassall*.

La lobulation thymique est plus ou moins marquée selon les espèces. Il existe des *thymus massifs*, avec une lobulation à peine ébauchée ou absente (Souris, Chauve-Souris).

VAISSEAUX ET NERFS.

Les *artères du thymus* sont des collatérales de vaisseaux importants des régions cervicale et thoracique (mammaire interne, thyroïdienne inférieure, carotide primitive gauche ou tronc brachio-céphalique, etc.). Elles cheminent dans les cloisons interlobulaires, pénètrent au centre de chaque lobule et se ramifient dans la substance médullaire en un réseau capillaire. A la périphérie du lobule, le sang est recueilli par les veines interlobulaires qui aboutissent à des troncs veineux, satellites des artères.

Les *lymphatiques* sont mal connus ; il est probable qu'ils ne pénètrent pas dans les lobules (His). Ils sont en connexion étroite avec les lymphatiques du corps thyroïde (système lymphatique thymo-thyroïdien de WILLIAMSON et PEARCE ; CHOUKE, WHITEHEAD et PARKER ; CRUISKSHAND).

Les *nerfs du thymus* proviennent du pneumogastrique et du sympathique cervical par l'intermédiaire de leurs *rameaux cardiaques* (CABANAC, CORDIER et COULOUMA). PINES (1937) a mis en évidence un *centre médullaire* répondant aux neurones d'origine des nerfs du thymus ; il serait situé dans la zone intermedio-latérale de la moelle cervicale, de C5 à C7, tout près du centre correspondant à la thyroïde.

C. — Histologie.

Nous envisagerons successivement, du point de vue cytologique :

- 1°) la petite cellule thymique ou thymocyte ;
- 2°) les cellules du réticulum ;
- 3°) les corpuseules de HASSALL ;
- 4°) les éléments accessoires ou inconstants ;

- 5°) les éléments de la charpente conjonctive et vasculaire ;
- 6°) quelques notations sur l'histologie comparée du thymus chez les Mammifères.

1° LA PETITE CELLULE THYMIQUE OU THYMOCYTE.

C'est un petit élément dont le noyau arrondi et très chromatique mesure environ 7μ de diamètre ; il est entouré d'une très mince bande d'un cytoplasme légèrement basophile, renfermant quelques mitochondries. Au total l'aspect est exactement celui d'un lymphocyte ; d'où la discussion qui s'éternise entre les auteurs qui veulent une assimilation complète du thymocyte au lymphocyte, et ceux qui maintiennent une distinction embryogénique et physiologique entre ces deux éléments. Résumons brièvement les principaux arguments soulevés par ce problème.

En faveur de l'origine mésenchymateuse des thymocytes, on a signalé qu'ils présentent des mouvements amiboïdes comme les lymphocytes (HAMMAR) et qu'ils peuvent renfermer des corps azurophiles de FOA-KURLOFF (JOLLY et FORESTER). La réaction des thymocytes est analogue à celle des éléments lymphoïdes dans l'inanition et sous l'influence des sérums cytotoxiques, des agents chimiques et des rayons X. Organes lymphoïdes et thymus régissent ensemble à la puberté.

En faveur de l'origine épithéliale des petites cellules thymiques, PRENANT, GHKA et STÖHR ont observé chez l'embryon une série d'images intermédiaires entre les cellules épithéliales primitives et les thymocytes. La teneur du thymus en nucléo-protéïdes est très différente de la teneur des ganglions lymphatiques : 3,15 % de nucléinates dans le premier cas, contre 0,69 % dans le second (BANG). Certaines infections qui, comme la tuberculose, atteignent électivement les formations lymphoïdes, laissent intact le thymus. Ce dernier ne semble jouer aucun rôle dans la formation des éléments figurés du sang et les extraits thymiques ont une action manifeste sur la croissance et les glandes sexuelles, dont les extraits de ganglions lymphatiques paraissent dépourvus.

On pourrait résumer ces observations paradoxales en disant que les constatations morphologiques plaident plutôt en faveur d'une origine mésenchymateuse des thymocytes, tandis que les données physiologiques et pathologiques tendent plutôt à séparer le thymocyte du lymphocyte. Au reste, l'analogie morphologique du lymphocyte et de la petite cellule thymique ne peut suffire à impliquer leur identité de nature : de WINWARTER fait remarquer, à ce propos, que personne ne conteste l'origine épithéliale de certaines cellules folliculeuses de l'ovaire, qui ressemblent à s'y méprendre aux lymphocytes.

Nous retiendrons en définitive que dans le thymus, organe dont l'origine épithéliale primitive n'est pas discutée, il n'a pas été possible d'assimiler sans contestations les petites cellules thymiques aux lymphocytes vrais. Le terme de *thymocyte* reste donc justifié ; il désigne de petits éléments à noyau très chromatique, qui se multiplient activement par mitoses dans la

zone corticale des lobules, où ils sont particulièrement denses. Ils sont moins serrés dans la zone médullaire et leur densité différente explique l'aspect plus clair de la région centrale du lobule.

2° LES CELLULES DU RÉTICULUM.

Le réticulum thymique, dont l'origine épithéliale n'est plus discutée, est formé par un réseau de cellules étoilées, anastomosées par leurs prolongements. Le noyau est volumineux et clair, vésiculeux, pauvre en chromatine, et renferme habituellement un nucléole.

Le cytoplasme renferme en petit nombre quelques fines fibrilles. L'activité phagocytaire de ces éléments est soutenue par de nombreux auteurs ; elle serait exagérée dans certaines conditions expérimentales, comme l'irradiation par les rayons X, et conduirait alors à la formation de *plasmodes géants multinucléés*, exerçant une phagocytose active aux dépens des thymocytes (SALKIND, JAFFE et GOTTESMAN, etc.).

L'évolution du réticulum thymique se poursuit normalement à partir d'une *couche marginale*, dense, située à la périphérie du lobule, au niveau de laquelle s'observent des mitoses actives. Poussées peu à peu vers le centre du lobule, les cellules réticulaires, parvenues dans la zone médullaire, présentent des modifications régressives et atteignent les abords des corpuscules de Hassall.

3° LES CORPUSCULES DE HASSALL.

« Fosse commune » des cellules du réticulum, les corpuscules décrits en 1846 par HASSALL manquent dans le thymus de certains Vertébrés Inférieurs ; on a signalé leur présence dans certaines formations lymphoïdes du tube digestif (ROMIEU). Très voisins dans leur aspect des globes épidermiques du cancer, ils sont constitués par des masses arrondies ou polycycliques, dont la zone externe représente des cellules épithéliales aplaties en voie de dégénérescence, emboîtées concentriquement autour d'une zone centrale à peu près amorphe, et qui renferme souvent quelques débris nucléaires. La zone centrale peut subir la transformation kystique, et ces kystes peuvent présenter des cils en certains points. Les dimensions des formations Hassalliennes sont très variables, suivant les espèces et chez un même individu : chez l'homme, elles s'étagent entre 15 μ et 200 μ environ.

L'activité sécrétoire des corps de HASSALL, soutenue autrefois par VER ECKE, MENSI, BELI et HART, n'est plus admise aujourd'hui. Signalons encore que l'origine mésenchymateuse, vasculaire ou péri-vasculaire de ces formations, a été soutenue par AFFANASSIEW, NUSSBAUM, PRYMAK, DUSTIN, BASTENIE. Cette conception s'oppose absolument à celle qu'ont adoptée la très grande majorité des auteurs.

4° LES ÉLÉMENTS ACCESSOIRES OU INCONSTANTS.

De nombreuses formes cellulaires ont été rencontrées dans le thymus, en dehors des trois éléments fondamentaux que nous venons d'étudier.

Les *cellules épithélioïdes* s'observent uniquement dans la zone médullaire. Eléments volumineux, à noyau ovalaire et pauvre en chromatine, à cytoplasme acidophile, elles dérivent probablement des cellules du réticulum dont elles constituent des formes de régression (HAMMAR). Selon DUSTIX, il s'agirait au contraire de cellules conjonctives provenant de la gaine externe des vaisseaux.

Les *cellules myoïdes*, au cytoplasme strié par des fibrilles, existent en nombre plus ou moins grand chez les Poissons osseux et les Reptiles. PAPPENHEIMER en a signalé la présence chez un embryon humain, mais on ne les a jamais rencontrées dans le thymus des Mammifères après leur naissance.

Les *cellules éosinophiles*, à un ou plusieurs noyaux, se rencontrent constamment dans le thymus, depuis le troisième mois de la vie fœtale jusqu'à l'époque de son involution. Elles se trouvent aussi bien dans la corticale que dans la médullaire, souvent à proximité des vaisseaux. HAMMAR les considère comme des éléments d'origine mésenchymateuse, se développant et involuant in situ ; selon SCHRIDDLE, elles proviennent des éosinophiles du sang circulant. Il faut probablement les identifier avec les *cellules granuleuses* décrites par WATNEY.

Nous dirons également un mot des *espaces cystiques*, qui se rencontrent inconstamment dans le thymus des Mammifères. Il s'agit de conduits irréguliers et ramifiés, bordés par un épithélium cubique ou prismatique, souvent cilié, et qui représentent peut-être un vestige du tube thymique primitif.

5° LE STROMA CONJONCTIVO-VASCULAIRE.

Réduit pendant la vie fœtale et la première enfance, le stroma conjonctif augmente rapidement avec l'âge et s'infiltré d'éléments gras. Il renferme des éosinophiles et des lymphocytes, des histiocytes pourvus d'actives capacités phagocytaires (ARGAUD et PESQUE). A l'intérieur des lobules thymiques, artères et veines sont réunies par un réseau serré de capillaires, dont le diamètre est souvent très réduit.

6° HISTOLOGIE COMPARÉE.

Très peu de différences apparaissent à l'étude histologique du thymus chez la plupart des Mammifères. Nos recherches ont porté, en dehors du thymus de l'Homme, sur un certain nombre d'espèces :

Simiens :

- Pithecus rhesus (1) ;
- Hylobates leucogenys (2).

(1) et (2) Les deux individus étudiés sont dus à l'obligeance de M. le Professeur CORDIER, de la Faculté de Médecine de Lille, et proviennent du Laboratoire d'Anatomie Comparée du Muséum d'Histoire Naturelle (Professeur : M. ANTHONY).

Carnassiers :

Canis familiaris ;
Felis catus.

Rongeurs :

Lepus cuniculus dom ;
Cavia cobaya ;
Mus decumanus ;
Mus musculus.

Cheiroptères :

Vespertilio murinus.

Artiodactyles :

Bos Taurus ;
Capra hircus ;
Ovis aries ;
Sus scrofa ;
Equus Cavalus.

Quelques points seulement méritent de retenir l'attention.

1°) Le thymus des Rongeurs, qui sont par excellence les animaux de laboratoire, offre d'assez sérieuses différences selon les espèces : chez *Lepus cuniculus*, *Mus musculus*, *Mus decumanus*, les corpuscules de HASSALL sont caractérisés par leur faible développement. Ils restent en général peu nombreux et paucicellulaires. Au contraire, chez *Cavia cobaya*, les formations hassalliennes sont, d'une façon remarquable, volumineuses, pluricellulaires, et présentent l'apparence typique du bulbe d'oignon.

2°) Le thymus de *Felis Catus* retient l'attention par plusieurs caractères. Retenons tout d'abord le développement considérable des formations Hassalliennes ; elles y deviennent souvent confluentes et constituent des placards volumineux à contours polycycliques. Mais un fait tout à fait particulier et d'ailleurs inconstant, digne d'une mention spéciale, est l'existence possible de *centres germinatifs*, de véritables corpuscules de *Malpighi* intrathymiques.

Ce phénomène, qui n'a jamais été retrouvé dans une autre espèce, a été décrit une seule fois par JOLLY et de TANNENBERG (1924) dans le thymus d'un Chat de 3 mois 1/2.

Nous avons trouvé de nombreux centres germinatifs à l'examen histologique du thymus d'une chatte de 18 mois ; moins nombreux que dans les ganglions lymphatiques et affectant une disposition moins régulière, ces formations, dont le diamètre variait entre 200 et 400 μ environ, s'observaient uniquement dans la substance médullaire.

Leur aspect était tout à fait typique : centre clair arrondi, entouré par une couronne périphérique plus foncée de petites cellules thymiques ; à ce niveau, il était fréquent de rencontrer des vaisseaux.

JOLLY insiste sur l'importance de ce fait, et considère l'existence de centres germinatifs comme un argument considérable en faveur de l'origine lymphoïde des petites cellules thymiques et de la théorie dualiste, lympho-épithéliale. En réalité, la nature et la signification des centres germinatifs reste bien discutée, et la découverte de telles formations dans le thymus est un fait très exceptionnel. Aussi, nous nous bornerons à signaler cette constatation, sans l'utiliser à l'appui ou au détriment d'une théorie quelconque.

D. — L'involution thymique.

Elle se présente sous deux aspects : l'involution physiologique et l'involution accidentelle.

1° L'INVOLUTION PHYSIOLOGIQUE.

Par un phénomène très répandu dans la série des Vertébrés, le thymus atteint son développement maximum dans les premiers âges de la vie et décroît à partir de la puberté. Mais cette régression n'aboutit pas à une disparition complète : *il est faux de considérer le thymus comme un organe transitoire ; il s'agit seulement d'un organe dont le sommet de la courbe pondérale se place un peu avant la puberté.*

L'âge exact auquel survient l'involution physiologique présente un intérêt considérable du point de vue expérimental. Chez les petits Rongeurs qui constituent le matériel vivant de laboratoire, la puberté est atteinte en quelques mois, et peut apporter une perturbation considérable dans les résultats d'une expérience un peu prolongée.

Le poids maximum du thymus est atteint à l'âge de 4 mois chez le Lapin (SOEDERLUND et BACKMANN, 1909), entre 2 et 3 mois chez le Cobaye (PATON et GOODAL, 1904), entre 3 et 4 mois chez le Rat blanc (DONALDSON, 1915).

Chez le Chien, l'involution commence après quatre mois (HAMMAR, MATTI, KLOSE et VOGT) tandis que chez le Chat, le poids maximum de l'organe est atteint vers six à dix mois, ce qui correspond approximativement à la maturité sexuelle (HAUSTED, FRIEDLEBEN, GHJKA, PELUCKE).

Voici un tableau de l'involution thymique en regard de l'âge et du poids du corps d'après 60 Rats blancs des deux sexes.

| AGE | POIDS DU THYMUS T | POIDS DU CORPS P | RAPPORT $\frac{T}{P}$ |
|---------|----------------------|---------------------|--------------------------|
| 1 mois | 0,07 | 25,1 gr. | 1/358 |
| 2 mois | 0,17 | 63,4 gr. | 1/373 |
| 3 mois | 0,22 | 81,9 gr. | 1/390 |
| 4 mois | 0,30 | 119 gr. | 1/396 |
| 5 mois | 0,23 | 140,8 gr. | 1/608 |
| 6 mois | 0,20 | 161 gr. | 1/805 |
| 7 mois | 0,18 | 179 gr. | 1/994 |
| 8 mois | 0,17 | 187 gr. | 1/1100 |
| 9 mois | 0,15 | 201 gr. | 1/1340 |
| 10 mois | 0,10 | 215 gr. | 1/2150 |

Le poids maximum du thymus correspond bien à la fin du 4^m mois ; mais, relativement au poids du corps, l'organe est en décroissance dès le 2^m mois ; il représente 1/358^m du poids du corps à 30 jours, et 1/396^m seulement à l'âge de quatre mois.

L'involution du thymus avec l'âge se traduit par des symptômes d'ordre anatomique, histologique et cytologique.

Les *phénomènes anatomiques sont constitués*, non seulement par la diminution du poids total de l'organe, mais encore par l'augmentation du stroma conjonctivo-graisseux aux dépens du parenchyme vrai. Selon HAMMAR, le thymus d'un enfant de 11 à 15 ans pèse en moyenne 37,52 gr., dont 25,18 gr. pour le parenchyme : de 21 à 25 ans, le poids total de l'organe est encore de 24,73 gr., mais le tissu glandulaire n'entre dans ce chiffre que pour une proportion infime, 4,95 gr., le reste étant constitué par le tissu conjonctivo-graisseux de remplacement. Le thymus perd en même temps sa teinte gris-rosée pour prendre un aspect

jaunâtre, et sa densité diminue en raison de la graisse qu'il contient.

Les *phénomènes histologiques* se traduisent, au faible grossissement microscopique, par la modification de l'apparence des lobules ; ceux-ci perdent leurs contours géométriques et réguliers ; leurs bords deviennent profondément découpés, polycycliques ; leurs dimensions diminuent et ils se trouvent séparés par de larges bandes de tissu conjonctivo-graisseux interlobulaire ; la substance corticale devient de plus en plus mince tandis que la médullaire s'élargit ; bientôt la moelle et l'écorce ne peuvent plus être séparés distinctement et les lobules se présentent tantôt avec une mince couche corticale discontinue et périphérique, tantôt avec une apparence complètement homogène (*lobules homogénéisés*).

Les *phénomènes cytologiques* sont dominés par la disparition progressive des petites cellules thymiques dont la densité, diminuant d'abord dans la corticale, ensuite dans la médullaire, est d'autant plus faible que l'involution de l'organe atteint un stade plus avancé. Les mitoses des thymocytes deviennent de plus en plus rares. Le réticulum conserve plus longtemps son activité prolifératrice, mais celle-ci se ralentit bientôt sans jamais disparaître totalement : les cellules épithélioïdes sont plus nombreuses, et les corpuscules de HASSALL, quoique plus rares, continuent à être formés pendant toute la durée de l'existence. Tardivement, la circulation sanguine subit une réduction importante et des phénomènes d'endartérite oblitérante se manifestent, qui ont pu constituer une cause d'erreur avec les corps de HASSALL.

Au total, le phénomène primordial de l'involution physiologique du thymus réside dans la disparition progressive des petites cellules thymiques : certains auteurs l'expliquent par une émigration massive ; d'autres par la destruction in situ des thymocytes, suivie ou non de phagocytose par les cellules du réticulum.

Personnellement, il nous a semblé que les pycnoses de thymocytes étaient plutôt rares dans les thymus en voie d'involution physiologique. Il se pourrait que ces éléments aient normalement une évolution assez courte, dont témoigne leur fragilité

aux influences toxiques, et que la diminution progressive du nombre des mitoses suffise pour expliquer cette disparition.

De l'involution physiologique en rapport avec l'âge, il faut rapprocher d'autres involutions qui, du point de vue histologique, en diffèrent très peu on n'en diffèrent pas : l'*involution saisonnière* chez les hivernants ; l'*involution gravidique*, chez les femelles des Mammifères. Ce qui caractérise ces formes, c'est qu'elles ne sont que transitoires et qu'elles peuvent être suivies d'une *régénération complète de l'organe* (VER ECKE, 1899 ; BONNET, 1899 ; DUSTIN, 1909 ; AIME, 1912).

2° L'INVOLUTION ACCIDENTELLE.

Elle peut s'observer sous l'effet des causes les plus diverses : *inanition*, *agents physiques* (rayons X, froid, ondes courtes) *agents chimiques* (phosphore, colchicine, atropine, formol, etc.), *sérums cytotoxiques*, *choc opératoire*, *états infectieux*. Son mécanisme a fait l'objet de travaux récents et considérables de SELYE (1936/1938) qui en a fixé les principales modalités. L'involution thymique accidentelle fait partie, dans ces conditions, d'une *réaction non spécifique de l'organisme*, faite d'un certain nombre de lésions communes à tous les cas, et dont l'ensemble constitue la « *réaction d'alarme* ». *L'atrophie du thymus*, *l'hyperplasie des surrénales*, la *surcharge graisseuse du foie*, tels sont les phénomènes les plus apparents de ce syndrome non spécifique dont l'installation se produit dans les quarante-huit heures qui suivent le début du traitement.

Les modifications histologiques du thymus dans l'involution accidentelle ou aiguë sont à peu près identiques, quelle que soit la cause de la réaction :

— congestion des vaisseaux, qui donne à la corticale un aspect criblé de trous ;

— pycnoses massives de thymocytes, se propageant par zones de la périphérie au centre du lobule, donnant à ce dernier l'aspect *homogénéisé ou interverti*, la corticale devenant plus claire que la médullaire ;

— diminution ou disparition des formations hassalliennes succédant parfois à une courte phase de prolifération ;

— absence de la prolifération conjonctivo-graisseuse qui caractérise l'involution chronique ;

— possibilité d'une régénération rapide de l'organe, soit par disparition de la cause toxique, soit par *accoutumance* au traitement (SELYE).

L'involution accidentelle s'oppose ainsi de façon très nette à l'involution physiologique ; la disparition des thymocytes, commune aux deux éventualités, semble sous la dépendance d'un mécanisme très différent :

— dans le premier cas, il s'agit d'une augmentation massive de la destruction des éléments par pycnose ;

— dans le second cas, il s'agit sans doute d'un arrêt progressif dans leur activité prolifératrice.

E. — Les greffes de thymus.

Les greffes de thymus, réalisées dans le but de provoquer une « hyperthymisation » physiologique, ont en général abouti à un échec. Leur principal intérêt est d'apporter de nouveaux arguments aux diverses opinions sur la nature des éléments thymiques.

LIEURE et BONCIU (1930) ont pratiqué des auto-greffes chez le jeune Cobaye. En quelques heures, des pycnoses de thymocytes apparaissent dans le greffon. La destruction nucléaire atteint son maximum en deux à trois jours ; en même temps que les thymocytes, disparaissent les corpuscules de HASSALL ; seules, les cellules du réticulum sont à peu près respectées

Après trois jours, ces dernières sont volumineuses, hypertrophiques, et, vers le cinquième jour, elles se resserrent en petits lobules compacts, arrondis, dont la structure rappelle celle de l'ébauche épithéliale primitive, sans thymocytes ni corpuscules de HASSALL. Ceux-ci apparaissent bientôt par transformation des cellules du réticulum, avant toute pénétration des vaisseaux et du tissu conjonctif dans les lobules épithéliaux. Du sixième au neuvième jour, on assiste à la pénétration du greffon par de petites cellules semblables aux lymphocytes, qu'on trouve à ce moment dans le conjonctif voisin et les vaisseaux. Après cette phase de pénétration, du neuvième au dixième jour, apparaissent des mitoses en grand nombre : elles seraient le fait des petites cellules lymphoïdes qui ont trouvé, dans les lobules épithéliaux, les conditions de symbiose tissulaire nécessaires à cette multiplication.

Les résultats obtenus par GOTTESMAN et JAFFE (1926), RICHTER et JAFFE (1928) s'opposent complètement au précédent.

Ces auteurs signalent également, dans les premiers jours qui suivent la fixation du greffon, la destruction des petites cellules thymiques, mais associée à celles des éléments du réticulum. Vers le 5^e ou le 6^e jour, le réticulum se régénère et les corps de HASSALL se forment à ses dépens. Du 6^e au 8^e jour, de petits groupes de thymocytes apparaissent en divers points du réticulum, sans qu'on puisse voir se manifester aucune immigration d'éléments venus du dehors.

Les thymocytes augmentent rapidement en nombre, et vers le 10^e jour, il est possible de distinguer la médullaire de la corticale, dans les lobules néoformés. Ces phénomènes de régénération s'observent avec uniformité sur toute la surface de l'implantat, dans toutes les parties du corps, et chez des animaux de tous les âges : ces notions, jointes à l'absence de toute immigration visible, plaident en faveur de l'origine épithéliale des thymocytes, aux dépens des éléments du réticulum. D'autre part, GOTTESMAN et JAFFE ont constaté dans les greffons régénérés la présence de formes de transition entre la cellule réticulaire et le thymocyte. Plus récemment, CHOI a observé l'apparition de thymocytes dans une ébauche thymique purement épithéliale, greffée dans le globe oculaire et isolée de tout élément mésenchymateux. ROMIEU et MERLAND (1933), de leurs études sur les greffes de thymus intra-spléniques, retirent également la notion de l'origine probable des thymocytes aux dépens des cellules épithéliales du réticulum.

La technique des greffes apporte donc, en résumé, des arguments en faveur de l'origine épithéliale des corpuscules de HASSALL et des thymocytes, aux dépens des éléments du réticulum. Il est probable que l'envahissement leucocytaire, signalé au cours de certaines expériences, traduit simplement un phénomène banal de phagocytose, lié à la nécrose d'un greffon mortifié (WORMS et KLOTZ).

F. — Les tests morphologiques de l'activité du thymus.

Pour l'appréciation des tests morphologiques qui permettraient, au simple examen d'une coupe, de nous renseigner sur l'activité du thymus, un élément d'importance nous manque : la connaissance d'un test physiologique sûr, tel que le métabolisme de base pour la thyroïde, ou la glycémie pour le pancréas endocrine. A défaut de cette indication, les enseignements que nous apporte l'étude de l'involution ou de l'hyperplasie thymique se bornent à l'enregistrement de modifications anatomiques, qui, pour constantes qu'elles soient, n'impliquent aucune variation bien déterminée dans la physiologie de l'organe. Cette réserve sérieuse étant faite, il est possible de classer sous trois chefs les tests morphologiques de l'activité du thymus :

- tests indiquant une prolifération accélérée de la glande ;
- test indiquant un stade involutif ;
- tests d'interprétation discutable.

1° TESTS INDIQUANT UNE PROLIFÉRATION.

Dans l'ordre anatomique, on se trouve en présence d'un organe de coloration gris-rosée, de consistance ferme, de densité

élevée. Le poids est augmenté à la fois en *valeur absolue*, par rapport au poids moyen du thymus au même âge et dans la même espèce, et en *valeur relative*, par rapport au poids total du corps : si tous les viscères ont subi une croissance exagérée, il faut, pour qu'on puisse parler d'une hyperplasie vraie du thymus, que l'augmentation pondérale de ce dernier se montre supérieure à celle des autres organes.

Dans l'*ordre histologique*, les lobules sont volumineux, de contours géométriques et réguliers ; la corticale est très large et le tissu conjonctivo-graisseux réduit à de minces travées interlobulaires.

Dans l'*ordre cytologique*, on note une augmentation de la densité des mitoses et de l'aire mitotique qui, cantonnée habituellement à la périphérie du lobule, se propage peu à peu vers le centre. Enfin, les phénomènes pycnotiques sont très rares.

2° TESTS INDIQUANT UNE INVOLUTION EN COURS.

A l'*examen anatomique*, l'organe est jaunâtre ou grasseux, de consistance molle, de densité réduite : ceci s'observe surtout dans les involutions chroniques. Le poids est diminué en valeur absolue comme en valeur relative.

Les *symptômes histologiques* sont la diminution du volume du lobule ; l'apparence festonnée, irrégulière, dentelée de ses contours ; la réduction de la corticale ou sa disparition, qui produit les images classiques du *lobule homogénéisé* ou du *lobule interverti*.

Le développement du tissu conjonctivo-graisseux de substitution est propre à l'involution chronique et ne se manifeste pas dans l'*involution aiguë*.

Mais c'est dans l'*ordre cytologique* que se manifeste avec la plus grande netteté l'opposition entre les deux types d'involution ; dans le *type aigu*, le tableau est dominé par l'augmentation massive des destructions de thymocytes, des phénomènes de pycnose ; dans le *type chronique*, le phénomène majeur est constitué par l'arrêt progressif des mitoses, des phénomènes de prolifération. Le résultat final, le même dans les deux éventualités, est constitué par la disparition des petites cellules thymiques.

3° TESTS D'INTERPRÉTATION DISCUTABLE.

Deux autres phénomènes sont d'interprétation plus délicate. La *congestion et l'ischémie* de l'organe peuvent être simplement l'effet d'une propriété générale d'un agent toxique ou infectieux et se manifestent alors dans tous les viscères et dans tous les tissus. L'*aspect criblé* de la corticale, perforée par une multitude de vaisseaux largement ouverts, est cependant particulièrement fréquent dans les involutions aiguës.

Les *variations dans le nombre et les dimensions des corpuscules de Hassall* sont également sujettes à discussion. D'une part, dans un thymus qui vient de subir une forte réduction de volume, les corps de Hassall peuvent paraître plus serrés, alors que leur nombre total a en réalité diminué. D'autre part, leur nombre apparent diminue aussi bien dans les phénomènes hyperplasiques que dans les phénomènes involutifs : il semble que le développement normal des formations hassaliennes exige, en quelque sorte, un *équilibre entre les forces de destruction et les forces de construction au niveau du thymus* ; tout déséquilibre qui survient entre ces forces, dans quelque sens que ce soit, provoque leur régression.

G. — Application des données morphologiques à certaines hypothèses sur la physiologie du thymus.

1° LE THYMUS, ÉLÉMENT DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.

Le réticulum thymique a été classé dans le système réticulo-endothélial après un certain nombre de travaux qui ont mis en évidence les aptitudes phagocytaires des cellules réticulaires, s'exerçant surtout aux dépens des thymocytes (SALKIND, LUBARTSCH, GOTTESMAN et JAFFE) et la présence, dans leur cytoplasme, de pigments ferriques et de lipoides en excès (BABES). Les recherches récentes n'ont pas confirmé ces notions : FULCI, ODINET, BAGINSKY et BORSUK, BUJARD ont injecté des colorants dans l'appareil circulatoire et n'ont observé aucun phénomène de fixation dans le réticulum du thymus. Il semble que les aptitudes phagocytaires soient le fait, non pas du réticulum épithélial, mais des histiocytes de la capsule conjonctive et de ses multiples prolongements (ARGAUD et PESQUE).

2° LE THYMUS, RÉSERVE DE NUCLÉO-PROTÉIDES.

Le thymus est un organe particulièrement riche en noyaux denses, hyperchromatiques, entourés d'un cytoplasme très réduit. DUSTIN, JOLLY et leurs élèves, le considèrent comme une glande endocrine, fixant les

nucléo-protéides dans la corticale de ses lobules par des mitoses actives de thymoblastes, libérant ensuite ces substances dans le milieu intérieur par pycnose et phagocytose, selon les besoins de l'organisme. Selon cette conception, le thymus se présente donc comme un *organe nucléo-régulateur*.

Nous aurons l'occasion d'envisager ultérieurement cette théorie (Deuxième Partie, chapitre I) et de lui opposer un certain nombre d'arguments.

3° LE THYMUS, GLANDE ENDOCRINE ORDINAIRE.

Il n'est pas possible de mettre en évidence dans le thymus une structure glandulaire typique, avec des éléments orientés par rapport aux vaisseaux, et qui présente des modifications morphologiques en rapport avec des phénomènes de sécrétion. Il n'a pas été possible d'isoler dans le thymus une substance spécifique bien définie, assimilable à une hormone. Cependant les arguments en faveur de la nature endocrinienne du thymus, même dans le domaine morphologique, ne manquent pas ; nous aurons l'occasion d'insister sur l'origine commune de la thyroïde, des parathyroïdes et du thymus aux dépens du pharynx branchial, sur les connexions vasculaires et lymphatiques thymo-thyroïdiennes ; sur les continuités tissulaires entre ces divers organes et sur la formation possible de foyers thymiques aux dépens du tissu thyroïdien.

Le critérium histologique, s'il ne permet pas de ranger avec sûreté le thymus dans le cadre des glandes à sécrétion interne, ne doit pas suffire non plus pour l'en éliminer : il se montre impuissant à définir non seulement la nature exacte des petites cellules thymiques, mais encore leur signification fonctionnelle.

II. — Physiologie.

Nos connaissances sur la physiologie du thymus, basées sur les trois procédés classiques d'exploration : action des extraits, des greffes et de l'ablation de l'organe, présentent encore quelques points obscurs. Ceux-ci s'expliquent en partie par des difficultés expérimentales qu'il est possible de résumer ainsi :

a) *Il est resté impossible d'isoler dans le thymus une substance chimiquement définie et caractéristique de l'organe.* L'activité des extraits dépend donc étroitement de leur préparation chimique, et s'est montrée très variable selon les auteurs.

b) *Les greffes* pratiquées dans le but de déterminer une hyperthymisation expérimentale se sont rapidement résorbées et ont abouti dans la plupart des cas à un complet échec. (BASCH, HARDT, SOMMER et FLOERCKEN, SCALONE).

c) *La thymectomie totale* a rencontré de sérieux obstacles. Selon PARK (1917), elle est pratiquement irréalisable chez le cobaye. Chez les autres animaux de laboratoire, la forme diffluent de l'organe, ses rapports vasculaires, la fréquence des thymus accessoires et aberrants, rendent la thymectomie totale, sinon illusoire, du moins toujours incertaine. Le plus grand nombre des expériences de thymectomie n'ont plus, de ce fait, qu'un intérêt historique. Dans certains cas, la mort de l'animal, survenue soit rapidement, soit après une période de cachexie, s'explique par des fautes de technique opératoire, des lésions de pneumogastrique et du récurrent, ou encore par des infections secondaires. Dans d'autres cas, la thymectomie n'a provoqué aucun trouble : il s'agit probablement d'interventions très incomplètes.

**

Parmi les travaux soulevés par ces questions, il faut placer en premier plan, les recherches récentes de ROWNTREE et de ses collaborateurs EINHORN, CLARK, STEINBERG et HANSON (1934-1938). Réalisées à l'Institut de Recherches Médicales de Philadelphie avec des moyens exceptionnels, en ce qui concerne en particulier le nombre des animaux, ces travaux ont apporté une contribution considérable aux résultats parcellaires, concordants ou paradoxaux, rapportés antérieurement par de nombreux auteurs.

Notons d'abord un point important : *il est aujourd'hui avéré que le thymus n'est pas indispensable à la vie.*

Réalisée dans des conditions correctes, la thymectomie n'est jamais fatale, mais provoque des troubles particuliers qui, lorsqu'on les oppose à l'action des extraits, permettent d'attribuer au thymus un certain nombre de fonctions.

Nous allons les passer brièvement en revue.

1) ACTION DU THYMUS SUR LA CROISSANCE.

Le rôle du thymus dans la croissance est indéniable. ASCHER et ses collaborateurs ont préparé un extrait thymique purifié dont un milligramme, en injection quotidienne, suffit pour accélérer nettement la croissance du Rat.

Les travaux de GUDERNATSCH (1913) confirmés par BASCH (1913) ROMERIS (1925) et ABDERHALDEN (1926) ont mis en lumière cette action chez les Batra-

ciens, au cours des premiers âges de la vie. Trois groupes de Têtards également développés sont plongés : le premier groupe dans une solution nutritive préparée avec du thymus, le second dans une solution de corps thyroïde, le troisième dans une solution de foie. Les têtards du premier groupe se développent d'abord énormément, mais au bout d'un certain temps leur croissance se ralentit et la métamorphose se produit avec un retard très net. Le second groupe, nourri de thyroïde, est en retard sur les autres pour les dimensions, mais la métamorphose est nettement accélérée. Enfin, le temps perdu par les têtards du premier groupe en ce qui concerne la métamorphose peut être rattrapé lorsqu'on les plonge secondairement dans une solution de thyroïde. Il apparaît ainsi que le thymus intervient dans la première période de l'existence pour favoriser la croissance, si rapide à ce moment, et que la thyroïde intervient surtout dans un second temps pour assurer le modelage des formes.

Il est intéressant de rapprocher ces faits de ceux que rapportent ROWNTREE et ses collaborateurs : la thymectomie pratiquée quelques jours après la naissance sur plusieurs générations successives de Rats blancs, provoque à partir de la première génération un retard transitoire de la croissance et du développement. Ce retard atteint son maximum du 30^e au 40^e jour ; après le 70^e jour, la courbe pondérale revient à la normale.

Inversement, les extraits thymiques administrés à 7 générations successives de Rats blancs produisent une accélération remarquable de la croissance pondérale et une précocité très grande du développement (apparition des dents le 2^e jour et ouverture des yeux le 10^e, dans la seconde génération). Cependant, *aucun de ces animaux n'arrive au gigantisme, car l'accroissement s'arrête après le second mois*. L'action favorable du thymus sur la croissance et le développement général dans la période anté-pubérale paraît donc nettement démontrée.

2) ACTION SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE ET LE DÉVELOPPEMENT DU SQUELETTE.

Dans une certaine mesure, l'action du thymus sur le métabolisme phospho-calcique et le squelette vient en corollaire de son effet sur la croissance.

Les extraits thymiques provoquent une augmentation des os dans toutes leurs dimensions, particulièrement des os du crâne (ODINET) et des diaphyses des os longs ; l'ossification des épiphyses et la calcification des vertèbres sont plus précoces (ROWNTREE). D'autre part, on sait depuis longtemps que la thymectomie produit, d'autant plus nettement qu'elle est pratiquée chez un animal plus jeune, une réduction générale du volume et de la taille des os (SOLI, LUCIEN ET PARISOT).

On a signalé également, après l'intervention, l'arrêt de l'ossification, la mollesse et la flexibilité des os, les fractures spontanées (KLOSE et VOGR) le retard dans la consolidation des fractures (BASCH).

Ces faits sont en accord avec ceux qui traduisent une diminution de la fixation du calcium sur le squelette : transparence exagérée des os aux Rayons X, diminution de leur teneur en calcium (BRACCI, SOLI, SCHULTZE).

La *calcémie* et la *phosphorémie* varient dans des proportions importantes sous l'influence des modifications expérimentales de l'activité thyroïdienne. La thymectomie provoque une augmentation de l'élimination urinaire et fécale du calcium (BASCH), une hypocalcémie et une hypophosphorémie, (NITZESCO et BENETATO, MARTINETTI) un abaissement de la réserve alcaline et du pH du sang (MACCIOTA).

Les extraits actifs de thymus sont hypocalcémisants (CREMA, REISS, WINTER et HALPERN, NITZESCO et BENETATO) à tel point que les larves d'amphibiens nourris avec ces extraits peuvent présenter des phénomènes tétaniques (UHLENBUTH). NITSCHKE, NITZESCO et BENETATO, ont isolé un extrait éthéro-soluble de thymus abaissant la phosphorémie. Ces notions permettent d'attribuer au thymus un rôle important dans l'ossification et dans la fixation du calcium sur le squelette. *Il y aurait en quelque sorte un antagonisme physiologique entre l'hormone thyroïdienne, provoquant une hypocalcémie par fixation du calcium sur le squelette, et l'hormone parathyroïdienne déterminant une hypercalcémie par mobilisation du calcium osseux.* Quelques faits viennent à l'appui de cette conception : la parathyroïdectomie totale est suivie de manifestations tétaniques chez l'animal en expérience ; la thymectomie, réalisée simultanément, empêche l'apparition de ces phénomènes.

LEROUX, MARANON, RICHET et PERGOLA (1939) après d'autres auteurs, ont insisté sur le rôle possible de l'hypertrophie thyroïdienne dans la tétanie infantile. Celle-ci, étroitement liée à l'hypocalcémie, pourrait se manifester également dans les deux éventualités : insuffisance parathyroïdienne et hyperfonctionnement du thymus.

3) ACTION SUR L'ÉVOLUTION SEXUELLE.

L'hyperthymisation expérimentale provoque un accroissement du poids des testicules et des ovaires chez l'animal jeune (CAMUS et GOURNAY, LEREBoullet et ODINET) et une augmentation de la fertilité chez l'adulte (ROWNTREE, CLARK et HANSON).

Inversement, la thymectomie s'accompagne d'un retard du développement génital (SOLI, LUCIEN et PARISOT, EINHORN et ROWNTREE, etc.).

Malgré quelques résultats négatifs ou paradoxaux, l'action favorable du thymus sur le développement génital paraît avérée : elle a trouvé son application pratique dans le traitement de la cryptorchidie et de l'hypotrophie testiculaire des enfants par l'opothérapie thyroïdienne, qui ne compte plus aujourd'hui ses succès (LEREBoullet et ODINET, GUY LAROCHE, etc.).

4) PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES EXTRAITS THYMIQUES.

A côté des propriétés que nous venons d'étudier, les extraits thyroïdiens sont doués d'un certain nombre d'activités pharmacodynamiques :

a) Une *action antidiurétique* (PARHON et CAHANE, ODINET) et *stimulatrice de la contraction des fibres musculaires lisses* (TEMESVARY, ALONCLE) très voisine de l'action exercée par les extraits du lobe intermédiaire-postérieur de l'hypophyse.

b) *Une action dépressive sur les échanges respiratoires.* Selon ODINET, les extraits thymiques provoquent l'abaissement du métabolisme basal dans 66 % des cas.

c) *Une action stimulante sur l'excitabilité galvanique des nerfs* (BASCH).

d) *Une action hyperglycémiant* (NIZZI).

Parmi les autres activités attribuées autrefois aux extraits thymiques, deux sont aujourd'hui niées par la grande majorité des auteurs :

e) *l'action hypotensive* (SVELHA, SOKOLOFF) liée à la nature protéinique des extraits et disparaissant lorsqu'on utilise des produits purifiés, déprotéinisés (ODINET).

f) *l'action vagotonisante* du thymus (BAGGIO, LOMBA) que les recherches récentes n'ont pas permis de retrouver.

5) FONCTIONS ENCORE DISCUTÉES, ATTRIBUÉES AU THYMUS.

Le rôle du thymus dans la formation des éléments figurés du sang est aujourd'hui mise très sérieusement en doute. ABELOUS et BILLARD, FRIEDLEBEN, TARULLI et LO MONACO admettaient sans réserve les fonctions leucopoïétiques et érythropoïétiques du thymus qui, selon l'expression de GHKA, était considéré comme « une moelle osseuse cervicale ». On sait d'autre part que le thymus s'hypertrophie fréquemment dans les leucémies.

Ces notions physiologiques doivent être entièrement révisées : les injections d'extraits thymiques, la thymectomie ou la destruction de l'organe par les Rayons X ne déterminent que des variations insignifiantes ou contradictoires dans le taux total ou respectif des divers éléments figurés du sang. (SCHULTZ, SEILER, CREMIEU, etc.) de même que dans le taux de l'hémoglobine (LANGSBURY).

L'action antitoxique de la sécrétion thymique est admise par de nombreux auteurs. Selon BARBARA (1918), le thymus formerait des substances qui stimulent la phagocytose et les autres défenses de l'organisme contre les intoxications. Selon PATON et GOODALL, VER ECKE, SELYE, la thymectomie diminue la résistance aux infections et aux intoxications. Cette opinion est partagée par TAKÉ et MARINE, HAMMAR, JOLLY, DUSTIN. Quoique la nature exacte des fonctions antitoxiques du thymus soit encore mal précisée, leur existence paraît probable. En tous cas, les travaux de morphologie expérimentale ne permettent pas de placer le thymus dans le système réticulo-endothélial : les phénomènes de phagocytose qui s'observent à son niveau semblent l'apanage des histiocytes de la capsule conjonctive de l'organe (voir le chapitre histologique).

I. — Synthèse anatomo-physiologique du thymus des Mammifères.

Il est difficile de tenter en quelques phrases une synthèse de nos connaissances anatomiques, histologiques et physiologiques sur le thymus des Mammifères.

L'origine des petites cellules thymiques, malgré des discussions passionnées, reste encore incertaine.

Cependant, de plus en plus, les recherches expérimentales et en particulier l'étude des greffes tendent à faire apparaître les thymocytes comme des éléments d'origine épithéliale, dérivés du réticulum thymique.

L'*involution thymique* se présente sous deux aspects dont nous avons tenté d'opposer les caractères morphologiques :

— d'une part, l'involution physiologique en rapport avec l'âge, chronique et progressive, caractérisée par une diminution de l'activité prolifératrice des petites cellules thymiques et, à un moindre degré, des éléments du réticulum ;

— d'autre part, l'involution accidentelle, aiguë, caractérisée par la destruction massive des thymocytes par pycnose.

Les *tests morphologiques de l'activité du thymus* n'ont qu'une valeur assez relative : l'absence de tout critérium ne nous permet pas d'affirmer absolument que tel thymus est en activité exagérée, tandis que tel autre est en hypofonctionnement. Les tests morphologiques ne traduisent donc que le degré de la prolifération anatomique observée dans un organe.

Après avoir ramené la question à ces limites, nous avons distingué trois ordres de tests :

— des *tests indiquant une prolifération accélérée de la glande* (augmentation pondérale en valeur absolue et relative au poids du corps ; augmentation de la densité des thymocytes et du nombre de leurs mitoses, etc...) ;

— des *tests indiquant une involution accélérée* (diminution pondérale, homogénéisation et inversion des deux substances corticale et médullaire dans les lobules, substitution seléro-graisseuse, diminution des mitoses et augmentation des pycnoses, etc...) ;

— des *tests d'interprétation discutable* : congestion ou ischémie de la glande, variations dans le nombre et les dimensions des corpuscules de HASSALL.

Malgré de nombreuses difficultés techniques, la *physiologie thymique* commence à être bien connue. Il est certain que le thymus n'est pas indispensable à la vie. Mais il joue un rôle important dans la croissance somatique au cours des premiers

âges de l'existence, dans la fixation du calcium sur le squelette, dans la croissance et la maturation des organes génitaux. A ces propriétés s'ajoutent les activités pharmacologiques diverses des extraits thymiques, qui diminuent la diurèse et stimulent la contraction des muscles lisses. Peut-être faut-il enfin attribuer au thymus une fonction dans la production des anticorps et dans les phénomènes d'immunité.

Ces données sur la morphologie et la physiologie thymiques sont encore compliquées par des questions de la plus haute importance : ce sont les relations du thymus avec l'alimentation, avec le système nerveux végétatif, avec l'activité du système endocrinien. C'est à la solution de ces problèmes que nous nous sommes attaché dans la seconde et dans la troisième partie de ce travail.

CHAPITRE II

LE THYMUS DES OISEAUX

A. — Anatomie.

Les premières données anatomiques sur le thymus des Oiseaux datent de MECKEL (1806) et de CARUS (1834). Depuis, l'organe a fait l'objet de nombreuses études : dans le domaine de l'anatomie macroscopique seulement, nous citerons SIMON (1845), FRIEDLEBEN (1858), GEGENBAUR (1874), WATNEY (1882), CUENOT (1889), PENSA (1905), WEISSENBERG (1907), SOLI (1909), HAMMAR (1909), LEVIN (1912), SALKIND (1915), PARHON et CAHANE (1937).

Nos recherches personnelles ont porté sur quatorze espèces d'oiseaux :

Palmipèdes :

- Canard (*Anas boschas* dom. L.).
- Oie (*Anser anser* L.).
- Sarcelle (*Nettion creca* L.).

Gallinacés :

- Poulet (*Gallus domesticus* L.).
- Dindon (*Meleagris gallopavo* dom.).
- Pintade (*Numida meleagris* dom. L.).

Passereaux :

- Moineau (*Passer domesticus* L.).
- Roitelet (*Regulus cristatus* L.).
- Geai (*Garrulus glandarius* L.).
- Merle (*Merula merula* L.).
- Chardonneret (*Carduelis elegans* L.).
- Rouge-gorge (*Rubecula familiaris* L.).

Colombins :

Pigeon (*Columba livia dom. L.*).

Tourterelle (*Turtur turtur L.*).

Du point de vue anatomique, le thymus de ces Oiseaux appartient à des types très différents selon son aspect extérieur et selon la situation qu'il occupe dans la région cervicale.

Suivant l'aspect extérieur de la glande, il est possible de distinguer deux types principaux :

— *le thymus rubané*, s'observe chez *Gallus domesticus*, chez *Columba livia dom.*, chez *Rubecula familiaris*. Il est constitué par deux bandes irrégulières d'un tissu rose, gris ou jaunâtre, aplaties plus ou moins dans le sens antéro-postérieur, et qui longent le paquet vasculo-nerveux du cou de chaque côté du rachis, entre la peau et la veine jugulaire. Les bandes de tissu thymique commencent dans la région supérieure du cou et descendent en général jusqu'à l'entrée du thorax ;

— *le thymus en chapelet*, s'observe en particulier chez des Palmipèdes (*Anas boscas*, etc...) et chez des Passereaux (*Passer domesticus*, *Carduelis elegans*, etc...). Il est constitué par la division de la bande continue de tissu thymique en un chapelet de grains aplatis, de grosseur inégale, privés de toute connexion anatomique les uns avec les autres. Le thymus ressemble ainsi à une chaîne de ganglions lymphatiques étagée le long du paquet vasculo-nerveux du cou.

Suivant la situation topographique occupée par le thymus dans la région cervicale, il est également possible de décrire deux types différents :

— Chez un très grand nombre d'oiseaux, le ruban ou le chapelet thymique est *très étendu en hauteur*, occupant toute la région latéro-cervicale depuis le maxillaire inférieur jusqu'à la partie supérieure du thorax. Tel est le type qu'on rencontre habituellement chez les Gallinacés et les Colombins.

— Dans d'autres espèces, le *thymus n'occupe qu'une hauteur beaucoup plus restreinte* : tantôt, il est très haut situé, au contact de la mâchoire inférieure (*Turdus merula*) ; tantôt il est en position beaucoup plus basse, près de l'entrée du thorax (*Garrulus glandarius*).

*

**

Les recherches de nombreux auteurs ont fixé des traits particuliers de la configuration du thymus dans un grand nombre d'espèces. Selon CUÉNOT, le thymus de *Passer domesticus* est formé par cinq à six glandes en grande partie cachées sous le jabot. Deux de ces glandes sont tout à fait cervicales : placées symétriquement à l'origine du cou, elles sont fort grosses et très faciles à trouver. WIEDERSHEIM a décrit le thymus de l'Autruche. GEGENBAUR observe que le thymus est plus développé chez les Oiseaux de proie : il s'étend chez ceux-ci du péricarde jusqu'au maxillaire inférieur. Chez les Gallinacés, les Palmipèdes, les Echassiers, le thymus serait moins volumineux, ne dépassant guère la longueur de la moitié du cou. LEVIN ne voit pas, à l'examen macroscopique, de différences entre le thymus des diverses espèces qu'il étudie (Pigeon, Canard, Serin, Poulet, Paon, Perdrix). La grosseur et le nombre de lobes présentent seuls quelques différences ; un fait spécial, chez le Paon, est constitué par la pigmentation de l'organe, en rapport avec la présence de cellules pigmentaires étoilées situées dans la capsule de la glande et dans les septas conjonctifs.

Enfin, SALKIND, étudiant une quinzaine d'espèces (Gallinacés, Colombins, Passereaux, Grimpeurs, Rapaces) signale de nombreuses variations dans la situation anatomique du thymus. Chez la Chouette (*Stryx flammea*) le thymus est enfoncé presque tout entier dans le thorax. Quant à la description classique du thymus en ruban ou en chapelet, étagé sur toute la longueur de la région cervicale, elle s'appliquerait surtout aux Gallinacés et aux Colombins.

On voit donc que certaines divergences persistent dans nos connaissances sur l'anatomie comparée du Thymus chez les Oiseaux. Dans leur ensemble, les variations observées suivant les espèces n'atteignent jamais une importance considérable et rentrent dans le cadre de la classification anatomique que nous avons proposée au début de ce chapitre. Nous insisterons seulement sur un fait déjà signalé par SALKIND : *le volume extrêmement réduit des grains thymiques, par rapport au poids total de l'organisme, chez les petits Passereaux*. Dans les quatre familles que nous avons étudiées, les dimensions maxima du thymus par rapport à celles du corps sont atteintes chez les Gallinacés ; le rapport décroît sensiblement chez les Colombins et les Palmipèdes, pour devenir très faible chez les Passereaux.

La vascularisation du thymus des Oiseaux est aujourd'hui bien connue. La carotide donne au chapelet thymique une série de rameaux étagés sur toute la hauteur du cou. Il n'existe pas de système artériel autonome, se distribuant au thymus à partir d'une artère unique, et la circulation de

chaque grain thymique est isolée et indépendante de celle des grains voisins. Lorsqu'on ligature la carotide vers le milieu du cou, une injection poussée dans le ventricule gauche n'injecte le thymus que jusqu'au niveau de la ligature, la circulation artérielle des grains thymiques supérieurs étant sans relations avec la circulation des grains inférieurs (SALKIND). Les veines thymiques aboutissent à la jugulaire interne.

L'innervation du thymus est réalisée par le pneumogastrique et par le sympathique. Les terminaisons nerveuses constituent un réseau superficiel à la surface des follicules et des rameaux perforants, accompagnant en général les vaisseaux, qui se terminent à l'intérieur du parenchyme thymique.

B. — Embryologie.

L'embryologie du thymus des Oiseaux a fait l'objet de nombreuses études, réalisées presque toutes chez l'embryon de Poulet. Nous citerons les noms de REMAK (1885), KOLLIKER (1879), FISCHER (1885), VAN BEMMELEN (1886), DE MEURON (1886), MALL (1887), KATSCHENSKO (1887), VERDUN (1898), KEIBEL et ABRAHAM (1900), SALKIND (1916). LEVIN (1912), et HAMILTON (1913) ont étudié l'embryologie du thymus chez le Canard, HENDERSON (1913) chez le Moineau.

Le thymus des Oiseaux apparaît aux dépens de la partie endodermique des 3^e et 4^e poches branchiales. Chez l'embryon de Poulet âgé de six jours et demi, les ébauches thymiques se constituent dans la région dorsale des poches branchiales. A 7 jours, les ébauches se sont détachées du pharynx branchial et entrent en relations avec la veine jugulaire. A 8 jours, l'ébauche céphalique, née aux dépens de la troisième poche, est découpée en deux parties par un faisceau nerveux ; l'ébauche postérieure, provenant de la quatrième poche, est accolée à la jugulaire interne. Le 9^e jour, les ébauches, formées uniquement par le réticulum épithélial, commencent à s'allonger le long de la veine jugulaire, les premiers vaisseaux et des filets nerveux commencent à pénétrer dans l'ébauche thymique. Enfin, le 11^e jour, des thymocytes nombreux apparaissent dans l'ébauche thymique et s'y multiplient activement.

L'Histogénèse du thymus, après l'apparition des thymocytes, a été bien étudiée par LEVIN chez le Canard. Chez l'embryon de Canard du 18^e au 21^e jour, la distinction entre la substance médullaire et la corticale commence à devenir visible dans les lobules ; à ce stade, la médullaire est encore homogène. Le 25^e jour de l'incubation, on voit apparaître les placards épithélioïdes.

Chez un jeune Canard de 8 jours, les placards épithélioïdes sont plus nombreux et plus volumineux, et quelques corpuscules concentriques de HASSALL apparaissent. Enfin, chez un Canard de 15 jours, la substance corticale est très développée. Les placards épithéliaux commencent à être envahis par des éosinophiles, qui s'accumulent dans des kystes épithéliaux, distincts des kystes que détermine la fonte des corpuscules de HASSALL.

L'embryologie du thymus des Oiseaux est donc tout à fait superposable

à l'embryologie du thymus chez les Mammifères. L'origine de l'organe est identique dans les deux cas, se faisant chaque fois aux dépens de la région endodermique des 3^e et 4^e poches branchiales. Il faut signaler que l'origine ectodermique possible du thymus, observée dans plusieurs espèces de Mammifères aux dépens du sinus cervical, n'a jamais été retrouvée chez l'Oiseau. Il est cependant notable que, dans ce dernier domaine, les investigations n'ont pas été poussées dans un très grand nombre d'espèces. Les recherches effectuées en particulier chez le Canard et le Moineau ont montré que l'origine embryologique du thymus pouvait être différente des données acquises par l'étude de l'embryon de Poulet (HELGESSION, HAMILTON) : dans ces deux cas, le thymus proviendrait exclusivement de la 3^e poche endodermique.

Du point de vue histologique, l'apparition tardive des corpuscules concentriques de HASSALL s'observe également chez de nombreux Mammifères, en particulier chez les Rongeurs : chez la Souris, le Rat et le Lapin, les formations Hassaliennes manquent presque toujours à la naissance.

C. — Physiologie.

La physiologie du thymus aviaire présente peu de particularités à ajouter aux données générales sur la physiologie du thymus des Mammifères que nous avons résumées dans le chapitre précédent.

La thymectomie, pratiquée chez le Poulet et le Pigeon, détermine un retard de la croissance générale et du développement squelettique comme chez les Mammifères (SOMMERFELD et FLOERCKER, SOLI, LATTERI, PIGHINI). L'action sur le métabolisme phospho-calcique est mise en évidence par les recherches de SOLI (1910) : les Poules thymectomisées pondent des œufs sans coquille. Plus récemment encore, RIDDLE observe le même phénomène chez les Pigeonnes thymectomisées et rétablit la ponte normale en leur faisant ingérer de la poudre de thymus.

Mais la thymectomie chez l'Oiseau ne semble entraîner aucune modification appréciable des organes génitaux et de la fonction de reproduction (LATTERI). Ce fait est à rapprocher des incertitudes qui règnent encore sur l'involution physiologique du thymus aviaire : elle ne semble avoir aucun rapport bien net avec l'apparition de la puberté.

D. — Structure histologique.

Anatomie microscopique du thymus aviaire. — Au faible grossissement microscopique, le thymus des Oiseaux se présente sous deux types différents unis par toute une série de formes intermédiaires :

— un type lobulé, caractérisé par une lobulation interne à peu près complète, segmentant le parenchyme thymique en une série de lobules indépendants les uns des autres, séparés par

un stroma conjonctif interlobulaire où circulent les vaisseaux. Cette lobulation interne est rarement complète et il arrive fréquemment que des ponts parenchymateux constitués surtout par la substance médullaire unissent plusieurs lobules voisins. Quant à la lobulation externe, elle n'était visible sur aucun des thymus que nous avons examinés.

Ce type lobulé, plus ou moins parfait, s'observe en général chez les gros oiseaux de basse-cour, Gallinacés, Palmipèdes, Colombins. La lobulation est déjà moins nette chez le Pigeon que chez le Poulet ou le Canard ;

— *un type compact*, caractérisé par l'absence de lobulation à l'intérieur de chaque grain thymique, s'observe en particulier chez les petits Passereaux. Chaque grain thymique correspond à un lobe ou à un lobule, avec une substance corticale périphérique et une substance médullaire centrale. Aucun septum conjonctif ne pénètre à l'intérieur de la glande pour ébaucher une lobulation.

Dans l'ensemble, il apparaît que le thymus aviaire est moins divisé que le thymus des Mammifères ; peut-être faut-il trouver l'explication de ce fait dans son égrènement en chapelet et dans les faibles dimensions de chaque grain thymique, ce qui permet une irrigation vasculaire suffisante à partir de la périphérie. En confirmation de cette hypothèse, nous remarquerons que la lobulation devient de plus en plus nette à mesure que le volume de l'organe s'accroît : chez les Oiseaux de basse-cour en particulier, dont le thymus est très volumineux, la pénétration profonde des travées conjonctivo-vasculaires divise chaque grain thymique en une série de lobules juxtaposés.

Chaque lobule ou chaque grain thymique est constitué par une mince capsule conjonctive entourant deux substances d'aspect très différent :

— une *substance corticale*, périphérique et tout à fait comparable à la substance homonyme du thymus des Mammifères ;

— une *substance médullaire*, centrale et souvent très développée en étendue, la corticale ne formant qu'une mince croûte à la périphérie des lobules. Cette substance médullaire, plus claire que la corticale, se distingue, au premier coup d'œil, de la mé-

dullaire du thymus des Mammifères, par l'existence de deux groupes de formations :

— des *plages très claires et très étendues*, désignées habituellement sous le nom de *placards épithéliaux* ou de *cellules géantes* ;

— des *cavités kystiques* nombreuses et volumineuses, situées fréquemment au centre de ces placards épithéliaux et renfermant dans leur lumière un conglomérat d'éléments plus ou moins dégénérés, et de très nombreuses *cellules éosinophiles*.

Tels sont les éléments qui donnent, au premier abord, une allure tout à fait spéciale au thymus des Oiseaux.

ETUDE CYTOLOGIQUE DU THYMUS AVIAIRE.

Nous étudierons successivement du point de vue cytologique :

1° les cellules de souche conjonctive :

- cellules de la capsule et du stroma interlobaire ;
- cellules éosinophiles ;
- cellules myoïdes.

2° le réticulum thymique.

3° les formes évolutives du réticulum :

- corpuscules de HASSALL ;
- placards épithéliaux ;
- cavités kystiques ;
- pseudo-myoïdes concentriques.

4° les thymocytes.

1° LES ÉLÉMENTS DE SOUCHE CONJONCTIVE.

La capsule thymique n'offre aucune particularité intéressante chez les Oiseaux. Habituellement très mince, elle est constituée par plusieurs couches de fibrocytes à noyau fusiforme, renfermant des vaisseaux et envoyant, en nombre plus ou moins grand, des cloisons conjonctivo-vasculaires à l'intérieur de la glande.

Les cloisons interlobulaires et les septa intra-lobulaires sont extrêmement réduits dans le thymus des très petits Oiseaux. Chez le Paon, nous rappellerons que LEVIX a décrit la présence de cellules pigmentaires rameuses dans le stroma conjonctif du thymus.

Au système conjonctif intra-lobulaire, il faut rattacher l'existence d'un élément très particulier au thymus des Oiseaux: les *cellules éosinophiles*, dont l'abondance attire l'attention au premier abord. Ce sont des éléments volumineux, d'un diamètre variant entre 10 et 14 μ , mononucléaires ou polynucléaires, renfermant dans leur cytoplasme de gros grains colorables électivement par l'éosine, et tout à fait semblables aux myélocytes et aux polynucléaires éosinophiles de la moelle osseuse et du sang. Ces cellules se rencontrent de façon rare et discrète dans le thymus des Mammifères : le thymus aviaire en est littéralement farci. Les éosinophiles s'accumulent en grand nombre dans la substance médullaire des lobules, au niveau des placards épithéliaux et des formations hassalliennes, surtout dans les régions situées près des vaisseaux.

Leur cytoplasme présente des images actives de phagocytose, et leur agglomération semble déterminer l'apparition de *cavités kystiques* volumineuses dans les plasmodes épithéliaux et dans les corpuscules de HASSALL : la lumière de ces cavités renferme une masse irrégulière de noyaux en voie de dégénérescence, de grains chromatiques libres, et de véritables grappes d'éosinophiles dont le cytoplasme contient des produits phagocytés.

La structure même de ces cellules éosinophiles, leur apparition au voisinage des vaisseaux, leurs aptitudes phagocytaires plaident en faveur d'une origine mésenchymateuse et vasculaire. Tous les éosinophiles sont-ils d'origine exogène, ou bien certains sont-ils issus par division *in situ* des leucocytes immigrés ? La question reste difficile à résoudre ; notons seulement que nous n'avons jamais observé d'images de mitoses au niveau des éosinophiles dans les thymus aviaires.

Les *cellules myoïdes* sont assez peu fréquentes dans le thymus des Oiseaux. Nous réservons ce nom aux éléments allongés dont le cytoplasme renferme des fibrilles à striation transversale. Les gros éléments globuleux à noyau hyalin, et dont le cytoplasme présente des striations concentriques, représentent sans doute des formes de dégénérescence mono-cellulaire du réticulum et méritent le nom de *pseudo-myoïdes*, sous lequel ils seront étudiés.

Les vraies cellules myoïdes ont une forme très allongée, un cytoplasme souvent ramifié à ses extrémités et caractérisé par une double striation transversale et longitudinale, en rapport avec la présence de fibrilles musculaires identiques à celles qu'on rencontre dans le muscle strié.

L'origine de ces éléments reste très obscure ; découverts en 1888 par MAYER chez les Amphibiens, ils furent étudiés particulièrement par HAMMAR dans le thymus des Téléostéens, des Anoures et des Oiseaux ; par PENSA chez les Oiseaux et les Amphibiens ; par DUSTIN chez les Reptiles ; par TERNI chez les Sauropsidés.

Les cellules myoïdes ont été considérées par FLEISCH comme des cellules nerveuses ; par VER ECKE comme des cellules sécrétoires ; par MAYER comme des sarcolytes ; par AFFANASIEW comme des restes agglomérés d'hématies. Selon HAMMAR, elles dérivent de certains éléments épithéliaux du réticulum thymique : il s'agirait de vraies cellules myo-épithéliales. Cependant, les auteurs contemporains considèrent en grande majorité ces formations comme des éléments de souche conjonctive, mésenchymateuse. Selon WEISSENBERG, il s'agit de véritables éléments musculaires d'origine mésodermique, pénétrant tardivement dans le thymus. Selon PENSA, il s'agirait au contraire d'éléments provenant de la musculature des arcs branchiaux, inclus dans le thymus au cours du développement. DUSTIN admet qu'elles dérivent par métaplasie des cellules conjonctives périvasculaires ou interstitielles.

La signification physiologique des myoïdes n'est pas moins obscure que leur origine.

WEISSENBERG observe que leur nombre augmente chez les Oiseaux âgés. De même, TERNI signale que leur nombre et leurs dimensions augmentent considérablement après la castration testiculaire chez le Poulet : leur diamètre moyen, qui atteint rarement 20 μ chez l'animal jeune, peut dépasser 50 μ chez le chapon. Selon TERNI, les myoïdes reçoivent une très riche innervation par des filets nerveux ; de plus, elles contractent souvent des rapports de contiguité et d'adhérence avec de petites cellules sympathiques intra-lobulaires.

Toutes ces recherches n'ont éclairci de façon définitive ni l'origine, ni la physiologie des cellules myoïdes : il s'agit d'ailleurs d'éléments inconstants, assez rares dans le thymus aviaire, et l'on peut admettre que leur intérêt physiologique reste de second plan.

2° LE RÉTICULUM THYMIQUE.

Le réticulum du thymus aviaire n'offre dans sa morphologie aucune différence appréciable avec celui du thymus des Mam-

mifères. Il est composé de cellules à noyau ovalaire et de grandes dimensions, vésiculeux, pauvre en chromatine, et dont le cytoplasme étoilé s'anastomose par de multiples prolongements avec le cytoplasme des cellules réticulaires voisines. Les mailles du réseau renferment des thymocytes à noyau rond et foncé, très denses dans la substance corticale, beaucoup plus clairsemés dans la médullaire. Mais si le réticulum thymique des Oiseaux ne se distingue pas dans son aspect du réticulum thymique des Mammifères, il s'en sépare très nettement par les caractères de son évolution.

Le réticulum thymique des Mammifères évolue avec la plus grande régularité depuis une assise génératrice périphérique sous-capsulaire, jusqu'à la région centrale du lobule, où les cellules sénescents s'accumulent en corpuscules concentriques volumineux et pluri-cellulaires, en bulbe d'oignon : les corpuscules de HASSALL, qui représentent « la fosse commune » du réticulum.

Dans le thymus aviaire, l'évolution du réticulum est moins simple et moins régulière. Partant de l'assise génératrice sous-capsulaire, dans laquelle il est d'ailleurs exceptionnel de découvrir des mitoses, les éléments du réticulum cheminent à travers la corticale et parviennent dans la substance médullaire. A ce moment, l'évolution du réticulum donne naissance à un certain nombre de figures qui ne sont pas spéciales au thymus aviaire, mais dont l'abondance et la variété sont particulièrement caractéristiques. Ces figures évolutives peuvent se ramener à quatre types différents : les *corpuscules de Hassall*, les *placards épithéliaux*, les *cavités kystiques* et les *pseudo-myoïdes globuleux à striations concentriques*.

3° LES FORMES ÉVOLUTIVES DU RÉTICULUM THYMIQUE.

Les corpuscules de Hassall sont répartis dans toute l'étendue de la substance médullaire ; les uns sont en continuité directe avec le réticulum thymique, et se trouvent environnés de thymocytes ; les autres, plus nombreux, sont situés à l'intérieur des vastes placards épithéliaux particuliers aux thymus aviaires. Ces corpuscules présentent une très grande tendance à se liquéfier dans leur région centrale pour donner naissance à des kystes arrondis ou ovalaires, souvent à bordure ciliée, et dont les

dimensions restent assez restreintes. Il semble que l'afflux des cellules éosinophiles, qui envahissent en grand nombre les corpuscules de Hassall, favorise la formation de ces cavités kystiques. Les kystes hassalliens renferment en leur centre une masse de cytoplasme et de noyaux en voie de dégénérescence, phagocytés activement par de véritables grappes d'éosinophiles.

Les *placards épithéliaux* représentent un autre aspect évolutif du réticulum thymique. Nous avons dit que leur grand nombre et leurs dimensions très importantes caractérisaient le thymus des Oiseaux. Ces formations ont reçu des noms différents suivant les auteurs : placards épithélioïdes, plasmodes épithéliaux, cellules géantes, etc...

Elles se présentent sous l'aspect de plages claires, réparties sur toute l'étendue de la substance médullaire et de dimensions très variables : elles comprennent de douze à cent noyaux et parfois plus, unis par une masse cytoplasmique commune, dépourvue de limites intercellulaires. A la périphérie du plasmode, le cytoplasme se continue avec les prolongements cytoplasmiques étoilés des cellules du réticulum. Les noyaux du plasmode offrent deux aspects principaux :

— les uns sont de grands noyaux ovalaires, faiblement colorables, à chromatine dispersée, tout à fait identiques aux noyaux des cellules réticulaires ;

— les autres présentent des images indiscutables de dégénérescence nucléaire : aspects de caryorrhéxis et de caryolyse, très différents des pycnoses thymocytaires.

Les plasmodes épithéliaux ne représentent donc pas uniquement un stade involutif du réticulum thymique : une grande partie des éléments qui les composent sont en état d'activité et il n'est pas exceptionnel de rencontrer à leur niveau des images de mitose.

La masse cytoplasmique commune est homogène, renfermant parfois quelques débris cellulaires qui semblent le résidu d'un élément phagocyté. Les thymocytes ne pénètrent pas dans le placard épithélial : c'est à leur absence qu'est dû l'aspect très clair du plasmode, qu'on peut assimiler à une zone du réticulum thymique primitif respectée par la prolifération des thymocytes.

La destinée des noyaux qui composent le plasmode peut se manifester sous des modes très divers :

a) la dégénérescence nucléaire isolée, avec images de caryolyse ou de caryorrhéxis ;

b) la formation des corpuscules de Hassall, en général peu volumineux, au centre des placards ;

c) l'invasion du plasmode par des éosinophiles avec phagocytose des noyaux épithéliaux, mode d'involution extrêmement fréquent ;

d) cette invasion de phagocytes aboutit dans de nombreux cas à la formation de *cavités kystiques* irrégulières, parfois énormes et qui ajoutent à l'aspect caractéristique du thymus aviaire.

Les *cavités kystiques* produites par la fonte des plasmodes épithéliaux sous l'action des éosinophiles peuvent atteindre de très grandes dimensions ; leur lumière est limitée par une assise épithéliale, souvent infiltrée d'éosinophiles et qui peut être ciliée sur une partie de son étendue. Le kyste renferme habituellement une masse volumineuse, aux contours irréguliers, formée de noyaux épithéliaux hyperchromophiles, de grains chromatiques libres, de débris de corpuscules de Hassall dont on reconnaît encore l'allure concentrique, et littéralement bourrée de phagocytes éosinophiles.

La signification physiologique des placards épithéliaux ne paraît pas différente de celle des cavités kystiques et des corpuscules de Hassall qui peuvent y prendre naissance : dans tous ces cas, il s'agit de formes spéciales du réticulum thymique parvenu à un certain degré de son évolution.

Les *pseudo-myoïdes globuleux* à striation concentrique présentent encore un autre aspect de l'évolution réticulaire. Ce sont de très gros éléments arrondis, qu'on rencontre encore plus fréquemment dans le thymus des Reptiles et des Poissons.

L'origine de ces pseudo-myoïdes globuleux a été très discutée. Certains auteurs les considèrent comme de vraies cellules musculaires transformées et dégénérées dans le thymus. SAL-KIND les regarde comme des cellules conjonctives jeunes, qui sous l'influence des produits diastatiques de l'épithélium thymique, acquièrent une forme irritative spéciale, caractérisée par l'élaboration plus ou moins intense de fibrilles.

Enfin, la majorité des auteurs considère ces éléments comme des corpuscules de Hassall mono-cellulaires, comme des formes dégénératives du réticulum.

Un argument considérable en faveur de cette hypothèse est apporté par l'aspect du noyau de ces pseudo-myoïdes globuleux : ce noyau est très souvent clair, hyalin, comme s'il s'était produit des phénomènes de chromatolyse ; d'autre part, le cytoplasme est hyperacidophile. Il s'agit donc sans doute d'éléments sénescents, en voie de dégénérescence, très voisins des cellules tuméfiées à cytoplasme hyalin qu'on rencontre fréquemment au centre des formations hassalliennes. La striation est liée, non pas à la présence de fibrilles musculaires, mais à l'hydratation différente des zones concentriques du cytoplasma.

4° LES THYMOCYTES.

Les thymocytes du thymus des Oiseaux offrent les mêmes caractéristiques que dans le thymus des Mammifères : ce sont de petits éléments à noyau rond, très riche en chromatine, d'un diamètre de 6,5 à 7 μ environ, entouré d'une pellicule cytoplasmique très mince, presque invisible. Les thymocytes sont très denses dans la substance corticale où ils se multiplient activement par mitoses ; ils sont beaucoup plus clairsemés dans la médullaire, où les divisions cellulaires sont plus rares, et entourent, sans les pénétrer, de larges placards épithéliaux.

Les pycnoses de thymocytes sont rares dans les conditions physiologiques. Expérimentalement, l'inanition et les intoxications aiguës les font apparaître en grand nombre, comme dans le thymus des Mammifères.

Au total, le thymus des Oiseaux est surtout caractérisé, du point de vue cytologique, par la variété des formes évolutives du réticulum : alors que, chez les Mammifères, l'évolution réticulaire se poursuit en quelque sorte en sens unique, aboutissant constamment à la production des formations hassalliennes, la destinée des cellules réticulaires peut être très différente suivant les cas chez l'Oiseau :

— la formation de placards épithéliaux très vastes constitue un mode fréquent de cette évolution, qui se poursuit sous de nombreux aspects ;

— *phénomènes de dégénérescence monocellulaire avec caryolyse ou caryorrhéxis* ;

— *production de corpuscules de Hassall*, moins développés et moins nombreux que chez les Mammifères ;

— *formation de pseudo-myoïdes globuleux*, à striations concentriques dans leur cytoplasma ;

— *cavités kystiques* qui peuvent atteindre des dimensions considérables et sont constituées aux dépens des corpuscules de Hassall ou des plasmodes épithéliaux.

La production de ces cavités kystiques est liée en général à l'afflux de *cellules éosinophiles*, mononucléaires ou polynucléaires, dont l'abondance est encore un trait spécial des thymus aviaires.

E. — L'involution physiologique du thymus chez les Oiseaux.

Le problème de l'involution physiologique reste une des questions les plus discutées dans l'étude du thymus des Oiseaux, et les documents se montrent très contradictoires sur ce point.

FRIEDLEBEN (1858), WATNEY (1882), VERDUN (1898) admettent, sans preuves suffisantes, une involution assez rapide. SALKIND (1915) est tout à fait affirmatif : les oiseaux adultes et surtout les oiseaux âgés, dit-il, possèdent un thymus nettement réduit. La régression thymique, selon cet auteur, est un phénomène aussi général chez les Oiseaux que chez les Mammifères ; on note en particulier une diminution considérable des corpuscules de HASSALL et des autres formations épithéliales. Les phénomènes de substitution graisseuse s'observent surtout chez les Oiseaux domestiques ; chez les Oiseaux en liberté, soumis à des jeûnes périodiques, on observe plutôt la fragmentation du thymus en grains isolés dans un tissu conjonctif fibreux.

D'autres auteurs sont beaucoup moins affirmatifs : ECKER (1853) remarque la persistance normale du thymus chez une Cigogne de deux ans. THOMAS LEWIS (1905) signale que les changements dégénératifs qui caractérisent le thymus des Mammifères adultes sont très retardés chez l'Oiseau. En particulier, il n'y a pas de réduction du volume thymique à la puberté ; et l'organe est bien développé dans la grande majorité des oiseaux adultes, sans aucune altération visible.

HAMMAR (1905) chez la Poule, l'Oie, la Corneille, la Pie, le Moineau, le Bruant, le Pinson, n'observe aucune modification en rapport avec l'âge. Chez la Poule, où il a pu faire une étude systématique jusqu'à l'âge de 13 ans, aucune différence n'est perceptible entre la grosseur du thymus des jeunes et des vieux individus. SOLI (1909), chez la Poule, aboutit aux mêmes

conclusions : le thymus est un organe persistant et il base cette notion sur des statistiques allant jusqu'à l'âge de 14 mois, qui dépasse sensiblement l'âge de la maturité sexuelle.

Les recherches de LEVIN (1912) sont en accord avec celles des auteurs précédents ; chez le Serin jusqu'à l'âge de deux ans ; chez la Poule jusqu'à l'âge de 1 an ; chez le Canard jusqu'à 16 mois ; chez le Pigeon, jusqu'à six mois, le thymus reste absolument normal. Il semble donc que le début de l'involution physiologique, si celle-ci existe, doit être reporté au delà de la période de maturation sexuelle, contrairement à ce qui se passe chez les Mammifères.

Nous ne pouvons apporter que peu de documents nouveaux à l'appui de la question, et exclusivement dans le domaine anatomique.

Chez quatre Poules âgées de 4 à 8 ans, le thymus était parfaitement développé, et se présentait sous l'aspect de deux bandes d'un gris jaunâtre, aplaties dans le sens antéro-postérieur et s'étendant sur presque toute la hauteur de la région cervicale le long de la jugulaire. Il n'y avait aucune réduction apparente du volume du thymus par rapport à celui d'un sujet impubère ; l'organe avait conservé sa structure cordonale habituelle et ne s'était nullement fragmenté en grains thymiques isolés et réduits.

Il est à remarquer qu'il s'agissait là d'Oiseaux domestiques recevant une alimentation abondante et régulière, très différente du régime alterné de famine et de pléthore qui est le lot habituel des Oiseaux en liberté. On peut se demander, dans ces conditions, si l'involution thymique constatée par certains auteurs chez les Oiseaux sauvages, avec fragmentation de l'organe et substitution d'un tissu fibreux, ne représente pas en réalité un phénomène accidentel. Épuisé par le retour périodique des phases de sous-alimentation ou d'inanition complète, le thymus réagit plus faiblement aux périodes d'abondance et finit par s'atrophier définitivement.

L'involution physiologique du thymus aviaire reste donc un fait à prouver, et il est très possible que les auteurs qui admettent ce phénomène aient confondu en réalité une involution accidentelle, due à la famine, avec l'involution progressive en rapport avec l'âge.

F. — **Résumé.**

Le thymus des Oiseaux est caractérisé, du point de vue anatomique, par son étendue en hauteur le long de la région cervicale, soit sous la forme d'un ruban continu, soit sous la forme d'un chapelet de grains isolés.

Du point de vue histologique, on doit retenir la lobulation interne souvent imparfaite de la glande, aboutissant chez les petits Oiseaux à la création d'un *type compact*, avec une substance corticale périphérique et une médullaire centrale, privées de toute lobulation. La corticale est en général très mince, et la médullaire est plus développée en étendue que chez les Mammifères.

Du point de vue cytologique, le thymus aviaire s'individualise encore par deux caractères spéciaux :

— l'abondance des cellules éosinophiles, mononucléaires et polynucléaires, dont l'activité phagocytaire joue un rôle des plus importants dans l'évolution du réticulum ;

— la variété des formes évolutives du réticulum thymique, qui constitue dans la médullaire de *vastes plasmodes épithéliaux* très caractéristiques et qui aboutit à des formes dégénératives multiples : *corpuscules de Hassall*, dont le rôle est beaucoup plus effacé que chez les Mammifères ; *dégénérescences mono-cellulaires* à type de caryorrhéxis ou de caryolyse ; *cavités kystiques* parfois énormes, dont la lumière est bourrée de phagocytes éosinophiles ; *pseudo-myôides globuleux* à striations concentriques, qu'il est possible d'assimiler à des corpuscules de Hassall monocellulaires.

L'involution physiologique du thymus aviaire reste très discutable : elle paraît inexistante chez les Oiseaux de basse-cour ; chez les Oiseaux en liberté, il est probable que les auteurs qui ont décrit une involution physiologique ont confondu celle-ci avec l'involution accidentelle, souvent en rapport avec une alimentation insuffisante ou discontinuée.

CHAPITRE III

LE THYMUS DES TÉLÉOSTÉENS

A. — Anatomie

Découvert en 1847 par ROBIN, qui le compare aux organes électriques, le thymus des Poissons osseux a été étudié depuis le milieu du siècle dernier par un certain nombre d'auteurs : en particulier ECKER (1852), LEYDIG (1853), STANNIUS (1854), TROIS (1877), MAURER (1885), WIEDERSHEIM (1890), SHAFFER (1893), NUSSBAUM et PRYMAK (1904), PRYMAK (1902), HAMMAR (1908), SALKIND (1915), DEANESLY (1927), LAGABRIELLE (1938).

Le thymus se présente chez les Téléostéens comme la différenciation d'une portion de l'épithélium dorsal de la cavité branchiale : pair et symétrique, il reste pendant toute la vie de l'individu à son lieu d'origine et ne s'enfonce que rarement et peu profondément dans les tissus sous-jacents. C'est un organe superficiel et sessile, allongé au-dessus des branchies, dans l'angle postéro-supérieur de la chambre branchiale. On le découvre aisément en soulevant l'opercule ; il apparaît alors le plus souvent avec une coloration blanchâtre ou rosée, sous la forme d'un fuseau à grand axe longitudinal. Ses dimensions sont très variables selon les espèces, et dans une même espèce chez des individus de même taille.

L'innervation et la vascularisation du thymus chez les Poissons Osseux ont été étudiées par J. LAGABRIELLE. Les nerfs sont d'origine sympathique et dépendent du 4^e, du 5^e ou du 6^e ganglion sympathique ou de plusieurs d'entre eux suivant les espèces considérées.

La circulation thymique a une double origine : un rameau est issu de la racine correspondante de l'aorte, l'autre, du vaisseau efférent du qua-

trième arc branchial. Nerfs et vaisseaux pénètrent dans le thymus par la partie profonde de l'organe.

L'anatomie comparée fait apparaître quelques différences, suivant les espèces, dans la situation et la forme du thymus.

J.A. HAMMAR constate que, dans la plupart des cas, l'organe est fusiforme, allongé dans la direction crânio-caudale, et ne présente aucune trace de lobulation. Chez *Centrodonotus gunnelus*, il observe que le fuseau s'étend dans le sens dorso-ventral, perpendiculairement à la direction habituelle. Chez *Salmo Salar*, il note une trace de segmentation.

R. DEANESLY observe que le thymus des Cyprinidés est relativement plus petit que celui des Salmonidés. Enfin J. LAGABRIELLE note que la forme habituelle de l'organe est celle d'un fuseau ou d'une bandelette allongée ; parfois, il prend la forme d'un croissant (*Eupomotis gibbosus* L. ; *Merlangus pollachius* L. ; *Trutta irideus* Gibb), de deux branches coudées en angle droit (*Merluccius merluccius* L.). Une lobulation externe est nettement visible chez *Umbrina cirrhosa* Risso. Le thymus est beaucoup plus volumineux chez les Salmonidés que dans les autres familles ; il est relativement beaucoup plus petit chez les Trachinidés, les Sparidés et les Cyprinidés.

Nous avons étudié dans ce travail la structure histologique du thymus dans 25 espèces de Poissons Osseux : le détail de ces observations sera donné plus loin. Nous nous bornerons ici à apporter très brièvement une classification de ces thymus d'après leurs caractères anatomiques :

1° D'APRÈS LA DIRECTION DU GRAND AXE DE L'ORGANE :

Il est possible de distinguer :

-- des thymus à grand axe horizontal, cranio-caudal, occupant la paroi dorsale de la cavité branchiale.

Types :

— *Anguilla vulgaris* L.

— *Hemigrammus caudovittatus* Ahl.

— des thymus à grand axe incliné en haut et en avant, parfois presque vertical, disposés en général à l'angle postéro-supérieur de la cavité branchiale et descendant plus ou moins dans la paroi postérieure.

Types :

— *Barbus lateristriga* Duncker.

— *Cténobrycon Spirulus* Cuv. et Val.

2° D'APRÈS LA FORME GÉNÉRALE DE L'ORGANE :

— dans la grande majorité des espèces le thymus est massif, sans trace de lobulation externe ;

— dans quelques espèces, on observe une lobulation externe très nette, comme on la trouve dans le thymus des vertébrés supérieurs :

Type :

— *Lebistes réticulatus* Peters.

3° D'APRÈS LA SITUATION VIS-A-VIS DE L'ÉPITHÉLIUM BRANCHIAL :

— le thymus peut être externe, se continuant sans aucune démarcation avec l'épithélium branchial dont il représente un épaississement localisé ;

Types :

— *Hémigrammus ocellifer* Steindachner.

— *Mællinesia velifera* Reg.

— mais il y a des thymus internes, complètement détachés du plafond de la cavité branchiale, dont les sépare une couche plus ou moins large de tissu conjonctif ;

Types :

— *Xiphophorus helleri* Heckel.

— *Platypoecilus maculatus* Ghtr.

B. — Embryologie

L'embryologie du thymus des Téléostéens a été étudiée pour la première fois par MAUHER (1886) chez la Truite. L'organe apparaît du 48^e au 50^e jour après la fécondation ; il se manifeste d'abord par une prolifération localisée de l'épithélium branchial, qui donne naissance à trois épaississements épithéliaux dans la région dorsale des 2^e, 3^e et 4^e fentes branchiales. Au 60^e jour, les bourgeons thymiques s'unissent en une seule masse ; le thymus prend la forme d'un fuseau allongé et ne se sépare jamais de l'épithélium dont il provient. Ces données ont été confirmées en 1898 par VERDUN, en 1901 par NUSSBAUM et PRYMAK, en 1908 par HAMMAR.

SALKIND (1915) a étudié le développement du thymus chez *Maena jusculum*. Les premiers stades de l'embryogénèse lui ont échappé ; chez un embryon de 4 millimètres, le thymus apparaît déjà de structure complexe ; il renferme des cellules épithéliales et des thymocytes. L'auteur pense que les « thymocytes naissent aux dépens des éléments conjonctifs qui pénètrent dans le thymus », car il n'existe aucun signe d'immigration lymphocytaire, et, d'autre part, on ne trouve pas d'éléments ayant un aspect intermédiaire entre celui offert par les cellules du réticulum et celui des petites cellules thymiques. Les thymocytes se multiplient activement, et au stade de 12 à 15 millimètres, l'organe a acquis un aspect identique à celui qu'il conserve chez l'adulte.

R. DEANESLY (1927), chez *Salmo Fario*, observe que le thymus apparaît sous la forme d'un épaissement de l'épithélium, au dessus des 1^{er}, 2^e et 3^e arcs branchiaux, à la limite de l'ectoderme et de l'endoderme. Puis, la différenciation se produit presque aussitôt dans l'ectoderme situé entre les bourgeons primitifs. Les tissus conjonctif et vasculaire commencent à pénétrer dans le thymus juste avant l'éclosion, mais cette immigration n'est réellement active qu'une semaine plus tard. Il ne se produit jamais une invasion de lymphocytes assez importante pour expliquer la formation des thymocytes : il faut donc admettre qu'il s'agit là d'éléments d'origine épithéliale, issus par divisions répétées des cellules de l'épithélium thymique. Chez *Salmo Fario*, l'organe atteint des dimensions considérables au moment de l'éclosion et croît jusqu'à l'âge de deux ans.

J. LAGABRIELLE (1938) étudie l'embryologie du thymus chez *Trutta irideus Gibb*. Le thymus, dans cette espèce, provient de l'union de trois épaissements primitifs de l'épithélium dorsal des 2^e, 3^e et 4^e fentes branchiales.

Ce processus est rapide : au moment de l'éclosion, l'organe est déjà bien différencié et saillant dans la cavité branchiale. Vers le huitième jour après l'éclosion, il y a pénétration dans le thymus de tractus vasculo-conjonctifs. Entre deux et trois mois, l'organe ressemble au thymus de l'adulte, à cette différence près que les petites cellules thymiques sont uniformément réparties : on ne peut donc dire qu'il y a une substance corticale et une substance médullaire. A ce stade, les cinèses sont nombreuses, aussi bien parmi les cellules du réticulum que dans les thymocytes, mais les phénomènes de dégénérescence commencent déjà à se manifester.

Selon l'auteur, il existe de très bonne heure une infiltration des thymocytes dans le tissu conjonctif sous-jacent : l'émigration débiterait dès le 20^e jour après l'éclosion.

Cette émigration a déjà été signalée par NUSSBAUM et PRYMAK (1901) à un stade avancé de l'évolution du thymus, et jouerait alors un rôle important dans l'involution thymique.

Nous avons étudié l'histogénèse du thymus sur une série de dix-neuf embryons et alevins de *Salmo fario L.*, entre le 30^{me} jour de l'incubation et le 4^{me} jour après l'éclosion.

Les pièces étaient fixées dans le liquide de Kleinenberg ou dans le liquide de Flemming ; colorées par le carmin boracique ou par l'hématoxyline au fer-éosine.

Ces embryons peuvent se partager en trois groupes :

— dans un *premier groupe*, du 30^{me} au 46^{me} jour de l'incubation, aucune ébauche thymique n'est visible dans la région branchio-céphalique ;

— dans un *second groupe*, du 52^{me} jour de l'incubation au

3^{me} jour avant l'éclosion, le thymus apparaît. de la 2^{me} à la 4^{me} poche branchiale, sous la forme d'un épaississement continu de la paroi dorsale de la chambre branchiale. Au fort grossissement, l'ébauche thymique, uniquement épithéliale, est formée par plusieurs couches de cellules à gros noyau arrondi, vésiculeux, pauvre en chromatine. Les mitoses sont extrêmement nombreuses dans cet épithélium : dans une coupe transversale d'embryon, au 55^{me} jour de l'incubation, sur 22 noyaux, 6 présentent des images de division ;

— le *troisième groupe* comprend des embryons des deux derniers jours de l'incubation, et des alevins qui viennent d'éclore, âgés de un à quatre jours ; à ce dernier stade, le thymus se présente à l'angle supéro-interne de la cavité branchiale sous la forme d'un bourrelet semi-lunaire, dont le bord convexe, inféro-externe, adhère intimement à l'épithélium branchial. La distinction apparaît très nettement entre la corticale, très mince, située au contact de l'épithélium branchial, et la médullaire qui occupe la partie interne. Au fort grossissement, la corticale se montre constituée par 5 à 6 couches de thymocytes dont quelques-uns en mitose. Dans la médullaire, on ne trouve que les gros noyaux clairs et vésiculeux des cellules épithéliales : en particulier, on ne trouve pas de cellules muqueuses ni de kystes.

En coupe longitudinale, sur un alevin qui vient d'éclore, le thymus apparaît sous l'aspect d'une bande épaisse au-dessus des 2^{me}, 3^{me} et 4^{me} poches branchiales. Cette bande présente une succession de renflements et d'étranglements qui semblent un reliquat de la fusion des bourgeons branchiaux primitifs, et que HAMMAR a retrouvé jusqu'à l'âge adulte dans le thymus d'une espèce voisine (*Salmo Salar*).

Chez un alevin d'*Alosa alosa* L., frais éclos (fixation : liquide de Kleinenberg ; coloration : carmin boracique), le thymus se présente sous un aspect sensiblement identique au précédent. Sur une coupe transversale, la corticale, très mince, est formée de 4 à 5 couches de thymocytes, appliquées étroitement contre l'épithélium du plafond de la cavité branchiale. La médullaire occupe la région interne : elle est composée de 6 à 7 couches de grosses cellules réticulaires à noyau clair, présentant de nombreuses images de mitoses.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons observé dans le tissu conjonctif lâche périthymique une migration lymphocytaire qui puisse apporter la preuve de l'origine exogène, mésenchymateuse, des petites cellules thymiques.

Il résulte de ces travaux que l'organogénèse du thymus des Téléostéens apparaît comme un phénomène très simple : il s'agit de l'épaississement progressif d'une portion dorsale de l'épithélium branchial. Aucune migration ne vient compliquer ce phénomène et l'organe reste chez l'adulte symétrique, sessile et superficiel. L'histogénèse thymique soulève plus de difficultés : comme pour toute la série des Vertébrés, la discussion reste ouverte entre les auteurs qui considèrent les thymocytes, d'une part, comme des lymphocytes immigrés ou des cellules « d'origine conjonctive » (HAMMAR, SALKIND) ; d'autre part, comme des éléments d'origine épithéliale (DEANESLY), issus des cellules du réticulum à la suite d'une série de mitoses diminutives (*mitoses élassotiques* de DUSTIN). Nos observations personnelles, sans permettre de trancher définitivement le problème, nous inclinent plutôt à considérer les thymocytes comme des éléments nés sur place, en l'absence de toute immigration conjonctive.

C. — Physiologie

Nous possédons fort peu de données sur la physiologie du thymus chez les Poissons Osseux. Trois faits seulement méritent d'être signalés :

1° Le manque de nourriture ne produit aucune modification notable dans le Thymus des Téléostéens (SALKIND, DEANESLY) alors que l'inanition produit une atrophie rapide de l'organe, avec signes histologiques d'invololution, chez les Mammifères et les Oiseaux.

2° L'épithélium externe et le réticulum thymique sont dépourvus de propriétés phagocytaires vis-à-vis des particules de colorants injectés dans l'organisme ou en suspension dans le milieu ambiant (carmin d'indigo, bleu de méthylène).

3° La thymectomie complète, pratiquée par SALKIND chez le Juscle (*Maena jusculum*), a provoqué une mort rapide précédée d'une perte de poids importante.

D. — Histologie

Nous avons étudié la structure histologique du Thymus dans 25 espèces de Poissons Osseux. La grande majorité de ces espèces est constituée par des Poissons exotiques, récemment accli-

matés en Europe, et dont l'observation microscopique, en ce qui concerne le thymus tout au moins, n'avait jamais encore été entreprise.

Voici la désignation des individus étudiés (le nom des espèces exotiques est donné d'après LADIGES, 1936) :

Fam. : *Anabantidae* :

- *Betta splendens* Regan.
- *Macropodus opercularis* L.

Anguillidae :

- *Anguilla vulgaris* L.

Characinidae :

- *Pristella riddlei* Meek.
- *Hemigrammus caudivittatus* Ahl.
- *Hemigrammus ocellifer* Steindachner.
- *Cténobrycon spirulus* Cuv. et Val.

Ciprinodontidae :

- *Lebistes reticulatus* Peters.
- *Xiphophorus helleri* Heckel.
- *Pseudoxiphophorus bimaculatus* Heckel.
- *Moellinesia velifera* Reg.
- *Platypoecilus maculatus* Ghtr.
- *Platypoecilus variatus* Ghtr.

Cyprinidae :

- *Barbus oligolepis* Blkr.
- *Barbus terio* H. B.
- *Barbus lateristriga* Duncker.
- *Brachydanio rerio* H. B.
- *Brachydanio albolineatus* Blyth.
- *Danio malabaricus* Jerdon.
- *Barbus fluviatilis* Agass.
- *Cyprinus carpio* L.
- *Phoxinus phoxinus* Agass.

Clupeidae :

- *Alosa vulgaris* Cuv. et Val.

Cichlidae :

- *Ptérophyllum scalare* C. et V.

Salmonidae :

- *Salmo fario* L.

Dans la plupart des cas, la région céphalo-branchiale a été fixée dans le liquide de Bouin-Hollande. Le thymus était reconnu sur des coupes transversales, perpendiculaires à l'axe longitudinal du corps, et coloré par le procédé de DOMINICI (bleu de toluidine érythrosine-orange G.), par l'hémalun de Mayer-érythrosine-orange G, et par l'hématoxyline picriquée de Masson.

Nous donnerons ci-dessous le protocole de nos observations histologiques dans une quinzaine d'espèces exotiques dont le thymus n'avait jamais été étudié.

BARBUS OLIGOLEPIS BLKR.

La taille moyenne d'un adulte de cette espèce est de 5 centimètres.

Chez un individu de 39 millimètres, le thymus apparaît à l'angle supéro-interne de la chambre branchiale, sous la forme d'un demi-cercle dont la face plane répond à l'épithélium branchial et la face arrondie au tissu conjonctif lâche qui entoure les branchies.

L'organe est superficiel, au contact même de l'épithélium branchial externe et ne présente aucune trace de lobulation externe ou interne. La substance corticale, très dense et très large, occupe la région inféro-externe ; la médullaire occupe la partie supéro-interne.

Au fort grossissement, nous étudierons, de dedans en dehors :

- le tissu conjonctif péri-thymique ;
- la substance médullaire ;
- la substance corticale ;
- l'épithélium branchial externe ;

A) *Un tissu conjonctif très lâche, peu vascularisé, entoure le thymus. Il est formé par des cellules graisseuses et par quelques rares fibrocytes à noyau dense et fusiforme, qui se disposent au contact du thymus en une assise très mince, formant en quelque sorte la capsule thymique. Cette capsule et le tissu lâche qui l'entoure renferment quelques rares lymphocytes migrants.*

B) *Au-delà de l'assise conjonctive formant capsule s'étend la substance médullaire où l'on reconnaît des éléments d'aspect très varié.*

— Certaines cellules ont un noyau ovalaire de grandes dimensions, pâle, vésiculeux, pauvre en chromatine. Ce sont des éléments du réticulum thymique. En certains points, quatre à cinq noyaux se groupent pour constituer une plage plus claire, représentant un petit placard épithélial respecté par l'invasion des thymocytes.

— Les thymocytes sont très clairsemés dans la médullaire. Ils se présentent avec un petit noyau rond, d'un diamètre de $5\ \mu$ environ, avec une chromatine très dense. On n'observe à leur niveau aucune image de pycnose.

— Il existe plusieurs corpuscules de Hassall pauci-cellulaires, formés de un à quatre noyaux plus ou moins vidés de leur substance chromatique. En quelques points, certains éléments volumineux, à noyau et cytoplasme hyalins, présentent à la périphérie une striation concentrique qui leur donne l'apparence des cellules pseudo-myoïdes. Dans d'autres éléments, le noyau se contracte, devient irrégulier et excentrique, tandis que le cytoplasme présente des images de dégénérescence vacuolaire ou muqueuse. Corpuscules de Hassall, pseudo-myoïdes, cellules vacuolaires et muqueuses représentent des aspects dégénératifs particuliers du réticulum. Un autre de ces aspects dégénératifs est représenté par un kyste ovalaire et volumineux, bordé par un épithélium constitué par une assise unique de grosses cellules cubiques à noyau arrondi et à cytoplasme très clair ; dans sa lumière, ce kyste renferme un congglomérat irrégulier de cellules à noyau pycnotique et de grains chromatiques libres.

— La vascularisation de la substance médullaire est abondante : elle est assurée par de petits vaisseaux et par des capillaires à lumière large et bourrée d'hématies.

C) La *substance corticale* se poursuit sans démarcation nette avec la médullaire ; son apparence est beaucoup plus uniforme et les éléments y sont moins variés.

Les thymocytes sont denses, très serrés les uns contre les autres et présentent assez fréquemment des images de cinèse. Le réticulum est beaucoup moins visible que dans la médullaire en raison de la densité accrue des thymocytes ; on ne voit pas de figures de division dans les cellules réticulaires. Les capillaires sont peu nombreux.

D) Dans la zone externe de l'organe, on trouve deux ou trois assises de cellules conjonctives fusiformes, avec de petits vaisseaux, qui se continuent avec les fibrocytes de la capsule et constituent une mince interposition conjonctive entre la corticale thymique et l'épithélium branchial externe. Ce dernier présente, au niveau du thymus, la même structure que dans les régions avoisinantes de la chambre branchiale. C'est un épithélium cubique comprenant deux variétés d'éléments : des cellules à mucus et des cellules de soutien. Quelques rares éléments, en dehors de la zone thymique, renferment des grains de pigment.

Chez *Barbus oligolépis* Blkr., le thymus, tout en gardant ses connexions intimes avec l'épithélium branchial, tend donc à s'en détacher pour gagner la profondeur : une mince interposition de tissu conjonctif entre l'épithélium branchial et la corticale thymique représente l'ébauche de ce mouvement de migration.

XIPHOPHORUS HELLERI HECKEL.

La taille moyenne d'un adulte de cette espèce est de 4 centimètres chez le mâle et de 8 à 10 centimètres chez la femelle. Nous avons étudié deux individus : un mâle de 31 millimètres, une femelle de 35 millimètres.

Chez l'individu de 31 millimètres, le thymus, sur une coupe transversale antérieure, pratiquée entre les 2^{me} et 3^{me} fentes branchiales, se présente sous la forme d'un quadrilatère à grand axe horizontal, couché sur le plafond de la cavité branchiale et tendant à descendre légèrement sur le bord externe de cette cavité. Il est séparé de l'épithélium branchial par une mince lame de tissu conjonctif. Dans sa région moyenne et postérieure, le thymus est séparé en deux lobes par un muscle ovalaire, à grand axe vertical : un lobe interne, volumineux, et un lobe externe beaucoup plus grêle.

La corticale forme deux zones arrondies, complètement entourées par la médullaire ; l'une, à la partie interne, et l'autre, à la partie externe du thymus.

Au fort grossissement, le tissu conjonctif périthymique, très lâche, renferme quelques mélanocytes à grains cytoplasmiques serrés, surtout abondants autour des vaisseaux et des capil-

lares. Au voisinage du thymus, le tissu conjonctif se condense pour figurer une véritable capsule, assez mince, et qui entoure complètement l'organe en le séparant de l'épithélium branchial. La capsule envoie çà et là des expansions fibreuses à l'intérieur de la glande ; ces travées conjonctives ne déterminent aucune apparence de lobulation externe ou interne.

La substance corticale et la substance médullaire ne présentent aucun aspect particulier. Notons seulement que les images de dégénérescence épithéliale sont discrètes : on rencontre quelques rares formations hassalliennes pauci-cellulaires, quelques cellules isolées en voie de dégénérescence, mais pas de kystes.

Entre le thymus et l'épithélium branchial, on rencontre une ou deux couches de cellules conjonctives fusiformes et denses qui représentent la capsule ; puis une zone de tissu conjonctif lâche avec quelques mélanocytes ; et enfin plusieurs couches de fibrocytes fusiformes et denses, avec quelques capillaires, qui viennent doubler l'épithélium branchial. Ce renforcement conjonctif de l'épithélium branchial ne s'observe pas en dehors de la zone thymique.

MOELLINESIA VELIFERA REG.

La taille moyenne d'un adulte de cette espèce est de 10 centimètres.

Chez un individu de 24 millimètres, le thymus apparaît en coupe transversale, à sa partie moyenne, sous la forme d'un triangle équilatéral très volumineux, dont la base correspond au plafond de la chambre branchiale. Le bord interne s'appuie sur la face antéro-latérale du rachis ; le bord externe répond aux muscles puissants de la région dorsale des branchies. Séparé latéralement des muscles et du rachis par un tissu conjonctif lâche, le thymus adhère intimement à l'épithélium branchial externe ; il a donc conservé absolument sa situation primitive et ne possède aucune tendance à s'enfoncer dans la profondeur des tissus. La corticale occupe la partie inférieure du triangle, immédiatement au-dessus de l'épithélium branchial.

Etude cytologique. — Le tissu conjonctif périthymique est très lâche et pauvre en éléments cellulaires. Il présente à peine une légère condensation au contact du thymus ; on y rencontre

quelques lymphocytes migrants, mais pas de cellules pigmentaires qui sont pourtant très fréquentes dans le voisinage.

La médullaire renferme quelques thymocytes en voie de division ou de pycnose ; on y rencontre surtout de nombreux éléments épithéliaux en voie de dégénérescence mono-cellulaire, vacuolaire ou muqueuse. Il n'y a pas de corpuscules de Hassall ni de kystes d'involution. La corticale apparaît relativement mince : elle renferme des thymocytes serrés qui se multiplient activement, et des cellules réticulaires en continuité directe avec l'assise épithéliale externe du plafond de la cavité branchiale.

HEMIGRAMMUS OCELLIFER STEINDACHNER.

La taille moyenne de l'adulte est de 4 centimètres. Sur un individu de 35 millimètres, le thymus prend, en coupe transversale, l'aspect d'un demi-cercle dont le bord plan répond au plafond de la cavité branchiale et se continue avec l'épithélium branchial. La corticale occupe la région interne de la glande.

Etude cytologique. — Le thymus baigne dans une atmosphère conjonctive très lâche, avec des cellules grasses, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des cellules pigmentaires autour des vaisseaux. La capsule thymique proprement dite est formée par une condensation très mince du tissu conjonctif, qui s'arrête de chaque côté de la glande au point où celle-ci rejoint l'épithélium branchial. La corticale, très dense, présente quelques mitoses de thymocytes. Dans la médullaire, les aspects de dégénérescence épithéliale sont extrêmement rares : en particulier, on n'observe pas de cavités kystiques ni de formations hassalliennes. Les vaisseaux sont peu visibles à l'intérieur du thymus. L'épithélium branchial externe se continue directement avec les cellules du réticulum.

DANIO MALABARICUS JERDON.

La taille moyenne de l'adulte est de 7 centimètres. Chez un individu de 28 millimètres, le grand axe du thymus est presque vertical, perpendiculaire à l'axe longitudinal du corps. La glande apparaît en coupe transversale, au niveau du plafond de la cavité branchiale, sous la forme d'un triangle très allongé, dont la base adhère intimement à l'épithélium dorsal de la cavité. La

médullaire occupe la zone inféro-externe de l'organe. Au faible grossissement, on aperçoit déjà plusieurs kystes volumineux disséminés sur toute la surface du thymus.

Etude cytologique. — Les cavités kystiques sont vides de tout contenu et entourées d'un épithélium simple, formé de grosses cellules cubiques à cytoplasme très clair. On trouve, de plus, en certains points de la médullaire, de grosses cellules claires, en voie de dégénérescence.

BABBUS LATERISTRIGA DUNCKER.

La taille moyenne de l'adulte est de 15 centimètres. L'individu que nous avons examiné mesurait 22 millimètres. Le grand axe du thymus est presque vertical, perpendiculaire à l'axe longitudinal du corps. Sur une coupe transversale, la glande prend la forme d'une corne d'abondance, d'un triangle très allongé à pointe dorsale, dont la base s'épanouit sur le plafond de la chambre branchiale.

Le thymus adhère intimement à l'épithélium branchial sans interposition de tissu conjonctif ; cet épithélium se compose de cellules cubiques, avec de temps en temps une grosse cellule à mucus.

Très dense, presque homogène, le parenchyme thymique comprend cependant une région un peu moins serrée, à peine plus claire, assimilable à la médullaire, et qui occupe la partie interne. On observe quelques cavités kystiques dont l'une, très volumineuse, renferme des débris cytoplasmiques et nucléaires. En outre, il y a de grosses cellules en dégénérescence vacuolaire ou muqueuse et quelques corpuscules de Hassall pauci-cellulaires. Une très fine capsule conjonctive entoure le thymus jusqu'au point où il se continue avec l'épithélium branchial. Le tissu conjonctif environnant reste très pauvre en cellules, et ne contient pas de leucocytes migrants.

HEMIGRAMMUS CAUDOVITTATUS AHL.

La taille moyenne de l'adulte varie entre 6 et 8 centimètres. L'individu examiné mesurait 25 millimètres. Le thymus présente un grand axe horizontal, parallèle à l'axe longitudinal du corps. Sur une coupe transversale, il offre l'aspect d'un ovoïde

adhérent à l'épithélium du bord supéro-interne de la cavité branchiale. La corticale, très étendue, occupe la région externe, au contact de l'épithélium branchial. Une mince capsule entoure la glande. Les thymocytes, très denses dans la corticale, s'y divisent activement. Dans la médullaire, se trouvent de grosses cellules claires, en voie de dégénérescence.

PTEROPHYLLUM SCALARE C. ET V.

L'adulte atteint 25 centimètres de hauteur. Chez un individu de 23 millimètres, le thymus apparaît sur une coupe transversale sous la forme d'une bande assez mince, partant du plafond de la cavité branchiale et descendant très bas sur sa paroi interne. La glande adhère intimement à l'épithélium branchial. La surface est perforée par de nombreuses cavités kystiques arrondies, limitées par un épithélium cubique à cellules très claires, du type muqueux. La corticale paraît peu distincte de la médullaire ; elle occupe la zone externe, immédiatement au-dessus de l'épithélium branchial. La vascularisation est importante ; les capillaires sont nombreux et volumineux. Le thymus baigne dans une atmosphère conjonctive très lâche, dépourvue de leucocytes migrants.

LEBISTES RETICULATUS PETERS (*Girardinus guppyi* Gunther).

La femelle atteint 3 à 4 centimètres ; le mâle, 5 millimètres seulement. Chez une femelle adulte de 35 millimètres, le thymus naît en arrière sous la forme d'un bourrelet de l'épithélium dorsal des branchies ; mais il s'en détache très vite pour s'enfoncer dans le tissu conjonctif lâche péribranchial. A ce niveau, la glande, toujours peu volumineuse, présente des contours compliqués, polycycliques, témoignant d'une ébauche de lobulation. La corticale et la médullaire sont de coloration très voisine : la corticale occupe la région dorsale, la médullaire la région ventrale du thymus.

Le tissu conjonctif se condense fortement au contact du thymus, formant une capsule qui entoure complètement l'organe et envoie des expansions profondes, riches en fibres, à l'intérieur du parenchyme. La corticale et la médullaire ne présentent pas de particularités ; nous noterons seulement la rareté

des mitoses et l'absence de pycnoses dans les thymocytes, l'absence de formations kystiques et de corps de Hassall, la rareté des formes de dégénérescence mono-cellulaires.

L'épithélium branchial présente dans la zone thymique sa structure habituelle, avec des cellules à mucus très nombreuses séparées par des cellules de soutien.

Dans l'ensemble, l'organe paraît peu actif, en voie d'involution.

PRISTELLA RIDDLEI MEEK.

La taille moyenne de l'adulte dans cette espèce est mal définie (5 à 8 centimètres ?). Nous avons examiné le thymus d'un individu de 30 millimètres. La glande se présente en coupe transversale sous la forme d'un nodule ovalaire, d'assez faibles dimensions, suspendu au bord supéro-interne de la chambre branchiale. La corticale, assez difficile à distinguer de la médullaire, occupe la moitié inféro-interne.

A l'examen cytologique, on reconnaît de dedans en dehors :

— le tissu conjonctif lâche périthymique ;

— la capsule, très nettement constituée ;

— le thymus proprement dit, avec des éléments très denses.

Il faut signaler la rareté des formes de dégénérescence épithéliales, l'absence des corpuscules de Hassall et de cavités kystiques ;

— enfin, plusieurs couches d'un tissu conjonctif très dense, séparant le parenchyme thymique de l'épithélium branchial.

CTENOBRYCON SPIRULUS CUV. et VAL.

La taille normale d'un adulte est de 8 centimètres. Chez un individu de 42 millimètres, le thymus apparaît sur une coupe transversale sous la forme d'un triangle très allongé, à grand axe vertical, avec l'aspect d'une corne d'abondance renversée sur le plafond de la cavité branchiale et qui adhère intimement à l'épithélium de la cavité par son bord inférieur. La corticale, très difficile à distinguer de la médullaire, occupe la région interne.

Dans sa partie moyenne, le triangle thymique est déformé par un énorme kyste ovoïde qui fait saillie à la surface de l'or-

gane. La lumière de cette cavité est optiquement vide ; sa paroi est formée par une assise de très grosses cellules à cytoplasme clair, d'apparence muqueuse. Un autre kyste, moins volumineux et de contours plus irréguliers, situé au-dessous du premier, renferme dans sa lumière un conglomerat d'hématies, de polynucléaires, de noyaux pycnotiques et de grains chromatiques libres. On note en plus, çà et là, quelques grosses cellules épithéliales, en voie de dégénérescence mono-cellulaire.

MACROPODUS OPERCULARIS L.

L'adulte atteint 7 à 8 centimètres. L'individu examiné mesurait 54 millimètres. Le thymus, très éloigné du plafond de la cavité branchiale, apparaît en coupe transversale sous la forme d'un fuseau très allongé, à grand axe vertical, dont la corticale occupe la partie supéro-externe.

Il existe une très mince enveloppe conjonctive à la périphérie de la glande. Les thymocytes sont très denses dans la corticale et s'y multiplient activement. Au pôle inférieur du fuseau, on observe, dans la médullaire, de très gros éléments arrondis, à cytoplasme clair, à noyau hyalin. Il existe également quelques corpuscules de Hassall pauci-cellulaires. Les capillaires sont nombreux dans la médullaire et bourrés d'hématies. Au total, le caractère le plus frappant de ce thymus est constitué par son éloignement du plafond de la cavité branchiale.

BRACHYDANTIO RERIO H. B.

L'adulte atteint 4 centimètres environ. Chez un individu de 32 millimètres, le thymus, vu en coupe transversale, est divisé dans le sens longitudinal par un muscle en deux lobes :

— un lobe interne, très volumineux, dont la corticale occupe le segment inféro-interne ;

— un lobe externe, moins étendu que le précédent, aussi bien dans le sens longitudinal que dans le sens transversal, et dont la corticale occupe la partie externe.

Très éloigné de l'épithélium branchial à sa partie postérieure, le thymus s'en rapproche peu à peu dans ses segments moyen et antérieur ; mais il en reste toujours séparé par une couche de tissu conjonctif lâche.

La corticale est dense, avec des thymocytes très serrés ; la médullaire présente des éléments beaucoup plus clairsemés ; elle est creusée par des kystes volumineux, de contours irréguliers. Dans le tissu conjonctif périthymique, on rencontre de nombreux leucocytes migrants.

PLATYPÆCILUS MACULATUS GÜTR.

La taille moyenne de l'adulte est de 3 centimètres chez le mâle, 5 à 6 centimètres chez la femelle. Deux individus ont été examinés : l'un mesurait 29 millimètres, l'autre 32 millimètres. Nous n'avons aucune précision sur leur sexe.

Chez l'individu de 29 millimètres, sur une coupe transversale passant par la région moyenne de l'organe, le thymus est divisé en deux lobes par un muscle fusiforme à grand axe vertical :

— un lobe interne, volumineux, dont la corticale occupe la région inféro-interne ;

— un lobe externe, réduit, dont la corticale occupe la zone externe.

Le thymus reste séparé du plafond de la cavité branchiale par une large bande d'un tissu conjonctif lâche. On note une cavité kystique dans le lobe interne. Les images de dégénérescence épithéliale sont très rares.

*
**

En résumant ces observations, il nous est possible de donner une description d'ensemble, au point de vue histologique, du thymus des Téléostéens.

ANATOMIE MICROSCOPIQUE.

La forme générale du thymus est très variable selon les espèces. En coupe transversale, l'organe apparaît tantôt comme une lame plus ou moins aplatie, triangulaire ou rectangulaire, coiffant le plafond de la cavité branchiale (type : *Xiphophorus helleri* Heckel), tantôt avec une forme arrondie, globuleuse et massive (type : *Barbus oligolepis* Blkr.). Parfois, les contours sont polycycliques, avec une ébauche de lobulation (*Girardinus guppyi*).

Un caractère très général est constitué par l'absence de la structure habituelle du lobule thymique des Vertébrés Supérieurs : substance corticale plus dense à la périphérie, substance médullaire plus claire à la partie centrale. Dans le thymus des Poissons Osseux, il existe cependant, dans la plupart des cas, deux substances distinctes :

— une substance foncée sur les coupes, renfermant des éléments très denses, et assimilable à la corticale du thymus des Vertébrés Supérieurs ;

— une substance plus claire, présentant souvent des cellules volumineuses en voie de dégénérescence ou des images kystiques, assimilables à la médullaire.

Mais la différence de teintes entre ces deux substances se révèle souvent bien moins marquée que dans le thymus des Mammifères et des Oiseaux ; d'autre part, leur situation respective varie beaucoup selon les espèces.

Chez *Barbus oligolépis* Blkr., la corticale se trouve en situation inféro-externe, ventrale, tapissant le plafond de la chambre branchiale ; les deux substances sont séparées par une ligne inclinée de 45° environ sur l'axe vertical. Chez *Platycephalus maculatus* Gktr., la corticale est externe, les deux substances étant séparées par une ligne parallèle à l'axe vertical du corps. La corticale est dorsale et supéro-interne chez *Anguilla vulgaris* L.

Chez *Xiphophorus helleri* Heckel, elle forme au centre du thymus des zones arrondies, complètement entourées de médullaire. Enfin, dans d'autres espèces, le thymus reste absolument homogène : aucune distinction n'est possible entre la corticale et la médullaire.

ETUDE CYTOLOGIQUE. — La structure intime du thymus chez les Poissons Osseux apparaît très simple. On peut le considérer avec M^{me} LAGABRIELLE, comme « une couche épithéliale ayant proliféré en épaisseur et dont les éléments, interposés entre la vitrée et l'assise la plus superficielle, ont été dissociés par la multiplication des petites cellules thymiques en formant ainsi une véritable trame cellulaire. L'assise superficielle comme la vitrée sont, de part et d'autre, en continuité avec les mêmes constituants de l'épithélium de la cavité branchiale ».

Nous avons résumé dans le tableau suivant les éléments constitutifs du thymus des Téléostéens, dont nous allons entreprendre l'étude détaillée :

A. — TISSU CONJONCTIVO-VASCULAIRE.

- tissu conjonctif lâche péri-thymique ;
- capsule conjonctive ;
- travées fibreuses intra-thymiques ;
- vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
- cellules graisseuses ;
- cellules pigmentaires ;
- polynucléaires migrants.

B. — EPITHÉLIUM BRANCHIAL EXTERNE.

- cellules muqueuses ;
- cellules protectrices de revêtement.

C. — RÉTICULUM ÉPITHÉLIAL INTERNE.

- cellules réticulaires étoilées ;
- placards épithéliaux ;
- formes de dégénérescence épithéliale :
 - corpuscules de Hassall pauci-cellulaires ;
 - kystes épithéliaux ;
 - cellules à cytoplasme vacuolaire ;
 - cellules en dégénérescence muqueuse ;
 - cellules pseudo-myoïdes.

D. — PETITES CELLULES THYMIQUES.

A. — LE TISSU CONJONCTIVO-VASCULAIRE. — SALKIND se refuse à admettre l'existence d'une capsule thymique bien différenciée chez les Téléostéens. Nous avons noté cependant, dans un grand nombre d'espèces, une condensation manifeste autour du thymus de l'atmosphère conjonctive assez lâche qui entoure l'épithélium de la cavité branchiale. Ce tissu conjonctif présente fréquemment de petits éléments migrants identiques aux lymphocytes et aux thymocytes. La grande majorité des auteurs identifient ces divers éléments, et considèrent le thymus des Poissons Osseux comme un centre lymphopoïétique. Chez les Sélaciens, BEARD (1901) regarde même le thymus comme la source de tous les leucocytes. Pour notre part, nous avons observé souvent que les lymphocytes migrants manquent complètement dans l'atmosphère conjonctive périthymique ; lorsqu'on en trouve, ils

sont parfois distribués de façon presque uniforme dans les tissus péri-branchiaux, sans marquer d'élection pour les alentours du thymus.

La capsule thymique se poursuit fréquemment à l'intérieur de la glande par des travées fibreuses, plus ou moins développées selon les espèces, et qui déterminent parfois une ébauche de lobulation. Les vaisseaux sont nombreux, aussi bien dans les environs de la capsule que dans la capsule elle-même ; les substances corticale et médullaire, surtout cette dernière, en sont abondamment pourvues.

La structure du tissu conjonctivo-vasculaire ne présente rien de particulier : on y trouve des fibrocytes à noyau fusiforme, des cellules graisseuses, et dans certaines espèces des mélanocytes à cytoplasme rameux et bourré de granulations pigmentaires.

B. — L'ÉPITHÉLIUM BRANCHIAL EXTERNE. — Il comprend deux types principaux d'éléments, que SALKIND a bien étudiés :

— des cellules polyédriques de revêtement, dont la face externe se hérisse de bâtonnets ou se recouvre d'une cuticule protectrice épaisse, homogène et acidophile ;

— des cellules globuleuses à noyau foncé et contracté, dont le cytoplasme très clair donne les réactions du mucus.

A côté de ces deux variétés principales, SALKIND décrit des cellules à grains neutrophiles et sidérophiles, à noyau vésiculeux ; ces éléments, assez rares, ne se rencontrent que dans la région thymique de l'épithélium branchial, alors que les deux autres types cellulaires se trouvent répartis à peu près également sur toute l'étendue de la cavité branchiale. Les deux premiers types décrits par SALKIND sont d'observation facile dans le thymus des Poissons Osseux ; le troisième nous paraît d'une individualisation plus douteuse et nous n'avons pas réussi à le mettre en évidence d'une manière indiscutable.

C. — LE RÉTICULUM ÉPITHÉLIAL INTERNE. — Schématiquement, il s'étend depuis l'assise superficielle externe, qui forme le revêtement de la chambre branchiale, jusqu'à la membrane vitrée, qui sépare l'épithélium du tissu conjonctif sous-jacent et constitue la limitante interne du thymus ; entre ces deux frontières, le réticulum est formé par plusieurs couches de cellules

à cytoplasme étoilé, unies entre elles par des prolongements et se fixant en dehors sur l'assise épithéliale externe, en dedans sur la vitrée. Dans un certain nombre d'espèces, nous avons vu que le thymus s'enfonce dans la profondeur des tissus ; une couche conjonctive vient alors s'interposer entre l'assise épithéliale externe et les éléments du réticulum.

Les *cellules réticulaires* ont sensiblement le même aspect dans toute la série des Vertébrés : noyau ovalaire et vésiculeux, pauvre en chromatine ; cytoplasme étoilé anastomosé par ses prolongements avec les éléments voisins, renfermant une véritable poussière de très fines mitochondries et parfois des corps étrangers phagocytés (SALKIND).

Le réticulum, même lorsqu'il appartient à des individus très jeunes, ne présente pas habituellement de processus mitotiques.

Les *placards épithéliaux* qui s'observent inconstamment dans la substance médullaire, apparaissent sur les coupes sous la forme de plages très pâles : ils sont formés par un certain nombre de noyaux ovalaires et vésiculeux, unis par un cytoplasme commun qui se continue au-delà avec le réticulum thymique.

Il s'agit en quelque sorte de cellules géantes et multinucléées, assimilables à des zones épithéliales qui n'auraient pas été envahies et dissociées par les thymocytes. Ces formations sont voisines de celles qu'on rencontre, avec une fréquence beaucoup plus grande, chez les Oiseaux ; elles s'en distinguent par leurs dimensions exigües et surtout par l'absence habituelle de signes de dégénérescence ; il est exceptionnel de trouver, au niveau des placards, des noyaux dégénérés, des corpuscules de Hassall ou des cavités kystiques.

Les *corpuscules de Hassall* sont rares et peu développés chez les Poissons Osseux : de nombreux auteurs ont même nié leur existence (LEYDIG, STANNIUS, DEANESLY). Il serait plus juste d'admettre que les formations hassalliennes typiques, volumineuses, stratifiées, en bulbe d'oignon, qui existent chez les Vertébrés Supérieurs, ne se rencontrent qu'exceptionnellement dans le thymus des Téléostéens. En règle, on observe des formations pauci-cellulaires, de dimensions réduites. Il est beaucoup plus fréquent de rencontrer des cellules épithéliales à noyau foncé

et rétracté présentant une *dégénérescence vacuolaire* ou *muqueuse* de leur cytoplasme.

Des *cellules pseudo-myoïdes*, présentant des stries concentriques de leur cytoplasme autour d'un noyau central souvent vidé de toute substance chromatique, peuvent également s'observer.

Les *cavités kystiques* se rencontrent dans la médullaire des thymus appartenant à des individus jeunes ou âgés. Leurs dimensions peuvent être considérables : limitées par des cellules cubiques d'aspect muqueux, elles renferment souvent un conglomérat d'éléments en voie de dégénérescence avec des noyaux pycnotiques et des grains de chromatine libres, et parfois aussi des éosinophiles.

D. — LES THYMOCYTES. — Les mailles du réticulum thymique renferment de nombreux éléments de très petites dimensions avec un noyau rond très foncé, riche en chromatine et un cytoplasme presque invisible, réduit à une mince bande périphérique. Morphologiquement identiques aux lymphocytes, ces éléments ont donné lieu aux mêmes discussions dans toute la série des Vertébrés : il s'agit de lymphocytes immigrés selon WIEDERSHEIM, HAMMAR, MAXIMOV et SALKIND, tandis que BÉARD, NUSSBAUM et PRYMAK, DEANESLY, pensent qu'il s'agit de cellules épithéliales dérivant de l'épithélium branchial primitif.

Les thymocytes sont denses dans la corticale, plus clairsemés dans la médullaire. Les mitoses, très rares chez les sujets âgés, s'observent souvent dans le cortex, mais également dans la médullaire. Les phénomènes pycnotiques sont exceptionnels dans les conditions physiologiques et se rencontrent uniquement dans la médullaire.

E. — EVOLUTION GÉNÉRALE DES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU THYMUS. — La situation superficielle du thymus, ses rapports avec la cavité branchiale, expliquent que l'évolution des éléments constitutifs de l'organe se fasse avec des modalités tout à fait particulières chez les Poissons Osseux.

Le réticulum thymique représente un épaissement localisé de l'épithélium branchial. Il devrait donc conserver l'évolution habituelle des épithéliums de revêtement : la couche pro-

fonde servant d'assise génératrice, les cellules sont repoussées progressivement vers la surface et s'éliminent par desquamation.

Il est certain que cette évolution s'est conservée dans le réticulum thymique des Téléostéens ; mais elle a été compliquée par l'apparition de nouveaux phénomènes : la dégénérescence intra-thymique des éléments réticulaires, avant que ceux-ci n'aient atteint la surface desquamante, sous forme de cellules à cytoplasme vacuolaire ou muqueux, de pseudo-myoïdes, de corpuscules de Hassall pauci-cellulaires et de cavités kystiques.

Les corpuscules de Hassall volumineux des Vertébrés Supérieurs représentent les centres d'involution d'un réticulum thymique qui, ayant perdu toute connexion extérieure et privé de surface desquamante, évolue dans un sens opposé à celui des épithéliums ordinaires, de la surface vers la profondeur. On peut donc à juste titre rapprocher de ce phénomène la formation des globes cornés dans les cancers épithéliaux : ceux-ci déterminant une prolifération anarchique et indéfinie de cellules de l'épithélium dans toutes les directions, seuls les éléments de surface peuvent desquamer, et les éléments les plus profonds involuent dans des formations concentriques analogues aux corpuscules de Hassall.

L'évolution du thymus dans la série des Vertébrés permettrait donc de décrire trois stades successifs dans la destinée des éléments du réticulum :

— au premier stade, dans un réticulum peu développé en profondeur au-dessus du plafond de la cavité branchiale, les cellules peuvent évoluer normalement de la profondeur vers la surface et aucun phénomène dégénératif n'apparaît dans ce trajet.

Chez les Poissons Osseux, ce stade se trouve représenté dans le thymus des jeunes alevins et dans les pôles antérieur et postérieur, souvent très effilés, du thymus des individus adultes : à ce niveau, le réticulum est encore très mince.

— au second stade, le réticulum s'est épaissi et la progression des cellules a perdu sa régularité primitive. A côté d'une évolution normale de la profondeur vers la surface, on voit apparaître, chemin faisant, des phénomènes de dégénérescence

dans des cellules isolées et de petits centres d'involution : corpuscules de Hassall pauci-cellulaires et cavités kystiques.

C'est à ce stade que correspond, dans l'immense majorité des cas, le thymus des Téléostéens.

— au troisième stade, le réticulum a perdu toute connexion extérieure. Le sens de l'évolution épithéliale s'est inversé ; la progression se fait de dehors en dedans et détermine un mouvement concentrique qui aboutit à de volumineux centres d'involution : ce sont les corpuscules de Hassall typiques, en bulbe d'oignon, dont l'expression la plus parfaite se trouve chez les Mammifères.

L'évolution et la destinée des thymocytes a donné lieu à des opinions très contradictoires. La plupart des auteurs admettent que ces éléments émigrent dans le conjonctif sous-jacent et deviennent des lymphocytes du sang circulant ou des tissus mésenchymateux (PRYMAK, SALKIND, DEANESLY, LAGABRIELLE, etc...). Par contre, si l'on applique aux Poissons Osseux la théorie de DUSTIN, on doit considérer que les thymocytes sont destinés à être détruits sur place par pycnose. Enfin, il n'est pas impossible de supposer qu'il s'agisse là d'éléments permanents, destinés à sécréter une hormone thymique. Les recherches expérimentales, particulièrement décevantes chez les Téléostéens, n'ont apporté aucun argument décisif en faveur de l'une ou de l'autre de ces opinions. Nous noterons seulement deux faits :

1° La présence de lymphocytes dans le tissu conjonctif lâche qui environne le thymus est inconstante ; quand on en rencontre, leur nombre est souvent restreint. De plus, rien ne permet d'affirmer de façon absolue qu'il s'agisse de thymocytes émigrés.

2° Les phénomènes pycnotiques sont très rares chez les Téléostéens dans les conditions physiologiques.

Expérimentalement il en serait de même : SALKIND a montré que les thymocytes des Poissons Osseux n'étaient pas modifiés sensiblement par l'inanition, alors que dans les mêmes conditions, chez les autres Vertébrés, les pycnoses sont nombreuses. Il est donc peu probable que la destruction nucléaire soit le mécanisme habituel du fonctionnement thymique chez les Téléostéens.

E. — L'involution thymique

L'involution physiologique du thymus chez les Poissons Osseux est admise par STANNIUS, WIEDERSHEIM, SALKIND. MAURER signale de façon générale que le thymus atteint son plus grand développement chez les Poissons n'ayant réalisé que la moitié de leur croissance ; c'est ainsi que le thymus présente son développement maximum chez une Truite de 12 à 15 centimètres et disparaît presque complètement chez les individus qui dépassent 25 centimètres. HAMMAR note que l'involution du thymus chez les Téléostéens est tout à fait comparable à celle qu'on observe chez les Vertébrés Supérieurs, et qu'elle commence au moment de l'apparition des cellules sexuelles mûres. Selon R. DEANESLY, l'involution thymique est presque complète chez une Truite de 18 mois, mais il n'y a pas de rapport évident entre l'involution et la maturité sexuelle. Cette opinion sur l'involution du thymus des Poissons n'est pas partagée par tous les auteurs. C'est ainsi que SCHAFFER (1893) constate, chez *Lophius piscatorius* D., que le thymus grossit en même temps que l'individu s'accroît. Chez *Corvina umbra*, selon PRYMAK, le thymus continue à croître pendant toute l'existence.

Les recherches de J. LAGABRIELLE (1938) donnent une explication à ces divergences, en montrant que l'involution thymique est un phénomène très variable suivant les espèces. Dans certaines espèces (*Merlangus Vulgaris* Bonap.) l'involution physiologique est certaine, et se manifeste en général vers le moment de la maturité sexuelle. Dans d'autres espèces, l'involution n'est pas perceptible, même chez les individus âgés, et la croissance du thymus semble continue (*Sparus centrodontus* Delaroche).

Nous avons étudié l'évolution anatomique du thymus avec l'âge dans deux espèces de Téléostéens : chez *Anguilla vulgaris* L. et chez *Phoxinus Lævis*. Dans les deux cas, l'involution thymique paraît manifeste avec l'âge. Chez *Anguilla vulgaris* L. le thymus était très développé chez quatre individus jeunes de 13 cm. 5 ; 17 centimètres ; 19 centimètres ; 23 centimètres (la taille moyenne de l'adulte est de 40 à 90 centimètres). Au contraire chez des individus âgés mesurant respectivement 58 centimètres et 72 centimètres, le thymus est manifestement réduit.

Nous avons également observé l'état du thymus sur une vingtaine de Vairons (*Phoxinus Lævis*), de tailles très variables. Dans l'ensemble, les dimensions maxima du thymus sont atteintes chez des sujets de 3,5 à 5 centimètres, l'adulte mesurant 7 à 9 centimètres en moyenne.

Les phénomènes histologiques de l'involution thymique demeurent très discutés. Nous étudierons successivement les mo-

difications des thymocytes et les modifications du réticulum thymique.

1° MODIFICATIONS DES THYMOCYTES AU COURS DE L'INVOLUTION THYMIQUE.

Le seul phénomène admis par tous les auteurs au cours de l'involution physiologique du thymus chez les Téléostéens consiste en la diminution du nombre des thymocytes. Trois mécanismes peuvent être invoqués pour expliquer la disparition progressive de ces éléments :

a) *La diminution du nombre des mitoses*, signalée par HAMMAR, DEANESLY, J. LAGABRIELLE, nous paraît le phénomène essentiel. Les mitoses de thymocytes sont extrêmement fréquentes chez l'alevin et dans la première partie de l'existence ; elles diminuent jusqu'à devenir très rares chez l'adulte, mais elles ne disparaissent jamais complètement.

b) *La destruction locale des thymocytes par pycnose* ne joue dans l'involution physiologique qu'un rôle très effacé. Les pycnoses sont très rares dans le thymus des Poissons, aussi bien dans les conditions physiologiques que dans les conditions pathologiques ; et ce mode de destruction n'intervient certainement pas comme « *primum movens* » de la raréfaction thymocytaire. Notre opinion sur ce point se rencontre avec celle de SALKIND : selon cet auteur, les pycnoses en masse de thymocytes ne se voient jamais, même expérimentalement, et l'involution thymique se réalise progressivement sous forme d'une substitution scléreuse ou grasseuse, après diminution graduelle des thymocytes et des cellules du réticulum.

c) *L'émigration massive des thymocytes* dans les tissus environnants, est admise par un grand nombre d'auteurs : NUSSBAUM et PRYMAK, PRYMAK, HAMMAR, DEANESLY, LAGABRIELLE. Cette opinion pose comme axiome l'identité absolue entre les thymocytes et les lymphocytes migrants du tissu conjonctif. Nous devons reconnaître que, même autour des thymus en voie d'involution très prononcée, la densité des lymphocytes migrants dans l'atmosphère conjonctive périthymique était extrêmement faible. L'émigration des thymocytes nous paraît un phénomène tout à fait discutable, et la diminution progressive du nombre

des mitoses nous semble suffisante pour expliquer la raréfaction thymocytaire au cours de l'involution physiologique.

2° MODIFICATIONS DES CELLULES DU RÉTICULUM.

Le réticulum thymique subit au cours de l'involution une régression parallèle à celle des thymocytes, mais cette régression reste beaucoup moins visible.

La disparition complète des mitoses dans les cellules du réticulum paraît difficile à mettre en évidence, en raison de la rareté de ces phénomènes de division, même chez un individu très jeune : les mitoses de cellules réticulaires, très visibles et fréquentes chez l'embryon, deviennent exceptionnelles après l'éclosion.

La destinée des formes dégénératives du réticulum, au cours de l'involution thymique, a donné lieu à de sérieuses controverses. PRYMAK considère que l'apparition des corpuscules de Hassal est un symptôme d'involution thymique ; HAMMAR insiste sur la formation de cavités kystiques au cours de l'involution. Les recherches de SALKIND l'ont conduit à une opinion diamétralement opposée : les formes de dégénérescence, telles que les corpuscules de Hassal pauci-cellulaires, les cellules géantes, les kystes et les pseudo-myoïdes concentriques, seraient beaucoup plus fréquents chez les jeunes Poissons que chez les individus âgés. Nos recherches sont en complet accord avec les conclusions de SALKIND : les cavités kystiques en particulier, dont certaines peuvent atteindre de très grandes dimensions, se rencontrent surtout chez les jeunes individus. Les cellules en voie de dégénérescence muqueuse ou vacuolaire, les formations hassalliennes, les pseudo-myoïdes, sont extrêmement rares dans les thymus en voie d'involution, dont l'apparence microscopique est très peu variée. Il semble donc que le phénomène primordial de l'involution thymique soit constitué au niveau du réticulum par un ralentissement de l'évolution de celui-ci ; ce ralentissement se manifeste aussi bien par la disparition des divisions cellulaires que par la diminution des formes de dégénérescence épithéliale.

*

**

Il est possible que, chez certaines espèces de Poissons Osseux, le thymus échappe à l'involution physiologique de l'âge, com-

me l'ont observé plusieurs auteurs. Dans les espèces que nous avons eu l'occasion d'étudier, l'involution thymique se manifeste aussi bien dans le domaine anatomique que dans le domaine histologique :

— dans le domaine anatomique, elle se traduit par une décroissance du volume de la glande, qui atteint ses plus grandes dimensions chez des individus arrivés à peu près à la moitié de leur taille définitive ;

— dans le domaine histologique, l'involution se traduit essentiellement par une diminution du nombre des thymocytes, en rapport avec l'abaissement de la fréquence des mitoses, et par un ralentissement progressif de l'évolution du réticulum.

DEUXIÈME PARTIE

**ACTION DE LA NUTRITION ET DES SUBSTANCES
STIMULANTES ET INHIBITRICES
DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF SUR
LE THYMUS DES RONGEURS**

CHAPITRE I

ACTION DE L'INANITION, DE LA SURALIMENTATION AZOTÉE ET DES EXTRAITS DE THYMUS ADMINISTRÉS PAR VOIE PARENTÉRALE

Les relations étroites qui unissent le thymus au régime alimentaire ont attiré depuis longtemps l'attention des expérimentateurs.

Nos recherches personnelles comportent trois groupes d'expériences :

A) *Action de l'inanition aiguë, complète, sur le thymus du Rat albinos ;*

B) *Action de la suralimentation azotée sur le thymus du Rat albinos (alimentation carnée exclusive) ;*

C) *Action des extraits thymiques en injections sous-cutanées et intra-péritonéales et des implantations répétées de fragments thymiques sur le thymus du Rat, du Cobaye et du Lapin.*

A. — Action de l'inanition aiguë sur le thymus

En 1858, FRIEDLEBEN notait déjà que le jeûne produit chez le chien une atrophie du thymus. VER ECKE (1898) étudia les effets de l'inanition sur le thymus de la grenouille : il observe que l'organe peut perdre rapidement les trois-quarts de son volume et que les corpuscules de HASSALL disparaissent complètement. L'involution du jeûne, reconnaît l'auteur, n'est pas définitive et lorsqu'on réalimente l'animal, le thymus reprend sa forme primitive.

GHKA (1901), chez le Lapin, observe que le jeûne aigu produit une atrophie du thymus. A l'examen histologique, il note une abondance extrême de mononucléaires et de polynucléaires granuleux, surtout éosinophiles. Les corpuscules de HASSALL sont peu nombreux et peu volumineux ; ils sont presque tous monocellulaires et ne dépassent pas 10 à 20 μ de diamètre.

HAMMAR (1905) chez la Grenouille et le Lapin, observe que l'inanition produit une raréfaction des thymocytes de la corticale, qui émigrent dans les lymphatiques et dans les veines ; la glande prend un aspect épithélial et les figures de mitoses diminuent. Ultérieurement, des phénomènes de dégénérescence se manifestent dans les cellules du réticulum ; les cellules myoïdes participent à ces modifications régressives. Enfin, les corpuscules de HASSALL subissent une transformation kystique et disparaissent.

RUDBERG (1907) combinant les effets du jeûne avec ceux des rayons X, montre qu'on peut obtenir, dans ces conditions, une involution thymique avec une dose moins forte de radiations.

Les recherches de JONSSON (1909) sont particulièrement détaillées et complètes. Chez le lapin âgé de six semaines, cet auteur étudie l'action du jeûne incomplet chronique et du jeûne complet aigu, en donnant l'eau à discrétion dans les deux cas. Quatre semaines de jeûne chronique peuvent réduire le thymus au $1/30^e$ de son poids normal ; plus importante encore que la baisse du poids total est la baisse de la valeur du parenchyme, calculée d'après la teneur relative du thymus en tissu de soutien : après 31 jours de jeûne, le parenchyme thymique est réduit au $1/300^e$ de sa valeur chez les animaux de contrôle.

Le jeûne aigu a une action encore plus brutale : le poids de l'organe est réduit au $1/4$ de sa valeur après 9 jours d'inanition complète.

La réduction du thymus porte surtout sur la substance corticale, dont les thymocytes émigrent à travers les voies lymphatiques et veineuses de la substance médullaire. Le parenchyme prend bientôt un aspect épithélial. Enfin, dans les stades tardifs, on observe une dégénérescence des cellules du réticulum. Les mitoses diminuent de nombre, sans disparaître complètement. Les corpuscules de HASSALL diminuent également de nombre.

Si l'on réalimente l'animal, il se produit une régénération rapide, déjà appréciable après deux jours, et complète au bout de trois semaines ; les corpuscules de HASSALL manquent dans les premiers stades de la régénération et n'apparaissent guère qu'au bout de deux semaines.

L'étude des effets de l'inanition sur le thymus a été entreprise également par JOLLY et LÉVIN (1911-1912).

Un résumé de ces recherches se trouve dans la thèse de LÉVIN (1912). Chez les Oiseaux (Pigeon, Poulet, Canard) et les Mammifères (Cobaye), cet auteur constate une involution rapide et considérable du thymus sous l'action du manque de nourriture. Dans le jeûne aigu complet, l'abaissement du poids du thymus peut atteindre 70 %, alors que l'abaissement du poids total du corps ne dépasse pas 30 %. Le jeûne incomplet permet d'atteindre des diminutions de poids encore plus fortes, dépassant 90 % du poids initial.

Histologiquement, il s'agit d'une involution véritable, caractérisée par une diminution ou une disparition de la substance corticale. Les phénomènes de nécrose et de phagocytose des thymocytes sont peu importants, ce qui permet de penser qu'une partie des thymocytes quitte le thymus par émigration et rentre dans la circulation sanguine et lymphatique. On note

des phénomènes de dégénérescence nucléaire dans les cellules du réticulum et des modifications considérables dans les corpuscules de HASSALL : ceux-ci deviennent volumineux, kystiques et sont envahis par des leucocytes polynucléaires. Il se forme de grands kystes d'involution, en continuité directe avec le réticulum épithélial, qui englobent un grand nombre de corpuscules de HASSALL : ce phénomène est particulièrement net chez le Cobaye. Chez les Oiseaux, il se forme des cellules géantes plurinucléées, des plasmodes épithéliaux qui entourent les corpuscules de HASSALL.

A un degré plus accentué, le lobule thymique, privé de ses thymocytes, est réduit à sa charpente réticulaire ; les corpuscules de HASSALL disparaissent à cette phase ultime.

L'involution causée par le jeûne n'est pas définitive, et la corticale est à peu près reconstituée après quinze jours de renutrition. JOLLY et LÉVIN, en conclusion de ces recherches, considèrent le thymus comme un tissu de réserve.

SALKIND (1915) a étendu ses recherches sur l'inanition à toute la série des Vertébrés. Chez le Chien et le Rat, le manque de nourriture produit une atrophie de l'organe et son involution histologique : la corticale est réduite à une mince écorce périphérique dans les lobules et le thymus prend un aspect « délymphoïdisé ». On trouve encore quelques mitoses dans la zone externe, mais les images de phagocytose réticulaire et de pycnose de thymocytes sont extrêmement fréquentes. Les corpuscules de HASSALL sont d'abord plus nombreux, mais ils sont bientôt creusés de cavités kystiques, puis envahis et détruits par les éosinophiles. Les vaisseaux sont très nombreux, surtout dans la partie centrale des lobules.

Ces phénomènes sont précoces. Douze heures après l'arrêt de l'alimentation, chez un jeune Rat, on voit déjà de nombreux thymocytes en pycnose au centre des follicules thymiques. D'autre part, la reconstitution du thymus après le jeûne est assez lente ; après deux jours de jeûne, il faut au moins une semaine de bonne nourriture pour rétablir l'aspect normal du thymus.

Chez le Poulet, l'inanition se traduit également dès la douzième heure par des pycnoses de thymocytes : ceux-ci disparaissent progressivement tandis que les cellules du réticulum phagocytent les débris cellulaires. En même temps, les corps de HASSALL et les plasmodes épithéliaux se multiplient et des cavités kystiques se forment à leurs dépens. Chez les Reptiles, le jeûne produit des phénomènes de même ordre : la multiplication des éosinophiles et des cellules myoïdes est particulièrement nette. Enfin, chez les Poissons, la glande résiste à l'inanition et ne présente aucune différence notable avec le thymus des témoins, qui reçoivent une alimentation normale.

DUSTIN (1922) a étudié les effets de l'inanition chez le Chat nouveau-né. Il observe une atrophie de l'organe et une disparition de la distinction entre la corticale et la médullaire, qui conduit à l'homogénéisation du lobule thymique. Dès le premier jour du jeûne, les pycnoses apparaissent ; elles sont très abondantes le second jour ; le troisième jour, de nombreuses

lacunes de désintégration se produisent dans la corticale, dues à des pycnoses en îlots. La taille des thymocytes décroît rapidement. On observe des phénomènes de macrophagie qui éliminent ultérieurement les débris cellulaires. Aucun phénomène d'émigration ne peut être constaté au cours de ce processus.

L'involution du thymus chez l'Homme sous l'effet du jeûne a été étudié par HART (1912) et par STEFKO (1923). Ce dernier auteur constate, outre une réduction rapide de l'organe, dont le poids est de trois à cinq fois inférieur au poids normal, une diminution brusque et frappante des corpuscules de HASSALL, avec une prépondérance des éléments lymphoïdes sur les éléments épithéliaux.

Enfin, tout récemment, SELYE (1936) et LEBLOND (1939) ont montré que le jeûne produit une atrophie rapide et considérable du thymus chez la Souris, déterminant à lui seul l'apparition de la « réaction d'alarme » de l'organisme ; syndrome non spécifique, dont l'un des phénomènes caractéristiques est une destruction précoce et intense des thymocytes : les zones de pycnose se propagent de la périphérie vers le centre du lobule, réalisant l'aspect classique de l'*inversion thymique*.

De ces travaux expérimentaux, il résulte que presque tous les auteurs sont d'accord sur trois points :

- dans le domaine de l'anatomie macroscopique, l'inanition produit une diminution considérable du poids du thymus en valeur absolue et relative à la diminution du poids total du corps ;
- dans le domaine microscopique, le fait essentiel de cette involution est constitué par la raréfaction des petites cellules thymiques ;
- cette involution anatomique et histologique est réversible, et sous l'influence d'une réalimentation suffisamment prolongée, le thymus peut reprendre ses dimensions et sa structure primitives.

D'autres questions restent très discutées. Les corpuscules de Hassall diminuent ou disparaissent dans le thymus des animaux inanitiés selon VER EECHE, GHKA, JONSON, STEFKO ; leur nombre et leurs dimensions augmentent au contraire selon JOLLY, LEVIN, SALKIND. Il est probable que cette différence dans les résultats vient du moment auquel le thymus est soumis à l'examen ; LEVIN et SALKIND en particulier ont montré que l'involution des formations hassalliennes passe par deux phases :

- une première phase d'hypertrophie et de multiplication ;
- une seconde phase, où la formation de kystes et la phagocytose par les éosinophiles provoque leur disparition rapide.

Une seconde question qui reste en suspens est le mécanisme de la disparition des thymocytes. Tous les auteurs ont constaté les phénomènes de pycnose, mais HAMMAR, JONSON et LEVIN pensent que cette destruction nucléaire ne joue qu'un rôle secondaire : le phénomène le plus important dans la disparition des thymocytes serait leur émigration par la voie veineuse et lymphatique. En face de cette opinion, DUSTIN soutient que l'émigration des thymocytes est inexistante et que leur diminution est due uniquement à leur destruction locale par pycnose.

Il reste donc, dans l'étude des effets du jeûne sur le thymus, un certain nombre de problèmes encore mal éclaircis et que nous nous sommes efforcé de résoudre.

EXPÉRIENCE I. — Douze Rats blancs des deux sexes, âgés d'un mois et demi au début de l'expérience, ont été soumis à une inanition complète (l'eau étant donnée à discrétion). Les témoins, de même âge et de poids initial très voisin, recevaient une alimentation mixte : pain, pommes de terre, carottes, lait. Un Rat inanitié a été sacrifié après 24 heures, puis quatre autres animaux après 2, 3, 4, 5 jours de jeûne. Trois Rats sont morts spontanément du 5^{me} au 6^{me} jour : deux d'entre eux ont été en grande partie dévorés par les survivants, rendant ceux-ci inutilisables pour l'interprétation de cette expérience.

Chez les animaux inanitiés, nous avons observé une diminution importante dans le poids du thymus, comme en témoigne le tableau suivant :

| N° | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | POIDS INITIAL DU CORPS | POIDS TERMI- NAL DU CORPS | POIDS DU THYMUS |
|----|---|---------------------------|------------------------------|--------------------|
| 1 | Témoin | 68 grs | 74 grs | 0 gr. 16 |
| 2 | id. | 61 grs | 65 grs | 0 gr. 19 |
| 3 | id. | 70 grs | 72 grs | 0 gr. 15 |
| 4 | tué ap. 24 heures | 66 grs | 61 grs | 0 gr. 14 |
| 5 | tué après 2 jours | 66 grs | 58 grs | 0 gr. 10 |
| 6 | tué après 3 jours | 72 grs | 55 grs | 0 gr. 07 |
| 7 | tué après 4 jours | 63 grs | 50 grs | 0 gr. 08 |
| 8 | tué après 5 jours | 67 grs | 47 grs | 0 gr. 05 |
| 9 | mort du 5 ^e au 6 ^e j. | 68 grs | 44 grs | 0 gr. 05 |

Si l'on prend le Rat n° 9, chez qui les résultats du jeûne sont plus marqués que partout ailleurs, on voit que la chute totale de poids du corps a été de 35 % environ.

La chute de poids du thymus, calculée d'après la moyenne du poids de l'organe chez les trois témoins, a été de 67 % environ. Enfin le poids relatif du thymus, qui était de $1/425^{\text{me}}$ du poids du corps chez le témoin N° 1, tombe à $1/940^{\text{me}}$ chez le Rat N° 8 et à $1/880^{\text{me}}$ chez le Rat N° 9.

La diminution pondérale du thymus est donc, en règle générale, beaucoup plus importante que la chute pondérale du corps au cours de l'inanition complète.

RECHERCHES HISTOLOGIQUES.

Le thymus des Rats témoins présentait la structure normale chez des animaux impubères : lobules larges à contours réguliers, tissu conjonctif interlobulaire réduit, nombreuses mitoses de thymocytes dans la corticale, formations hassalliennes assez peu nombreuses et de faibles dimensions dans la médullaire.

Chez le Rat n° 4, sacrifié 24 heures après le début de l'expérience, les lobules ont conservé leurs dimensions normales : aucune différence n'est perceptible avec les témoins dans le développement du tissu conjonctif interlobulaire ni dans le nombre et les dimensions des corpuscules de Hassall. On note cependant deux phénomènes particulièrement nets :

— de nombreuses pycnoses de thymocytes, surtout dans la médullaire, mais aussi dans la corticale ;

une congestion des vaisseaux et des capillaires dont la lumière apparaît bourrée d'hématies. On trouve encore des mitoses assez nombreuses dans la corticale.

Le Rat N° 5, sacrifié après deux jours d'inanition, présente déjà des modifications thymiques plus accentuées.

Aucune différence n'apparaît encore dans les dimensions et dans la forme des lobules ; mais la substance corticale est franchement plus étroite que chez les témoins. La médullaire, très élargie, renferme des capillaires congestifs et de nombreux corpuscules de Hassall : le nombre de ces derniers est en augmentation très nette, mais leurs dimensions respectives n'ont guère varié ; ils restent petits et pauci-cellulaires, comme il est de règle de l'observer dans le thymus des Rats normaux.

Les pycnoses de thymocytes sont très nombreuses, aussi bien dans la corticale que dans la médullaire. Des débris nucléaires et chromatiques se trouvent libérés en masse dans les mailles du réticulum, et certains semblent phagocytés par les cellules réticulaires. Les mitoses persistent dans la corticale, mais elles sont plus rares.

Les Rats N° 6 et N° 7, sacrifiés après trois et quatre jours de jeûne, présentent, à peu de chose près, le même tableau. Les lobules thymiques sont de dimensions réduites ; leurs contours sont irréguliers, polycycliques, avec des dentelures profondes où pénètre un tissu conjonctif très lâche. La corticale est réduite dans certains lobules à une mince couche périphérique ; dans d'autres, elle a complètement disparu : toute différence tinctoriale a cessé d'exister entre la périphérie et le centre du lobule, dont l'aspect est devenu homogène ; parfois enfin, la zone centrale paraît plus foncée que la zone marginale, réalisant l'apparence du lobule interverti. La vascularisation est intense, les capillaires ont une lumière largement ouverte et bourrée d'hématies.

Les thymocytes ont subi une diminution considérable dans leur nombre : en certains points, le réticulum prend un aspect vide, déshabité. On trouve de nombreuses pycnoses, de nombreux débris nucléaires libres avec quelques images de phagocytose réticulaire. Les mitoses sont rares, mais s'observent encore dans la corticale : les phénomènes de prolifération thymocytaire n'ont pas complètement disparu. Quelques thymocytes, très peu nombreux, se trouvent dans le tissu conjonctif périlobulaire.

Les corpuscules de Hassall paraissent très nombreux, mais ne sont pas hypertrophiés.

Chez les Rats N° 8 et N° 9, le premier sacrifié après cinq jours de jeûne, le dernier mort spontanément du cinquième au sixième jour, les phénomènes précédents se retrouvent à un stade encore plus accusé : réduction et découpage des lobules, disparition de la corticale, lobules homogénéisés ou intervertis, congestion vasculaire. Les pycnoses se poursuivent dans les derniers thymocytes qu'héberge encore le réticulum ; on note encore quelques très rares mitoses, et l'examen du tissu conjonctif

périlobulaire montre à peine quelques éléments, ce qui ne permet pas de penser à une émigration en masse des thymocytes dans les tissus environnants. Les corpuscules de Hassall sont beaucoup moins nombreux ; dans certains lobules, ils ont complètement disparu ; dans d'autres, ils ont subi une dégénérescence kystique sans hypertrophie.

*
**

Si nous résumons le résultat de cette expérience, nous constatons que l'involution anatomique et histologique du thymus dans l'inanition totale est un phénomène indiscutable, à la fois rapide et massif. Au faible grossissement, les symptômes les plus apparents sont d'une part la réduction du volume des lobules et le découpage de leurs contours ; d'autre part, la disparition progressive de la substance corticale, qui donne naissance à des aspects bien connus de l'involution thymique : lobules homogénéisés et lobules intervertis.

Au fort grossissement, outre une congestion intense des vaisseaux sanguins et capillaires, les modifications observées portent essentiellement sur deux séries d'éléments :

— les *thymocytes*, dont le nombre décroît rapidement par pycnose ; les pycnoses sont nettement perceptibles après 24 heures de jeûne et augmentent à mesure que se prolonge la carence d'aliments. Il en résulte un éclaircissement progressif de la corticale et une disparition de la différence normale de densité entre les deux substances, corticale et médullaire. Les mitoses des thymocytes se raréfient, mais ne disparaissent jamais complètement. On rencontre quelques thymocytes ou lymphocytes dans le tissu conjonctif qui entoure les lobules, mais leur nombre ne paraît pas suffisant pour qu'on puisse expliquer la diminution du nombre des thymocytes par une émigration dans les tissus voisins. Comme le pense DUSTIX, nous croyons que la destruction locale par pycnose est ici le phénomène essentiel.

— les *éléments du réticulum proprement dit* subissent peu de modifications dans l'inanition aiguë. Parfois, leurs aptitudes phagocytaires semblent stimulées. Aux approches de la mort,

certaines noyaux du réticulum peuvent présenter des signes de dégénérescence.

Dans l'ensemble, l'élément réticulaire (élément épithélial des partisans de la théorie mixte, lympho-épithéliale du thymus) résiste beaucoup mieux à l'inanition aiguë que l'élément thymocytaire (ou lymphoïdique) et ses lésions sont beaucoup moins accentuées. Une mention importante doit être accordée à l'évolution des corpuscules de Hassall : nous avons constaté d'abord une augmentation très apparente de leur nombre, puis leur disparition rapide aux approches de la mort. Cette évolution en deux phases répond bien aux faits signalés par LEVIN et SALKIND ; mais nous n'avons pas observé l'hypertrophie des formations hassaliennes, signalée en particulier par le premier de ces auteurs. Peut-être faut-il trouver l'explication de ce fait dans le comportement différent du thymus suivant les espèces : LEVIN a expérimenté sur les Oiseaux et sur le Cobaye, où les corpuscules de Hassall sont normalement nombreux et volumineux ; nos expériences ont porté sur le Rat dont le thymus, comme celui du Lapin, ne renferme normalement que des corpuscules très petits, pauci-cellulaires. Il faut remarquer à ce propos que les différents auteurs qui ont étudié les effets de l'inanition chez le Lapin et le Rat n'ont jamais signalé l'hypertrophie Hassallienne (GHILKA, JONSON, SALKIND). Il est donc très possible que les réactions du réticulum thymique soient légèrement différentes suivant les espèces.

B. — Action de la suralimentation azotée sur le thymus.

La contre-partie des études sur l'inanition est donnée par les recherches sur l'action de la suralimentation azotée : peu d'auteurs cependant ont abordé ce chapitre de l'histophysiologie thymique. FRIEDLEBEN (1858) a signalé que chez les jeunes Mammifères, la glande augmentait de volume et était gorgée de suc pendant la digestion. Selon cet auteur des aliments riches en albumine et en graisses favorisent le développement du thymus, tandis qu'avec un régime composé exclusivement de substances amylacées et de beurre, l'organe reste petit. SALKIND (1925), donnant à de jeunes chiens une nourriture surabondante et exclusivement carnée, observe que les lobules thymiques sont arrondis, gonflés par un nombre immense de thymocytes très serrés. Le réticulum ne présente pas d'images de phagocytose et les corpuscules de Hassall sont peu nombreux ; par contre, il existe des cystes ciliés et des cellules muqueuses. La graisse périthymique est très

augmentée, mais il ne se produit pas de dépôts graisseux dans le thymus lui-même. Chez le Rat soumis à une alimentation composée exclusivement de viande crue ou de thymus, le nombre des thymocytes est très augmenté et leurs mitoses sont très nombreuses ; les corpuscules de Hassall sont absents. Les mêmes modifications se retrouvent dans le thymus du Poulet après un mois de régime carné : les thymocytes se multiplient et submergent peu à peu la structure habituelle de l'organe ; les corps de Hassall et les plasmodes épithéliaux disparaissent progressivement.

Nos recherches ont porté sur le Rat albinos soumis à une alimentation carnée exclusive.

EXPÉRIENCE II. — Douze Rats âgés d'un mois et demi environ, ont reçu pendant un mois une nourriture composée exclusivement de viande de bœuf crue et hachée, additionnée de jus de citron à raison de 10 cm³ environ pour 100 grammes de viande et de 4 grammes de mélange de sels minéraux préconisés par MAC COLIUM et DAVIS (V. le chapitre suivant). Six témoins ont reçu une alimentation mixte (pain, pommes de terre, carottes, lait) additionnée également de 4 grammes du mélange de sels pour 100 grammes d'aliments. Tous ces animaux ont été sacrifiés par assommage.

Du point de vue anatomique, le thymus des Rats soumis à une alimentation carnée exclusive paraissait volumineux, de consistance ferme et turgescence, de coloration congestive et rosée, enveloppé dans une couche dense de tissu adipeux. Le tableau suivant indique une augmentation pondérale très nette du thymus, vis-à-vis des témoins de même poids initial.

| N° | DÉSIGNATION | POIDS DU CORPS P | POIDS DU THYMUS T | RAPPORT $\frac{T}{P}$ |
|----|-------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1 | Témoin | 101 grs | 0,24 | 1/420 |
| 7 | Suralimenté | 110 grs | 0,31 | 1/354 |
| 4 | Témoin | 94 grs | 0,21 | 1/447 |
| 10 | Suralimenté | 107 grs | 0,30 | 1/356 |
| 5 | Témoin | 95 grs | 0,26 | 1/365 |
| 16 | Suralimenté | 112 grs | 0,35 | 1/320 |

L'accroissement du thymus existe donc en valeur absolue et en valeur relative, par rapport à l'augmentation totale du poids du corps.

Du point de vue histologique, le thymus des animaux traités présentait l'aspect d'un organe en pleine activité. Au faible grossissement, les lobules paraissaient compacts et denses, serrés les uns contre les autres, avec des contours géométriques et réguliers, une corticale épaisse trouée par de nombreux vaisseaux. Au fort grossissement, le phénomène le plus frappant est constitué par la prolifération extrême des thymocytes, qui présentent des mitoses nombreuses aussi bien dans la corticale que dans la médullaire. Celle-ci renferme des corpuscules de Hassall rares et peu développés.

Le tissu conjonctivo-graisseux, qui entoure le thymus d'un épais pannicule, est à peu près absent à l'intérieur même de l'organe : les espaces interlobaires sont très étroits, comme enserrés entre des lobules turgescents.

**

Il est donc certain qu'une alimentation surabondante et riche en matériaux azotés favorise la prolifération des thymocytes et provoque l'hypertrophie du thymus. Une constatation s'impose à ce propos : nous avons déjà noté que l'élément réticulaire du thymus était beaucoup moins sensible à l'inanition que l'élément thymocytaire ; le même phénomène se retrouve lorsqu'on étudie les effets de la suralimentation azotée, et l'hypertrophie thymique qui succède à ce traitement est due exclusivement à la prolifération thymocytaire, tandis que le réticulum ne réagit que d'une façon tout à fait effacée.

C. — Action des extraits de thymus et des implantations thymiques sur le thymus.

L'administration par voie entérale ou parentérale de thymus et d'extraits a fait l'objet de quelques études, en ce qui concerne leur action sur le thymus même des animaux traités.

SALKIND (1915) a constaté que le thymus des Rats thymophages présente les mêmes modifications que celui des Rats nourris de muscle cru : congestion vasculaire, prolifération intense des thymocytes, rareté des corpuscules de Hassall.

DUSTIN (1919), alimentant des grenouilles à la fin de la période hivernale avec des fragments de thymus, observe une régénération rapide de l'organe : la sclérose hivernale disparaît très vite, et les thymocytes se multiplient activement par mitoses.

Les extraits de thymus, administrés par voie parentérale ont donné à AMATO (1927), une hypertrophie thymique, tandis que NISHIMURA (1928) obtenait par le même procédé une atrophie du thymus chez le Rat.

Il faut rapprocher de ces études les recherches sur l'évolution du fragment thymique qui subsiste après thymectomie subtotale. Suivant M. M. HOSKINS (1921) chez les larves de *Rana sylvatica*, la résection d'une moitié du thymus n'est pas suivie d'une hypertrophie compensatrice de l'autre moitié. Selon PIGHINI au contraire (1922) la thymectomie subtotale, pratiquée chez le Poulet, provoque une hyperplasie du fragment subsistant : cette hypertrophie réactionnelle consiste surtout en un développement excessif des corpuscules de Hassall et du stroma réticulaire.

Nos recherches personnelles ont porté sur cinq séries d'animaux : une série de Rats albinos, deux séries de Cobayes et deux séries de Lapins.

EXPÉRIENCE III. — Quatre jeunes Cobayes de 160 à 210 grammes ont reçu pendant dix jours 0 gr. 50 d'extrait de thymus (extrait perthymique désalbuminé Carrion) en injections intra-péritonéales. Deux témoins ont été sacrifiés le même jour : leur thymus était volumineux et rosé, de consistance ferme, formé de lobules aux contours géométriques et réguliers avec une corticale épaisse et dense, et des corpuscules de Hassall volumineux dans la médullaire. Chez les animaux traités, aucune différence appréciable ne se manifestait, ni dans les dimensions, ni dans le poids du thymus, ni dans l'aspect des lobules, ni dans la vascularisation. Thymocytes et corpuscules de Hassall présentaient sensiblement le même aspect que chez les témoins.

Le tableau suivant montre que le poids du thymus n'a subi chez les autres animaux traités que des variations insignifiantes :

| N° | DÉSIGNATION | POIDS DU CORPS P | POIDS DU THYMUS T | RAPPORT $\frac{T}{P}$ |
|----|-------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1 | Témoin | 200 grs | 0,35 gr. | 1/571 |
| 2 | id. | 196 grs | 0,22 gr. | 1/890 |
| 3 | Traité | 185 grs | 0,36 gr. | 1/514 |
| 4 | id. | 228 grs | 0,40 gr. | 1/570 |
| 5 | id. | 198 grs | 0,30 gr. | 1/693 |
| 6 | id. | 220 grs | 0,31 gr. | 1/709 |

EXPÉRIENCE IV. — Des jeunes Cobayes de 190 à 220 grammes ont reçu de trois à six injections sous-cutanées d'extrait thymique (0 gr. 50 par injection). Ils ont été sacrifiés le quatrième et le septième jour du traitement. Comme il était aisé de le prévoir d'après le résultat de l'expérience précédente, aucune modification anatomique ou histologique n'était appréciable à l'examen du thymus des animaux traités.

EXPÉRIENCE V. — Dans une portée de sept jeunes Lapins, pesant de 850 à 1.280 grammes, cinq animaux ont reçu 9 injections sous-cutanées de 2 gr. 50 d'extrait thymique. Les sept animaux furent sacrifiés le dixième jour de l'expérience. Une fois encore, le résultat s'est montré complètement négatif. Aucune différence importante ne se manifestait dans le poids du thymus ni dans sa structure histologique. Les variations observées étaient de faible amplitude et ne dépassaient pas celles qu'on observe normalement chez les Lapins non traités.

EXPÉRIENCE VI. — Six jeunes Lapins de 460 grammes à 600 grammes reçoivent, à raison de trois par semaine, neuf implantations de fragments thymiques dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos. Ces greffons, d'un poids moyen de 0 gr. 40 à 0 gr. 50, et partagés en plusieurs fragments, sont prélevés aseptiquement sur des Lapins de 1.500 à 1.800 grammes ; la greffe est pratiquée également avec les plus minutieuses précautions d'asepsie ; la plaie est fermée par des agrafes. Ces animaux sont sacrifiés par assommage le vingt-cinquième jour de l'expérience.

Le thymus des Lapins traités ne présentait, ni du point de vue anatomique, ni du point de vue histologique, aucune différence apparente avec les témoins ; dans les deux cas, il s'agissait d'organes en pleine activité, avec une vascularisation intense, des mitoses nombreuses de thymocytes dans la corticale, des corpuscules de Hassall rares et peu développés dans la substance médullaire.

EXPÉRIENCE VII. — Huit jeunes Rats albinos des deux sexes âgés d'un mois au début de l'expérience, reçoivent quotidiennement 0 gr. 05 d'extrait thymique en injection intrapéritonéale pendant 40 jours. Quatre sujets appartenant aux mêmes

portées sont conservés comme témoins. Tous ces animaux sont sacrifiés par assommage le 41^{me} jour de l'expérience. A l'examen macroscopique, le thymus des Rats injectés était volumineux, de consistance ferme, de coloration blanche et rosée. Le tableau suivant résume les données pondérales enregistrées dans cette expérience.

| N ^o | NATURE DU TRAITEMENT | POIDS DU CORPS P | POIDS DU THYMUS T | RAPPORT $\frac{T}{P}$ |
|----------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1 | Témoin | 91 gr. | 0,22 | 1/367 |
| 2 | id. | 74 gr. | 0,17 | 1/435 |
| 3 | id. | 88 gr. | 0,21 | 1/419 |
| 4 | id. | 80 gr. | 0,25 | 1/320 |
| 5 | Rat injecté | 103 gr. | 0,33 | 1/321 |
| 6 | id. | 99 gr. | 0,28 | 1/353 |
| 7 | id. | 91 gr. | 0,31 | 1/293 |
| 8 | id. | 101 gr. | 0,37 | 1/273 |
| 9 | id. | 86 gr. | 0,24 | 1/358 |
| 10 | id. | 105 gr. | 0,26 | 1/403 |
| 11 | id. | 92 gr. | 0,25 | 1/368 |
| 12 | id. | 98 gr. | 0,30 | 1/326 |

Un traitement prolongé par l'extrait thymique produit donc, chez le Rat blanc impubère, une nette augmentation de la croissance pondérale en général et du poids du thymus en particulier : cependant, il semble que l'accroissement du thymus reste, à peu de chose près, proportionnel à celui du corps.

L'examen histologique ne fait apparaître aucune différence appréciable entre le thymus des témoins et celui des animaux injectés : dans les deux cas l'organe se présente avec des signes marqués d'activité, une densité de thymocytes remarquable et des mitoses nombreuses.

**

Il ressort des expériences III à V, que nous avons résumé ci-dessus, que les extraits de thymus administrés par voie parentérale pendant une courte période (trois à dix jours) chez le Lapin et le Cobaye, ne provoquent aucune modification re-

marquable du thymus, ni dans le domaine macroscopique, ni dans le domaine microscopique.

Les implantations répétées de fragments thymiques chez le jeune Lapin (expérience VI) ont également donné un résultat négatif. Seule, la dernière expérience, prolongée pendant quarante jours, a fait apparaître une accélération de la croissance du thymus, proportionnelle à l'accélération de la croissance somatique et ne s'accompagnant d'aucune modification histologique appréciable.

Nous rappelons que l'extrait de thymus utilisé dans ces expériences était un produit purifié, complètement débarrassé de ses albumines (Laboratoires Carrion).

D. — Conclusions : Les rapports du thymus et de l'alimentation.

Il résulte des recherches précédentes que le thymus est sous la dépendance étroite de l'apport alimentaire : l'inanition provoque son atrophie rapide, la suralimentation azotée stimule son développement. Faut-il en déduire, à la suite de JOLLY et LEVIN, de DUSTIN, qu'il s'agit là d'un organe de réserve, ou plus précisément d'un organe placé en dérivation sur le métabolisme des nucléo-protéides, qu'il accumule par mitoses thymocytaires et qu'il libère soit par pycnoses (DUSTIN), soit par émigration des thymocytes (JOLLY et LEVIN), au prorata des besoins de l'organisme ? Quatre arguments au moins peuvent être invoqués en faveur de cette opinion :

1° les modifications considérables du thymus suivant les variations de l'apport alimentaire ;

2° l'abondance exceptionnelle des noyaux, riches en matériel phosphoré ;

3° l'abondance des phénomènes mitotiques et pycnotiques, traduisant le remaniement perpétuel et l'activité intense des thymocytes ;

4° l'involution thymique de la puberté, au moment où l'organisme fait un appel considérable de nucléines pour assurer les derniers stades de la morphogénèse et la maturation des produits génitaux.

Mais il nous semble d'autre part que trois objections peuvent être faites à cette théorie :

1° Le fait que le thymus est sous la dépendance étroite de l'apport alimentaire n'implique pas forcément qu'il s'agisse d'un tissu de réserve. D'autres organes, en particulier la rate et le testicule, subissent également une atrophie considérable dans l'inanition : personne ne songe à les assimiler à des tissus de réserve. Les chiffres de LEVIN sont tout à fait suggestifs en ce qui concerne la rate : dans l'ensemble de ses expériences sur le Pigeon soumis au jeûne aigu, la diminution moyenne du thymus était de 77 % et celle de la rate de 67 %.

L'inanition n'est pas un phénomène physiologique : l'atrophie du thymus dans ces conditions indique seulement qu'il s'agit d'un organe extrêmement fragile, et non que ses fonctions essentielles soient d'accumuler et de libérer du matériel nucléaire.

2° Un second fait, qui nous renforce dans cette opinion, est illustré par la rareté des pycnoses de thymocytes dans un thymus normal ou hypertrophique. La pycnose semble un phénomène accidentel, qui apparaît avec une rapidité extrême dans un grand nombre de circonstances pathologiques, dont l'inanition ne représente qu'un des multiples aspects.

Le froid, les intoxications chimiques, les états infectieux provoquent également un accroissement considérable des phénomènes pycnotiques : dans ces conditions, l'involution thymique fait partie d'une réaction générale de l'organisme, dépourvue de toute spécificité, et dont les symptômes les plus marquants sont, outre l'atrophie du thymus, l'hypertrophie des surrénales et les ulcérations digestives : c'est la *réaction d'alarme*, individualisée par les travaux de SELYE et de ses collaborateurs. La signification de ce phénomène reste mal élucidée, mais cadre difficilement avec la conception du thymus considéré comme un « tissu de réserve ».

3° Signalons enfin que LEREBOLLET et ODINET ont montré que les nucléinates utilisés en thérapeutique ont une action très différente de celle des extraits thymiques : de plus, ces auteurs ont obtenu des résultats particulièrement nets sur la croissance et l'évolution sexuelle en administrant des extraits thymiques *complètement désalbuminés*. Il serait donc aventureux de consi-

dérer uniquement le thymus comme une glande holocrine, distribuant les nucléines dans le milieu intérieur.

En résumé, nous sommes conduits à supposer que le thymus ne joue pas normalement le rôle d'un organe de réserve et que la pycnose des thymocytes n'est pas un phénomène physiologique, mais un phénomène accidentel, voire pathologique. *L'inanition n'exagère pas le mécanisme physiologique de l'élaboration thymique, mais fait apparaître au contraire un mécanisme nouveau, ne jouant que dans les conditions accidentelles : c'est la pycnose des petites cellules thymiques, qui produit secondairement l'involution de l'organe.*

CHAPITRE II

ACTION DES HYPERVITAMINOSES ET DES RÉGIMES ÉLECTIVEMENT CARENCÉS EN VITAMINES

A. — Recherches antérieures.

Dans le nombre considérable des recherches expérimentales consacrées aux modifications histologiques que provoquent les carences vitaminiques et les hypervitaminoses, la part consacrée au thymus est extrêmement restreinte : souvent, son étude est complètement négligée ; d'autres fois, on se borne à signaler en quelques mots une diminution considérable de poids, ou même son entière disparition.

Il existe ainsi un contraste frappant entre la masse imposante des documents anatomiques qui traitent de l'action des vitamines sur l'organisme en général, et les renseignements rares, succincts, et souvent contradictoires concernant l'action de ces mêmes agents sur le thymus en particulier.

Il convient, cependant, de rappeler brièvement les résultats observés dans ce domaine par un certain nombre d'auteurs.

VITAMINE A ET THYMUS.

L'avitaminose A détermine une atrophie du thymus chez le Rat impubère selon SIMONNET (1925), WOLBACH et HOWE (1925), HIROTA (1938), SURE (1938).

SIMONNET note chez le Rat carencé une diminution pondérale du thymus très supérieure à celle qui est constatée pour le poids du corps. Si l'on représente par le chiffre 100 le poids moyen de l'organe chez l'animal du même âge et qui reçoit un régime complet, le poids moyen du thymus est de 41 chez le Rat carencé. Il existe donc une atrophie thymique à la fois

en valeur absolue et en valeur relative, par rapport au poids du corps ; mais cette atrophie ne s'accompagne, d'après l'auteur, d'aucune modification histologique bien nette.

Selon SURE, la diminution du poids du thymus est moins marquée dans la carence en facteur A que dans la carence en facteur B ; elle atteint en moyenne 28,6 % dans le premier cas, contre 50 à 60 % dans le second.

WOLBACH et HOWE ont donné une étude histologique très complète des modifications thymiques dans l'avitaminose A chez le Rat blanc. Ils trouvent un thymus très réduit, où les thymocytes sont devenus rares ; mais ils notent surtout une hypertrophie considérable des formations Hassalliennes, qui prennent l'aspect de cystes limités par un épithélium aplati et renfermant des masses hyalines avec des strates concentriques.

Il est curieux de rapprocher ces constatations des phénomènes voisins, signalés dans le thymus par SPENCE (1932), à la suite de régimes polycarencés, renfermant une quantité insuffisante des quatre facteurs A, B, C et D : l'organe était atrophique et les corpuscules de Hassall hypertrophiés prenaient parfois l'aspect de cystes revêtus par des cellules d'aspect kératinisé, analogues aux cellules épidermiques.

Ces données présentent un très grand intérêt : depuis les recherches de WOLBACH et HOWE, on considère que la lésion caractéristique de l'avitaminose A est constituée par une kératinisation exagérée des épithéliums de revêtement externe, et par la substitution d'un épithélium stratifié et kératinisé aux épithéliums qui revêtent l'appareil respiratoire, le tube digestif, l'œil (xérophtalmie), le tractus génital (colpokératose).

A côté de la diminution pondérale de l'organe et de l'hypertrophie des formations Hassalliennes, phénomènes banaux et provoqués par des causes multiples, la kératinisation des corpuscules de HASSALL au cours de l'avitaminose A mérite donc une mention tout à fait particulière.

Les effets de l'hypervitaminose A sur le thymus ont été étudiés par HIROTA (1937), qui signale son atrophie. On sait que l'hypervitaminose A expérimentale détermine, de façon générale, des troubles très voisins de ceux qu'on observe dans l'avitaminose : arrêt de la croissance et kératinisation des épithéliums.

Notons enfin que l'administration parentérale d'extraits de thymus ne prolonge par la survie des Rats carencés en facteur A (SIMONNET, 1925).

Selon HIROTA (1937) cependant, la poudre de thymus peut empêcher l'apparition des signes d'avitaminose A chez le Rat carencé.

VITAMINES B ET THYMUS.

L'avitaminose B entraîne, chez le Pigeon et le Rat, une réduction considérable du thymus qui peut aller jusqu'à sa disparition complète : telles sont les conclusions de FUNCK et DOUGLAS (1914), Mc CARISSON (1919), PORTIER (1920), EMMET et ALLEN (1920), FINDLAY (1921), LOMBA (1923), Mme RANDON et LOMBA (1923), KORENCHEWSKY (1923), GROSS (1924), et plus récemment, de SURE, THACHTER et WALKER (1931), SURE (1938) et HIROTA (1938).

THACHTER, SURE et WALKER ont réalisé chez le Rat albinos un régime

carencé exclusivement en facteur G (vitamine antipellagreuse appartenant au groupe hydro-soluble des vitamines B) : ils observent dans ces conditions une augmentation du poids des surrénales, coexistant avec une involution importante de la rate et du thymus ; ce dernier est partiellement remplacé par de la graisse et du tissu conjonctif.

Chez le même animal, SURE (1938) a étudié l'action des carences isolées en facteurs B₁, B₂ et B₆, comparées à un régime privé du complexe B tout entier. Voici les chiffres moyens observés pour le poids du thymus dans ces différentes éventualités :

| AVITAMINOSE | RATS CARENCÉS (THYMUS) | RATS TÉMOINS (THYMUS) |
|-------------|---------------------------|--------------------------|
| B 1 | 0,0553 | 0,2697 |
| B 2 | 0,0808 | 0,2513 |
| B 6 | 0,1020 | 0,1860 |
| Complexe B | 0,0776 | 0,1910 |

La carence isolée en vitamine B₁ provoque donc une atrophie thymique plus forte que celle qu'on observe dans la carence B totale.

Il faut rapprocher de ces résultats expérimentaux les constatations anatomo-pathologiques, qui montrent l'atrophie considérable du thymus, chez l'homme, dans le béribéri (MUIRA, 1899 ; ANDREWS, 1912 ; WILLIAMS et CROWELL (1915) ; TOULLEC et RIOU (1938).

L'étude histologique du thymus atrophique dans l'avitaminose B n'a donné lieu à aucune controverse notable. L'atrophie est parfois si rapide qu'on peut croire à un accroissement du nombre des corpuscules de Hassall (KORENCHEWSKY), mais la plupart des auteurs signalent simplement une involution banale, avec prolifération d'un tissu conjonctivo-graisseux de substitution.

Cependant, l'interprétation de ces modifications thymiques a été très discutée ; il faut en effet tenir compte de la superposition de l'inanition aux effets de l'avitaminose B : l'inappétence est un symptôme important et précoce de cette avitaminose et l'on observe très vite, chez les animaux carencés, une forte diminution de la quantité totale des aliments ingérés. LOMBA (1923) a donné des tables comparatives des variations pondérales des divers organes dans l'avitaminose B et dans l'inanition. En général, l'inanition totale déterminerait une perte de poids plus forte que la carence élective, mais il s'agit de différences quantitatives, et non qualitatives : dans le cas du thymus, la différence entre le jeûne total et la carence est particulièrement faible. FINDLAY (1923) observe une disparition complète

du thymus chez le Pigeon alimenté au riz poli, tout comme chez le Pigeon inanitié ; il considère qu'il est impossible de différencier les effets de la carence en facteur B et ceux de l'inanition totale. Dans les deux cas, le thymus et le tissu lymphoïde, dont l'atrophie est toujours contemporaine, se comportent comme des réserves alimentaires qu'utilise un organisme sous-alimenté ou privé complètement d'aliments.

En faveur de cette conception, nous pouvons encore signaler les expériences de CARIDROIT (1924) et de HIROTA (1937) qui notent, après l'ablation du thymus, un raccourcissement léger de la survie chez les Rats carencés en vitamine B.

L'action de l'hypervitaminose B sur le thymus n'a donné lieu qu'à peu de recherches. HIROTA (1937) observe une régression du thymus sous l'influence de doses élevées de vitamine B ; GIEDOSZ (1938), chez le Cobaye, ne signale aucune modification thymique après l'injection de hautes doses de vitamine B₂.

VITAMINE C ET THYMUS.

Le thymus a été négligé par la plupart des auteurs qui ont étudié les lésions anatomiques de l'avitaminose C : LOMBA (1923), M^{me} RANDOIN et LOMBA (1923), HIROTA (1938) signalent simplement son atrophie. Selon FINDLAY (1921), on n'observe jamais d'hémorragies intersticielles dans le thymus des Cobayes scorbutiques. LOMBA signale également que l'ablation du thymus prolonge la survie du Cobaye carencé.

Les données relatives aux effets de l'hypervitaminose C sont encore plus rares : HIROTA (1937) observe dans ces conditions une régression du thymus. Rappelons enfin que la teneur du thymus en vitamine C a été étudiée par GLICK et BISKIND, GIROUD et LEBLOND, HAMMAR ; GLICK et BISKIND (1936) constatent que la concentration d'acide ascorbique dans la glande diminue régulièrement à partir de la naissance.

VITAMINE D ET THYMUS.

On sait que la vitamine D, administrée à fortes doses, provoque une hypercalcémie modérée et une hyperphosphorémie : elle augmente l'absorption digestive du calcium alimentaire et facilite la fixation du calcium sanguin sur les éléments du squelette. Nous avons vu d'autre part, en étudiant la physiologie thymique, que les extraits thymiques sont hypocalcémiant, mais semblent exercer, tout comme le facteur D, une action favorable sur la fixation osseuse du calcium (GLAESSNER et HAAS, 1929 ; GOMEZ, 1931 ; ODINET, 1934). L'action du thymus et celle de la vitamine D sur le métabolisme phospho-calcique paraissent donc, dans une certaine mesure, synergiques (1). L'avitaminose D ne détermine aucune modification du thymus chez le Lapin selon STOLTENBERG (1929) et chez le Rat albinos, selon SURE (1938). Au contraire, toujours chez le Rat, JACKSON et CARLETON (1922) et HIROTA (1938) observent par le même traitement une atrophie thymique. JOLLY (1925), après irradiation du thymus par les rayons ultra-

(1) La thymectomie, selon Taylor (1935), empêcherait l'action du calciférol chez le Rat carencé.

violet chez le Cobaye, observe de nombreux phénomènes de pycnose. HESS et SMITH (1931) ayant soumis des Rats à une irradiation excessive par les rayons ultra-violetés ou à l'administration de doses massives de Viostérol, ne signalent aucune modification de la croissance ni des glandes endocrines. NITZESCO et BRATIANO (1936) administrent à des chiens des doses toxiques de vitamine D ; ils observent des symptômes d'involution histologique du thymus (diminution du nombre des thymocytes). HIROTA (1937) considère également que l'*hypervitaminose D* produit une régression du thymus.

Le thymus des enfants rachitiques a fait l'objet de plusieurs enquêtes : selon du CASTEL (1908) et DORLENCOURT (1924), il se trouve habituellement hypertrophié. Ces notions demandent d'ailleurs à être révisées ; du CASTEL considère que le thymus des enfants rachitiques est hypertrophique parce qu'il dépasse le poids moyen de 8 grammes ; il nous suffira de rappeler que les chiffres admis à l'heure actuelle en ce qui concerne le poids normal du thymus sont très supérieurs à ces données : le poids moyen à la naissance serait de 10 gr. 216 pour RONCONT et de 13 gr. 26 pour HAMMAR. L'hypertrophie thymique du rachitisme humain paraît donc très douteuse ; dans la plupart des cas où l'on a parlé de gros thymus, la glande ne dépassait pas les dimensions habituelles.

VITAMINE E ET THYMUS.

Les relations du thymus avec le facteur lipo-soluble E, vitamine de la fécondité, sont très peu connues. EVANS et SIMPSON (1934) étudiant l'action de l'hormone gonadotrope urinaire sur des Rats normaux et carencés en vitamine E, observent dans les deux cas une involution thymique absolument identique. La destruction des éléments de la lignée séminale, liée à la carence en vitamine E, ne semble donc exercer aucune influence, même indirecte, sur la croissance du thymus.

GIEDOSZ (1938) recherchant l'action de fortes doses de vitamine E sur les glandes endocrines du Cobaye, n'observe aucune modification dans le thymus et dans la plupart des autres glandes : le seul phénomène rencontré est une stimulation, très inconstante, de l'activité thyroïdienne.

B. — Recherches personnelles.

ACTION DE LA VITAMINE A (HYPERVITAMINOSE ET CARENCE) SUR LE THYMUS.

La vitamine A, facteur de croissance et anti-xéropthalmique, appartient au groupe des vitamines liposolubles. Étroitement apparentée aux caroténoïdes, elle traverse dans l'économie un cycle évolutif, dans lequel les travaux de CHEVALLIER et de ses collaborateurs ont permis de décrire plusieurs phases :

1) *la provitamine A*, ou β . carotène, apportée par l'alimentation.

2) *l'hépto-vitamine A*, forme de stockage, renfermée dans le foie.

3) *l'hémo-vitamine A*, dernier corps connu de la série, et qui constitue la forme active de la vitamine.

*

**

Nous avons réalisé une hypervitaminose A par des injections sous-cutanées quotidiennes, pendant six à quarante-deux jours, d'une solution huileuse de vitamine A chez le Lapin et le Rat albinos impubères. Le produit utilisé était l'amunine (Laboratoires Byla) à doses variant entre 5.000 et 20.000 unités internationales par jour (Expériences I et II).

La carence élective en facteur A a été étudiée chez le Rat impubère, d'après les régimes proposés par WILSON (1922) et SIMONNET (1923) ; nous avons adopté la formule suivante :

| | |
|-----------------------------|------------|
| Caséine purifiée | 20 grs |
| Huile d'olive | 12 grs |
| Saccharose | 60 grs |
| Levure de bière sèche | 5 grs |
| Mélange de sels | 3 grs 70 |
| | <hr/> |
| | 100 grs 70 |

Le mélange de sels utilisé avait été préconisé par Mc COLLUM et DAVIS (1915).

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Chlorure de sodium | 0,173 gr. |
| Sulfate de magnésie anhydre | 0,266 gr. |
| Phosphate dipotassique | 0,954 gr. |
| Phosphate monosodique | 0,347 gr. |
| Phosphate monocalcique | 0,540 gr. |
| Lactate de calcium | 1,300 gr. |
| Citrate ferrique | 0,118 gr. |
| | <hr/> |
| | 3,698 gr. |

Ce régime a été appliqué à 18 Rats blancs de sexe mâle, pe-

sant de 40 à 70 grammes au début de l'expérience. Quinze de ces animaux ont présenté, du 40^{me} au 55^{me} jour, des lésions oculaires qui se sont terminées par une véritable fonte purulente de l'œil chez les sujets sacrifiés très tardivement. Trois Rats sont morts spontanément au cours de l'expérience ; leurs congénères les ont en partie dévorés. Les témoins, de même poids initial que les animaux carencés, ont reçu le même régime additionné d'un mélange de son et de carottes crues hachées, à la dose de 30 grammes environ par 100 grammes de ration. Aucun témoin n'a présenté de xérophtalmie, et la croissance est restée normale (EXPÉRIENCE III).

EXPÉRIENCE I. — Des jeunes Lapins de 400 à 600 grammes ont reçu, pendant six et dix-huit jours, une injection sous-cutanée quotidienne de 5.000 à 20.000 U. I. de vitamine A.

Aucune modification appréciable n'a été constatée dans le poids du corps ni dans celui du thymus, comme le démontrent les exemples suivants.

| N° | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | DOSE QUOTIDIENNE | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS |
|----|-----------------------|------------------|----------------|-----------------|
| 1 | 6 jours | témoin | 460 grs | 1 gr. 03 |
| 3 | id. | 20.000 V. I | 475 grs | 1 gr. 22 |
| 4 | 18 jours | témoin | 590 grs | 1 gr. 39 |
| 6 | id. | 10.000 V. I | 580 grs | 1 gr. 30 |

Les examens histologiques ont confirmé les résultats négatifs de l'étude pondérale : il n'existait aucune différence notable entre le thymus des Lapins hypervitaminés et celui des témoins.

EXPÉRIENCE II. — Des jeunes Rats de 40 à 70 grammes ont reçu pendant 21 et 42 jours une injection quotidienne de 5.000 U. I. de vitamine A.

Un exemple typique des modifications pondérales observées est reproduit dans le tableau suivant :

| N° | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | DOSE QUOTIDIENNE | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS | RAPPORT $\frac{T}{P}$ |
|----|-----------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| 2 | 21 jours | témoin | 75 grs | 0.19 | 1/394 |
| 4 | id. | 5.000 U. I. | 70 grs | 0.22 | 1/318 |
| 5 | id. | 5.000 U. I. | 80 grs | 0.17 | 1/470 |
| 9 | 42 jours | témoin | 107 grs | 0.28 | 1/389 |
| 11 | id. | 5.000 U. I. | 86 grs | 0.21 | 1/419 |
| 12 | id. | 5.000 U. I. | 92 grs | 0.21 | 1/438 |

Dans le premier groupe, constitué par les Rats qui ont reçu en vingt-et-un jours une dose totale de 105.000 U. I. de vitamine A, le thymus n'a subi aucune modification pondérale notable. Dans le second groupe au contraire, après une dose totale de 210.000 U. I., administrée en quarante-deux jours, on observe une diminution constante du poids du thymus en valeur absolue : son poids moyen s'établit à 0 gr. 205 contre 0 gr. 260 chez les témoins, soit une diminution de 21,1 %. Mais cette différence disparaît en valeur relative, lorsqu'on rapporte le poids du thymus (T) au poids du corps (P). Les Rats hypervitaminés présentent en effet un ralentissement de leur croissance pondérale et le rapport $\frac{T}{P}$ conserve une valeur très rapprochée de celle qu'il détient chez les témoins.

Il existe donc, chez le Rat impubère traité pendant six semaines par des doses élevées de vitamine A, un abaissement de la courbe générale de croissance, qui s'accompagne d'un ralentissement de la croissance du thymus proportionnelle à celle du corps.

Nous avons pratiqué l'examen histologique du thymus d'un certain nombre de Rats traités pendant vingt et un et quarante-deux jours : la structure normale de l'organe était conservée, les lobules avaient des contours géométriques, une corticale large avec des thymocytes denses et présentant des figures de mitose. Les corpuscules de Hassall avaient gardé leur apparence et leurs dimensions normales ; leur nombre n'était pas augmenté.

EXPÉRIENCE III. — Dix-huit Rats impubères, soumis à un régime électivement carencé en vitamine A, ont été sacrifiés du 40^{me} au 70^{me} jour de l'expérience. Il existait dans tous les cas une atrophie importante du thymus, dont témoignent les exemples suivants :

| N° | DÉSIGNATION | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | POIDS DU CORPS P | POIDS DU THYMUS T | RAPPORT $\frac{T}{P}$ |
|----|-------------|-----------------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| 1 | témoin | 40 jours | 110 grs | 0.24 | 1/458 |
| 8 | carencé | » » | 87 grs | 0.18 | 1/483 |
| 3 | témoin | 50 jours | 125 grs | 0.33 | 1/387 |
| 9 | carencé | » » | 92 grs | 0.14 | 1/657 |
| 5 | témoin | 60 jours | 140 grs | 0.31 | 1/451 |
| 12 | carencé | » » | 84 grs | 0.11 | 1/763 |
| 6 | témoin | 70 jours | 156 grs | 0.37 | 1/421 |
| 20 | carencé | » » | 107 grs | 0.13 | 1/823 |

L'avitaminose A détermine constamment une diminution pondérale du thymus, en valeur absolue et relativement au poids du corps. Cette diminution est déjà nette au 50^{me} jour de l'expérience. L'examen microscopique du thymus des Rats carencés montre des symptômes manifestes d'involution : lobules de dimensions réduites, à contours polycycliques et dentelés, corticale amincie et parfois disparue ; la densité des thymocytes est très diminuée et leurs mitoses deviennent très rares ; les phénomènes pycnotiques sont exceptionnels. Les corpuscules de Hassall sont augmentés dans leur nombre et leurs dimensions ; certains ont pris une apparence kystique.

Au total, l'avitaminose A réalise une involution thymique très accentuée du type chronique, physiologique ; l'hypertrophie des formations hassalliennes et la réduction du nombre des mitoses sont tout à fait nettes, tandis que les pycnoses des thymocytes ne sont guère plus fréquentes que dans les thymus normaux.

ACTION DE LA VITAMINE B SUR LE THYMUS DU COBAYE (HYPERVITAMINOSE).

La vitamine B₁, ou aneurine, que WINDAUS et ses collaborateurs ont obtenue cristallisée dès 1931, agit à doses minimes dans le béri-béri expérimental ; la dose active est de l'ordre de 1/1000^e de milligramme chez le Rat. Elle est extrêmement peu toxique ; on a injecté en quatre semaines 125 centigrammes de vitamine B₁ par kilogramme de Lapin sans provoquer d'accidents.

Notre expérimentation a porté sur trois séries de quatre Cobayes de 160 à 210 grammes, qui ont reçu, pendant 7 à 14 jours, des injections de vitamine B₁ à doses variables (2 milligrammes à 2 centigrammes par jour). Les produits employés étaient la Béviténe (Spécia) et le Bénerva (Roche).

Les animaux étaient sacrifiés pas asphyxie au gaz d'éclairage, 24 heures après la dernière injection.

EXPÉRIENCE I. — Les Cobayes ont reçu, pendant 14 jours, une injection intra-péritonéale quotidienne de 2 milligrammes de vitamine B₁.

EXPÉRIENCE II. — Les animaux traités ont reçu pendant 12 jours, une injection intra-péritonéale quotidienne de 1 centigramme de vitamine B₁.

EXPÉRIENCE III. — La dose quotidienne, injectée toujours par voie intra-péritonéale, a été de 2 centigrammes pendant 7 jours.

Les résultats de ces trois expériences se sont montrés tout à fait concordants : les animaux injectés n'ont présenté aucun symptôme d'intoxication générale. Il n'existait aucune modification pondérale du thymus par rapport aux témoins, et l'aspect histologique de la glande était entièrement normal.

Aux doses que nous avons utilisées, la vitamine B₁ paraît donc complètement dépourvue d'action sur le thymus du jeune Cobaye.

ACTION DE LA VITAMINE C SUR LE THYMUS (HYPERVITAMINOSE ET CARENCE).

L'acide l. ascorbique, dont la synthèse est due à SZENT-GYORGYI, est actuellement identifié avec le facteur C hydro-soluble.

Cependant, on tend à considérer le scorbut comme une poly-carence ; en plus du déficit en acide ascorbique, il y aurait une carence en facteur P. Cette vitamine P, renfermée dans la citrine, et différente de la vitamine PP ou B₂, antipellagreuse, aurait pour rôle de limiter la perméabilité et de diminuer la fragilité des parois vasculaires.

Pratiquement, l'administration d'acide ascorbique pur suffit pour empêcher l'apparition des signes de scorbut ou pour suspendre l'évolution de la maladie chez des sujets soumis à un régime carencé. Il semble donc que l'acide ascorbique puisse toujours être considéré comme le facteur anti-scorbutique par excellence, la vitamine P ne jouant qu'un rôle secondaire dans les manifestations de carence et dans leur guérison.

EXPÉRIENCE I. — Nous avons recherché l'action de l'acide ascorbique sur le thymus du Rat albinos, dans trois séries expérimentales.

— Une série de Rats jeunes, âgés de trois mois et demi à quatre mois, et pesant de 110 à 135 grammes, ont reçu pendant 19 à 28 jours, une injection intra-péritonéale quotidienne de 5 centigrammes d'acide ascorbique (Laboratoire Roche).

— Deux séries de Rats adultes, pesant de 180 à 230 grammes ont reçu 10 centigrammes d'acide ascorbique par jour pendant 15 à 28 jours : une série en injections sous-cutanées, une série en injections intra-péritonéales.

Tous ces animaux étaient sacrifiés au gaz d'éclairage 24 heures après la dernière injection.

L'étude pondérale et histologique du thymus chez les Rats traités par l'acide ascorbique ne nous permet de noter aucune modification sous l'influence de ce traitement : chez les sujets jeunes comme chez les adultes, la glande ne se différencie ni par son poids, ni par son aspect microscopique, de ce qu'on observe chez les témoins.

Aux doses utilisées, il apparaît donc que l'hypervitaminose C n'exerce aucune action sur le thymus.

EXPÉRIENCE II. — Nous avons étudié l'influence du régime scorbutigène sur la morphologie du thymus chez le jeune Cobaye : celui-ci est le sujet de choix pour l'étude expérimentale de l'avitaminose C.

Vingt jeunes Cobayes, pesant de 100 à 160 grammes au début de l'expérience, ont suivi le régime suivant, préconisé par LEWIS en 1919 :

| | |
|--------------------------|---------|
| Son de blé | 10 grs |
| Farine d'avoine | 50 grs |
| Caséine purifiée | 40 grs |
| Lactate de calcium | 4 grs |
| Chlorure de sodium | 4 grs |
| Lait | 20 grs |
| Eau | 40 grs |
| | <hr/> |
| | 168 grs |

Les témoins ont reçu une alimentation identique, additionnée de 50 milligrammes d'acide ascorbique en poudre pour 168 grammes d'aliments.

La quantité de nourriture absorbée variant de 30 à 50 grammes par jour et par animal, la dose quotidienne de vitamine administrée était de 12 milligrammes environ.

Les animaux traités peuvent se partager en trois groupes :

1°) Certains animaux n'ont pu s'adapter au régime scorbutigène, additionné ou non de vitamine C. Ils ont refusé de s'alimenter de manière suffisante et ont succombé dans les dix premiers jours de l'expérience. La mort étant survenue à la suite de phénomènes de dénutrition générale, nettement distincts du scorbut, l'état de leur thymus sortait du cadre de cette étude.

2°) Six Cobayes ont été sacrifiés à des intervalles variant du dixième au vingt-et-unième jour du régime scorbutigène. L'examen du thymus de ces animaux ne montrait aucune différence pondérale bien nette avec le poids de la glande chez les témoins. L'examen histologique confirmait ces données négatives ; le thymus était formé de lobules volumineux et denses à contours géométriques, avec une corticale épaisse. La vascularisation était normale, aucune modification n'était perceptible dans le nombre et les dimensions des corpuscules de HASSALL.

3°) Les derniers Cobayes ont succombé spontanément du vingt-huitième au trente-deuxième jour de l'expérience après avoir présenté les symptômes classiques du scorbut. L'autopsie

montrait en particulier des lésions hémorragiques importantes du segment gastro-duodéal du tube digestif.

Le thymus était congestif, légèrement diminué de volume. Nous avons résumé dans le tableau suivant les chiffres moyens observés au cours de cette expérience.

| DÉSIGNATION | NOMBRE D'ANIMAUX | POIDS MOYEN DU CORPS P | POIDS MOYEN DU THYMUS T | RAPPORT T/P |
|-------------------------------|------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Témoins | 6 | 235 grs | 0 gr. 39 | 1/602 ^{me} |
| Groupe I (dénutrition) | 8 | 123 grs | 0 gr. 08 | 1/1537 ^{me} |
| Groupe II (sacrifiés) | 6 | 177 grs | 0 gr. 33 | 1/536 ^{me} |
| Groupe III (morts de scorbut) | 6 | 180,5 grs | 0 gr. 24 | 1/750 ^{me} |

Le poids du thymus est diminué en valeur absolue et relativement au poids du corps chez les Cobayes morts de scorbut, mais cette diminution reste à tout à fait modérée et n'est pas comparable à celle qu'on a signalée dans l'avitaminose B ou dans l'inanition.

L'examen histologique du thymus des animaux ayant succombé à la carence en facteur C n'a pu être réalisé que dans trois cas ; dans ces trois cas, il existait des symptômes d'involution histologique : atrophie des lobules, réduction de la corticale, diminution de la densité des thymocytes avec disparition des mitoses.

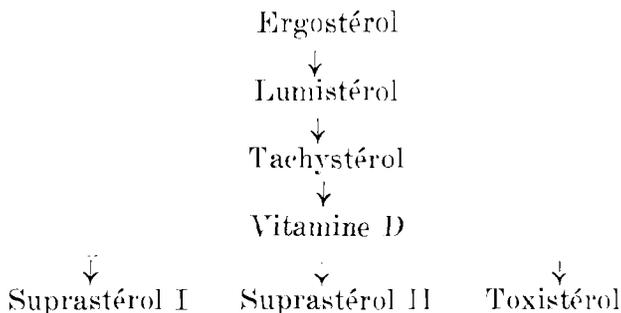
La congestion vasculaire était intense, mais aucune hémorragie intra-thymique n'a été notée ; les corpuscules de Hassall n'étaient pas modifiés.

En résumé, les relations de la vitamine C avec le thymus ne semblent pas particulièrement étroits dans le domaine morphologique : l'hypervitaminose C, aux doses utilisées, s'est montrée sans action. L'avitaminose C ne détermine que des modifications peu accentuées et tardives, survenant dans les jours qui précèdent la mort.

ACTION DE LA VITAMINE D SUR LE THYMUS DU LAPIN ET DU RAT.
(HYPERVITAMINOSE).

La vitamine D lipo-soluble, facteur anti-rachitique, s'utilise pratiquement sous deux formes différentes :

A) *Les produits bruts de l'irradiation de l'ergostérol*, qui furent longtemps les seuls utilisés. On sait que l'ergostérol, ou provitamine D, se transforme en vitamine sous l'influence des rayons ultra-violet. Mais cette transformation s'opère par l'intermédiaire d'une série de produits dont les premiers sont dépourvus de toute action anti-rachitique et présentent par contre des propriétés toxiques. De plus, cette évolution ne s'arrête pas au facteur anti-rachitique : elle se poursuit par la décomposition de la vitamine D proprement dite, qui donne également naissance à des produits toxiques et dépourvus d'action anti-rachitique. Voici, selon WILLSTAED, la série totale des produits d'irradiation :



Deux d'entre eux ont une action toxique particulièrement marquée : le tachystérol et le toxistérol.

B) *La vitamine D cristallisée* existe sous plusieurs formes dont l'activité anti-rachitique est plus ou moins marquée : vitamines D₁, D₂, D₃, D₄, D₅. Les vitamines D₂ ou *calciférol* et D₃, qui paraissent les vitamines naturelles, sont douées d'une activité à peu près égale : 40.000 unités internationales anti-rachitiques par milligramme de vitamine D₂. Leurs préparations sont également dépourvues de propriétés toxiques : d'après WILLSTAED, il faudrait administrer 600.000 unités par jour pendant plusieurs semaines pour provoquer chez l'homme l'apparition de signes d'intoxication.

Nos recherches ont porté sur une série de douze jeunes lapins, de 300 à 400 grammes, qui ont reçu, par voie sous-cutanée, une dose totale de 3 à 15 milligrammes de vitamine D (120.000 à 600.000 unités) en une période variant de trois à dix-huit jours. Nous avons utilisé la vitamine D cristallisée, en solution huileuse, des Laboratoires *BYLA* et *ROUSSEL*. Les témoins ont reçu une dose égale d'huile d'olives stérilisée en injections sous-cutanées. Le traitement a été parfaitement supporté par tous les animaux, qui n'ont présenté aucun trouble imputable à l'hypervitaminose : en particulier, l'appétit était normal jusqu'à la fin de l'expérience.

L'étude pondérale du thymus n'a montré aucune différence appréciable avec le thymus des témoins. Quelques exemples suffisent à traduire ce résultat :

| N° | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | DOSE TOTALE INJECTÉE | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS |
|----|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | Témoin | » | 435 grs | 0,70 |
| 4 | id. | » | 402 grs | 0 gr. 70 |
| 7 | Sept jours | 9 milligr. | 388 grs | 0 gr. 62 |
| 10 | Quinze jours | 12 milligr. | 405 grs | 0 gr. 87 |
| 14 | Dix-huit jours | 15 milligr. | 430 grs | 0 gr. 81 |

L'examen histologique permettait de mettre en évidence, au faible grossissement, une glande d'apparence tout à fait normale, identique à celle que présentait le thymus des témoins : lobules volumineux à contours réguliers, corticale dense et épaisse. Au fort grossissement, les thymocytes se montraient très serrés dans la corticale, présentant de nombreuses images de mitose. Il n'y avait pas de phénomènes pycnotiques ; les corpuscules de Hassall n'avaient subi aucune modification. L'administration de fortes doses de vitamine D, au cours d'une période variant de trois à dix-huit jours, ne provoque donc aucune lésion histologique dans le thymus du Lapin : nous avons même constaté, dans ces conditions, que les mitoses de thymocytes étaient particulièrement fréquentes.

ACTION DE LA VITAMINE E SUR LE THYMUS DU COBAYE (HYPERVITAMINOSE).

Le facteur lipo-soluble E, vitamine de la reproduction, est peu connu en dehors de son activité dans la sphère génitale. Nous avons étudié son action sur le thymus de douze Cobayes impubères, pesant de 260 à 330 grammes. Le produit utilisé était la vitamine E des laboratoires Byla : un milligramme de vitamine E correspondant à un centimètre cube de la solution huileuse.

— Une série de quatre Cobayes a reçu tous les deux jours, pendant 10 jours, une injection intra-péritonéale de 1 milligramme de vitamine E.

— Une seconde série de quatre animaux a reçu pendant 20 jours une injection de 1 milligramme de vitamine E tous les deux jours par voie intrapéritonéale.

— Une troisième série a reçu le même traitement pendant 28 jours.

Ces animaux étaient sacrifiés au gaz d'éclairage, 24 heures après la dernière injection. Aucune modification pondérale appréciable du thymus n'a été observée chez les Cobayes traités. L'examen histologique aboutissait au même résultat négatif. Le thymus était d'apparence tout à fait normale, et identique à celui des témoins.

L'hypervitaminose E, aux doses utilisées, nous a donc paru dépourvue de toute action sur la morphologie du thymus.

C. — Discussion des résultats obtenus dans les expériences précédentes.

Les modifications structurales du thymus au cours des hypervitaminoses ou des carences électives soulèvent dans leur interprétation un certain nombre de difficultés. Le seul résultat positif observé dans ces expériences est constitué par une involution thymique chronique, en général du type le plus banal, analogue à celle qu'on rencontre habituellement dans la sous-alimentation générale, dans les infections et les intoxications les plus diverses. Le problème est de savoir si l'involution thymique obtenue dans ces conditions résulte d'un effet direct, produit sur

le thymus par l'excès ou par l'absence d'une vitamine donnée, ou bien si ce phénomène n'est que la conséquence d'un trouble général de la nutrition : intoxication générale dans les hypervitaminoses, sous-alimentation ou état infectieux dans l'étude des régimes carencés.

Les hypervitaminoses provoquées déterminent, dans certains cas, des accidents toxiques graves pouvant aboutir à la mort.

L'hypervitaminose A est caractérisée par une dyskératose des tissus épithéliaux analogue à celle que provoque l'hypervitaminose : des troubles de la croissance et de l'état général, des hémorragies peuvent s'observer plus tardivement (COLLAZO et RODRIGUEZ ; CORNIL, CHEVALLIER et PAILLAS). L'hypervitaminose D peut donner lieu à des accidents encore plus sévères. Les diverses préparations commerciales d'Ergostérol irradié sont constituées par un mélange de substances dont certaines, comme nous l'avons déjà signalé, sont à la fois très toxiques et dépourvues de toute action antirachitique. A doses massives, ces solutions complexes provoquent rapidement des phénomènes d'insappétence, d'asthénie et d'inanition. Bientôt apparaissent des parésies, des contractures musculaires des extrémités, des hémorragies auriculaires et nasales, et la mort survient dans un état de cachexie et de marasme du 5^m au 14^m jour. Par contre, les préparations de vitamine D pure, cristallisée au synthétique, sont douées d'une toxicité très faible, infiniment moins grande que celle des produits bruts de l'irradiation de l'ergostérol.

Les vitamines B₁ et E, même à doses très élevées, n'entraînent l'apparition d'aucun trouble. On peut leur adjoindre la vitamine C, dont l'administration à doses massives provoque parfois quelques accidents bénins sans aucun retentissement sur l'état général.

Il est curieux de rapprocher ces données des résultats de nos expériences d'hypervitaminose. Dans un seul cas (hypervitaminose A) nous avons observé une diminution pondérale du thymus en valeur absolue, sans lésions histologiques bien nettes : il existait par contre un ralentissement léger de la croissance, et la courbe pondérale du thymus restait proportionnelle à celle du corps.

Dans tous les autres cas (hypervitaminose B₁, C, D, E), aucun trouble de l'état général, de la nutrition ou de la croissance ne fut observé ; le thymus restait absolument normal. Il est donc possible d'admettre que les hypervitaminoses n'exercent aucune action spécifique sur l'évolution du thymus ; lorsque la nutrition générale reste intacte, aucune modification n'apparaît au niveau de la glande (hypervitaminoses B₁, C, D et E) ; lorsque l'organisme est atteint, les altérations du thymus demeurent proportionnelles au trouble de la croissance générale (hypervitaminose A).

L'étude des résultats obtenus par les *régimes carencés* réserve des difficultés encore plus nombreuses. Quelques-unes semblent relativement faciles à éliminer : il est indispensable d'éviter les carences associées en réalisant un régime qui renferme, avec des proportions convenables, toutes les vitamines, à l'exception du facteur intéressé. Dans ce domaine, la littérature scientifique apporte à l'heure actuelle un choix considérable de régimes électivement carencés et bien équilibrés, parmi lesquels il suffit de choisir.

D'autres questions, au contraire, sont presque insolubles : quel peut être le rôle des accidents infectieux très fréquents dans l'avitaminose A, et plus encore de la sous-alimentation, commune à la plupart des carences, dans l'involution thymique ? Nous avons vu que la plupart des auteurs reconnaissent qu'il est impossible d'établir pratiquement une différence entre les lésions thymiques provoquées par l'avitaminose B et celles qu'on observe dans l'inanition totale. A un moment donné de leur évolution, — plus ou moins tardivement selon leur nature, — les avitaminoses A et C déterminent des troubles graves de la nutrition générale, un amaigrissement considérable, un état grave et cachectique qui aboutit à la mort. Ces troubles progressifs de l'état général sont plus marqués dans l'avitaminose A que dans le scorbut, dont l'évolution fatale demeure beaucoup plus rapide et hâtée par des hémorragies ; or, nous avons constaté que les lésions du thymus sont beaucoup plus prononcées dans la carence en facteur A que dans le scorbut. *Dans ces conditions, il est naturel de supposer que l'involution thymique au cours des avitaminoses représente simplement une réaction ba-*

nale et commune à tous les états de dénutrition. L'hypertrophie et la multiplication des formations hassalliennes, souvent rencontrées dans l'avitaminose A, n'apparaît pas comme un phénomène spécifique : nous avons vu qu'on peut les retrouver dans l'inanition totale (SALKIND, JOLLY et LEVIN).

Il n'existe donc aucun symptôme histologique qui caractérise l'involution thymique dans les carences électives.

D. — Résumé.

Nous avons constaté dans une série d'expériences que l'administration de doses élevées de vitamine A provoque une diminution de la croissance du thymus proportionnelle au retard de la croissance corporelle, tandis que l'administration des vitamines B₁, C, D et E, même à doses très élevées, ne produit aucune modification apparente, macroscopique ou microscopique, du thymus. L'avitaminose A provoque une involution thymique très accentuée chez le Rat impubère ; le même phénomène s'observe, à un degré beaucoup moins prononcé, chez le Cobaye scorbutique. Dans les deux cas, il s'agit d'une involution thymique banale, du type chronique, dépourvue de tout symptôme caractéristique.

Il ne semble pas que ces expériences permettent de mettre en évidence une relation directe entre l'une ou l'autre des vitamines et l'évolution anatomo-physiologique du thymus. Les modifications de la glande observées dans l'hypervitaminose A, dans les avitaminoses A et C, s'accompagnent en effet chaque fois de troubles plus ou moins marqués de l'état général, de la nutrition et de la croissance ; elles peuvent être considérées comme des cas particuliers de l'involution thymique des intoxications, des états infectieux ou de la sous-alimentation chronique.

CHAPITRE III

ACTION DES AGENTS STIMULANTS OU INHIBITEURS DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

L'innervation du thymus des Mammifères est assurée par des filets issus du pneumogastrique et du sympathique ; ces derniers proviennent des ganglions cervicaux et du premier ganglion thoracique.

Nous nous sommes efforcé, dans ce travail, de préciser l'action respective des deux composants du système nerveux thymique sur l'évolution anatomique et histologique de l'organe ; dans ce but, nous avons étudié l'action d'un certain nombre de substances, dont les recherches pharmacodynamiques ont fait connaître les effets sur le fonctionnement du sympathique et du vague.

Du point de vue pharmacodynamique, les agents utilisés peuvent se répartir suivant la classification suivante :

1) *Agent parasymphaticotonique d'action centrale* (stimulant le noyau même du pneumogastrique, et privé d'action par la vagotomie) :

VAGOTONINE.

2) *Agents parasymphaticotoniques d'action périphérique* (renforçant et prolongeant l'action de l'hormone vagale, dont ils empêchent la destruction au niveau des extrémités nerveuses) :

ESERINE ET GENESERINE.

3) *Agents parasymphicomimétiques* (d'action analogue ou identique à l'hormone vagale elle-même) :

ACÉTYLCHOLINE.

CARBAMINOYLCHOLINE (Doryl Merck).

4) *Agent parasymphicolytique* (provoquant la destruction de l'hormone vagale) :

ATROPINE.

5) *Agent sympathicomimétique* (d'action analogue ou identique à celle de l'hormone sympathique ou sympathine) :

ADRÉNALINE.

6) *Agent sympathicolytique* (provoquant la destruction de l'hormone sympathique) :

PROSYMPAL (chlorhydrate de benzo-(diéthyl, aminométhyl)-dioxane).

7) HISTAMINE. — L'histamine serait l'agent humoral libéré par le système nerveux histaminergique, troisième système nerveux de la vie végétative selon la théorie d'UNGAR, dont les idées restent très discutées.

Du point de vue physiologique, ces divers produits appartiennent à trois groupes différents :

— les uns sont des hormones : adrénaline, vagotonine, acétylcholine ;

— un autre se trouve normalement au cours de la dégradation des protéines alimentaires ou tissulaires : c'est l'histamine ;

— les derniers sont des substances pharmacologiques qui ne se trouvent jamais à l'état physiologique dans les tissus des Mammifères : c'est le cas de l'Atropine, de la Génésérine, de la Carbaminoylcholine, du Prosympal.

L'action sur le thymus de certains de ces agents, administrés par voie parentérale, a déjà fait l'objet de plusieurs études.

L'*atropine*, selon SALKIND (1915) administrée à la dose de 1/2 centigramme chez un Rat de 37 grammes, provoque l'apparition de nombreuses mitochondries, vingt minutes après l'injection. Avec un décigramme, l'animal est tué rapidement ; avec des doses inférieures à 1 milligramme pour 10 grammes de poids, l'action est nulle sur le thymus. SELYE (1936) en pratiquant plusieurs injections d'atropine dans l'espace de 48 heures chez

le Rat, provoque une involution considérable du thymus, qui perd les trois quarts de son poids par pycnoses des petites cellules thymiques.

L'adrénaline produit une involution thymique accélérée suivant GOLDNER (1923), IGURA (1927), SELYE (1936). GOLDNER, chez le chien nouveau-né, administre 1/3 de milligramme à 1 milligramme chaque jour, pendant un mois, en injections sous cutanées. Il note une raréfaction des thymocytes, une multiplication et une hypertrophie des corpuscules de Hassall, et l'apparition de cellules géantes qui subissent ultérieurement une dégénérescence kystique. Selon SELYE, l'adrénaline produit une atrophie brutale et rapide du thymus, avec pycnoses massives des thymocytes.

LEBLOND (1939) a étudié l'action de l'histamine chez la souris : malgré des doses massives du produit (14 injections en 48 heures d'un total de 57 milligrammes) il n'a observé aucune modification du thymus.

L'action de la vagotonine, de la gènesérine, de l'acétylcholine, de la carbaminoylcholine et du prosympal sur le thymus n'a jamais été étudiée.

Il est intéressant de rapprocher des recherches que nous venons de rappeler celles de PIGHINI, de FLORENTIN, FONTAINE et HENNEQUIN.

PIGHINI (1922) après section unilatérale du pneumogastrique chez le Poulet, observe une raréfaction des thymocytes, une hypertrophie des corpuscules de Hassall et une accumulation des lipoides dans le thymus.

FLORENTIN, FONTAINE et HENNEQUIN (1936) ont procédé à l'extirpation du ganglion cervical supérieur du sympathique chez le Lapin. Le thymus est normal au cours de la première semaine qui suit l'intervention. Son volume semble s'accroître légèrement. Au bout de douze jours environ apparaissent des modifications histologiques : avant tout, une tendance à l'uniformisation des follicules comme si les thymocytes envahissaient progressivement la région centrale des lobules, qui se densifie. Quelques corpuscules de Hassall se rencontrent, mais ils sont moins nombreux qu'à l'état normal et ne semblent pas en voie d'accroissement. Après 46 à 70 jours, le thymus est bien développé : son homogénéisation est complète ; les corpuscules concentriques ont complètement disparu. C'est un thymus lymphoïde pur, dans lequel les éléments épithéliaux sont entièrement supplantés par les thymocytes.

Nous résumons ci-dessous les résultats de nos recherches personnelles :

EXPÉRIENCE I. — *Action de l'adrénaline sur le thymus du Lapin et du Rat.*

L'action de l'adrénaline a été étudiée sur deux séries de Rats albinos et trois séries de Lapins, âgés de six à neuf semaines. Chaque série comprenait six à huit animaux appartenant à la même portée, et dont la moitié était conservés comme témoins. La dose quotidienne, administrée en injection sous-cutanée, était de 1/4 de milligramme dans les quatre premières séries. Dans la

cinquième, nous avons administré 1/2 milligramme par jour en deux injections. Tous les animaux étaient sacrifiés par assomage douze heures après la dernière injection. Nous avons résumé dans le tableau reproduit ci-dessous les résultats pondéraux enregistrés dans ces expériences : on verra que, dès le quatrième jour de l'expérience, la diminution du poids du thymus est très sensible, et qu'elle s'accroît à mesure que se prolonge le traitement. Nous avons pris comme exemples pour chaque série des animaux dont le poids initial était identique ou très voisin.

| SÉRIE | DÉSIGNATION | N° | TRAITEMENT | POIDS DU THYMUS |
|-------|--------------|----|--------------------|--------------------|
| I | Rats albinos | 1 | Témoin | 0,24 gr. |
| | | 3 | id. | 0,18 gr. |
| | | 4 | 4 jours × 1/4 mgr | 0,15 gr. |
| | | 6 | id. | 0,14 gr. |
| II | Rats albinos | 8 | Témoin | 0,27 gr. |
| | | 10 | id. | 0,22 gr. |
| | | 12 | 20 jours × 1/4 mgr | 0,09 gr. |
| | | 15 | id. | 0,12 gr. |
| III | Lapins | 1 | Témoin | 1,10 gr. |
| | | 2 | id. | 1,02 gr. |
| | | 6 | 12 jours × 1/4 mgr | 0,82 gr. |
| | | 7 | id. | 0,66 gr. |
| IV | Lapins | 10 | Témoin | 1,43 gr. |
| | | 12 | id. | 1,23 gr. |
| | | 13 | 30 jours × 1/4 mgr | 0,49 gr. |
| | | 14 | id. | 0,60 gr. |
| V | Lapins | 15 | Témoin | 1,51 gr. |
| | | 17 | id. | 1,37 gr. |
| | | 19 | 30 jours × 1/2 mgr | 0,77 gr. |
| | | 20 | id. | 0,44 gr. |

Des modifications histologiques importantes accompagnent cette involution anatomique de l'organe.

Série I : après quatre jours de traitement le thymus des Rats adrénalinisés présente quelques symptômes intéressants ; les lobules ont conservé leurs contours géométriques normaux, mais la corticale paraît moins dense, plus étroite que chez les témoins. On trouve quelques pycnoses dans la substance médullaire et dans la corticale.

Série II : après 20 jours de traitement, les modifications sont beaucoup plus profondes. La corticale ne forme qu'une très mince croûte au pourtour des lobules. D'épaisses bandes d'un tissu conjonctif très vascularisé découpent leurs contours et tendent à les fragmenter, envoyant des digitations dans leur épaisseur. Les corpuscules de Hassall sont nombreux, mais ne présentent pas d'hypertrophie. Les mitoses sont très rares dans la corticale ; on observe quelques pycnoses disséminées de thymocytes.

Les mêmes symptômes se rencontrent, à peu de différence près, dans le thymus des Lapins traités par l'adrénaline.

Série III : Après douze jours de traitement, les dimensions des lobules paraissent diminuées ; leurs contours sont irréguliers, polycycliques ; il y a de très rares mitoses. Les corpuscules de Hassall sont abondants, sans hypertrophie.

Série IV et V : Après trente jours de traitement, l'involution histologique du thymus se complète : les lobules sont de dimensions très réduites, d'apparence homogène sur toute leur étendue, et séparés par de longs espaces d'un tissu conjonctivo-graisseux riche en vaisseaux. Les mitoses ont complètement disparu. Les corpuscules de Hassall sont devenus très rares : certains ont subi une transformation kystique. Aucune différence n'est appréciable entre les animaux qui ont reçu 1/4 de milligramme d'adrénaline par jour (série IV) et ceux qui ont reçu 1/2 milligramme en deux injections (série V).

Les résultats obtenus dans cette expérience sont donc tout à fait concordants ; il est indéniable que l'adrénaline, du point de vue anatomique comme du point de vue histologique, produit une accélération de l'involution du thymus.

EXPÉRIENCE II. — *Action de la vagotonine sur le thymus du Lapin, du Cobaye et du Rat.*

Notre étude a porté sur quatre séries d'animaux : une série de Cobayes, deux séries de Rats albinos, une série de Lapins.

Série I. — Des jeunes Cobayes de 130 à 165 grammes ont reçu pendant deux jours et quatre jours une dose quotidienne de 5 milligrammes de vagotonine en injection intrapéritonéale. Ils étaient sacrifiés 12 heures après la dernière injection.

Aucune modification du thymus n'apparaît à l'examen macroscopique ; l'organe est bien développé, volumineux, comme chez les témoins, et son poids n'a subi aucune variation. L'étude microscopique elle-même révèle très peu de symptômes : les vaisseaux sont congestifs, avec une lumière large et bourrée d'hématies ; les lobules ont gardé leurs dimensions et leur aspect habituel ; les mitoses sont nombreuses dans la corticale et les phénomènes pycnotiques sont rares ; aucune modification n'est perceptible à l'examen des corpuscules de Hassall.

Série II. — Huit Rats jeunes de 55 à 80 grammes ont reçu pendant un temps variable (1 à 4 jours) des injections intrapéritonéales de vagotonine à la dose de 5 milligrammes par jour. Trois animaux sont morts à la suite de phénomènes convulsifs après la troisième ou la quatrième injection. Les autres étaient sacrifiés 24 heures après la 1^{re}, la 2^{me}, la 3^{me} ou la 4^{me} injection.

Les résultats sont différents, dans cette série, selon que les Rats sont morts spontanément au cours du traitement ou bien ont survécu. Dans le premier cas, il existait des modifications régressives très nettes du thymus à l'examen histologique : si les lobules conservaient leurs dimensions normales, la corticale était amincie, réduite à une croûte périphérique. Les vaisseaux apparaissaient volumineux, bourrés d'hématies. Les corpuscules de Hassall semblaient presque avoir disparu et quelques pycnoses apparaissaient çà et là, éparses sur toute la surface du lobule.

Dans le second groupe, chez les Rats sacrifiés 24 heures après une à quatre injections, le thymus ne présentait aucune modification pondérale ou histologique, si ce n'est une congestion surtout marquée au niveau de la médullaire.

Série III. — Huit jeunes Rats, pesant 35 à 42 grammes au début de l'expérience, ont reçu pendant 18 jours une injection intra-péritonéale quotidienne de 1/2 milligramme de vagotonine. Les animaux ont tous supporté parfaitement ces conditions : leur évolution pondérale est superposable à celle des témoins. Ils étaient sacrifiés 24 heures après la dernière injection.

Les modifications pondérales du thymus dans cette série restent peu significatives : le poids moyen de l'organe est de 0 gr. 112 chez les animaux en expérience (maximum : 0 gr. 17 ; minimum : 0 gr. 09) contre 0 gr. 124 chez les témoins (maximum : 0 gr. 18 ; minimum : 0 gr. 12). Par contre, l'examen histologique apporte des enseignements plus précis : les contours irréguliers et polycycliques des lobules, la diminution de l'épaisseur de la substance corticale témoignent d'une hypo-activité de l'organe. Les corpuscules de Hassall n'ont subi aucune modification sensible dans leur nombre ou dans leur dimensions ; les mitoses de thymocytes persistent dans la corticale et les pyénoses sont peu fréquentes.

Série IV. — Six jeunes Lapins, de 450 à 520 grammes, ont reçu pendant 7 jours, deux injections intra-péritonéales quotidiennes de vagotonine, à raison de 5 milligrammes par injection. Ils furent sacrifiés, le 8^me jour, douze heures après la dernière injection.

Aucune modification pondérale du thymus n'a été perceptible chez les animaux traités : le poids moyen était de 0 gr. 87 contre 0 gr. 81 chez les témoins. L'examen histologique montrait seulement une congestion intense de l'organe. Les lobules gardaient des contours réguliers, une corticale épaisse, avec des thymocytes denses et présentant fréquemment des images de mitose ; les corpuscules de Hassall ne semblaient pas modifiés.

**

Dans l'ensemble, ces quatre séries n'éclairent pas complètement l'action de la vagotonine sur le thymus. Chez des Rats qui ont subi un traitement prolongé par l'hormone ou qui ont succombé, avec des manifestations convulsives, à la suite de doses très fortes, le thymus présente histologiquement des modifications régressives plus ou moins marquées, sans que son

poïds en soit influencé. Mais un traitement plus bref, même lorsqu'il entraîne l'administration de fortes doses de vagotonine, ne lèse aucunement le thymus du Rat, du Cobaye et du Lapin : à l'examen histologique, on voit persister tous les symptômes qui traduisent une pleine activité de l'organe.

EXPÉRIENCE III. — *Action de la Génésérine sur le thymus du Lapin et du Cobaye.*

Cette expérience a porté sur deux séries de Lapins et une série de Cobayes.

Série I. — Quatre Lapins de sept à huit semaines, pesant de 480 à 600 grammes, reçoivent une injection sous-cutanée de 1 milligramme de génésérine. Ils sont sacrifiés au gaz d'éclairage deux heures après l'injection.

L'examen histologique du thymus révèle une congestion intense de l'organe ; les mitoses sont nombreuses dans la corticale ; on ne note pas de phénomènes pycnotiques.

Série II. — Quatre Lapins, de même âge et de même poids que dans la précédente série, reçoivent quatre injections de 1/2 milligramme de génésérine, les injections se suivant à intervalles réguliers de deux heures et demie chacune. La durée totale de l'expérience est de 11 heures.

A l'étude histologique, le thymus montre aussi peu de modifications que dans la série précédente : si l'on excepte une congestion intense, on ne trouve pas de phénomènes de pycnose et les mitoses sont nombreuses dans la corticale.

Série III. — Six Cobayes de 100 à 120 grammes reçoivent pendant une semaine deux injections intra-péritonéales quotidiennes de génésérine, à raison de 1/2 milligramme par jour. Ils sont sacrifiés au gaz d'éclairage douze heures après la dernière injection. Deux animaux sont morts le quatrième et le cinquième jour ; le thymus n'a pu être étudié.

L'examen de la glande chez les survivants ne permet de noter aucune modification pondérale appréciable ; le poids moyen est de 0 gr. 255 contre 0 gr. 240 chez les témoins. L'étude histologique apporte aussi peu de renseignements : l'aspect microscopique est tout à fait celui d'un thymus normal.

*

**

Il ressort de ces trois séries d'expérience que la gènesérine, même à doses fortes et prolongées, ne produit aucune modification régressive dans le thymus du Lapin et du Cobaye.

EXPÉRIENCE IV. — *Action du chlorure de carbaminoylcholine (Doryl) sur le thymus du Cobaye et du Lapin.*

Cette expérience comporte une série de Cobayes et deux séries de Lapins.

Série I. — Quatre Cobayes de 100 à 130 grammes ont reçu une injection sous-cutanée unique de $1/10^{\text{me}}$ de milligramme de carbaminoylcholine. Ils ont succombé dans une période variant de trente minutes à deux heures, après avoir présenté une diarrhée intense, de la dyspnée, du larmolement et un écoulement continu de salive au dehors de la bouche.

Cependant, les lésions histologiques provoquées au niveau du thymus étaient nulles : prélevé aussitôt après la mort, il présentait une congestion vasculaire intense, mais aucune augmentation des phénomènes de pycnose.

Série II. — Quatre Lapins de 510 à 600 grammes reçoivent une injection sous-cutanée unique de $1/4$ de milligramme de Doryl. Ils sont sacrifiés deux heures après l'injection, après avoir présenté des symptômes analogues à ceux que nous avons signalé chez le Cobaye dans l'expérience précédente (dyspnée, sudation, larmolement, etc...)

A l'examen histologique du thymus, on ne rencontre aucune lésion apparente : des figures de mitoses sont visibles dans la corticale des lobules, les pycnoses sont absentes.

Série III. — Quatre Lapins de 460 à 530 grammes reçoivent, à intervalles réguliers de deux heures et demie, quatre injections sous-cutanées de $1/20^{\text{me}}$ de milligramme de Doryl. Ils sont sacrifiés 11 heures après le début de l'expérience ; un animal était mort après la seconde injection, un autre après la troisième.

Dans cette série encore, aucune modification histologique notable n'a été constatée au niveau du thymus, à l'exception d'une congestion intense de l'organe.

Les animaux de ces trois séries, traités par le chlorure de carbaminoylcholine, présentent donc un contraste frappant entre l'intensité des signes cliniques et vaso-moteurs (dyspnée, salivation, sudation, larmolement, congestion généralisée des viscères) et l'intégrité complète d'un organe aussi fragile que le thymus à toutes les intoxications. Cependant, l'intoxication avait été assez grave pour provoquer, dans plusieurs cas, la mort des sujets traités.

EXPÉRIENCE V. — *Action de l'acétylcholine-génésérine sur le thymus du Lapin.*

L'acétylcholine représente, selon de nombreux auteurs, l'hormone vagale elle-même, c'est-à-dire la substance active libérée par l'excitation du pneumogastrique au niveau de ses terminaisons. Mais cette substance subit une désintégration rapide dans l'organisme ; aussi, nous a-t-il paru intéressant d'associer les injections de chlorure d'acétylcholine à de faibles doses de génésérine, car l'ésérine et ses dérivés ont la propriété de retarder la destruction de l'hormone vagale au niveau des tissus.

Deux séries de Lapins, pesant de 450 à 560 grammes, ont été utilisées dans cette expérience.

Série I. — Quatre Lapins ont reçu simultanément une injection sous-cutanée de 1/4 de milligramme de génésérine et de trois centigrammes de chlorure d'acétylcholine. Ils sont sacrifiés deux heures après.

A l'examen histologique, le thymus ne montrait aucune modification, si ce n'est une congestion intense.

Série II. — Quatre Lapins ont reçu, à des intervalles réguliers de deux heures et demie, quatre injections sous-cutanées, renfermant chacune 1/4 de milligramme de génésérine et deux centigrammes de chlorure d'acétylcholine. Ils sont sacrifiés 11 heures après le début du traitement ; un animal était mort spontanément à la 7^{me} heure de l'expérience.

Aucune lésion histologique n'est visible à l'examen du thy-

mus ; la congestion vasculaire, déjà signalée dans les expériences précédentes, se retrouve ici à un degré très accusé.

EXPÉRIENCE VI. — *Action de Prosympal sur le thymus du Lapin et du Cobaye.*

Le chlorhydrate de benzo-(diéthyl-aminométhyl)-dioxane ou *Prosympal*, est une substance de synthèse appartenant au groupe des sympathicolytiques : non seulement il s'oppose à l'excitation électrique du Sympathique, mais encore à l'action de l'adrénaline sur le Sympathique (action adrénalytique).

Série I. — Six jeunes Lapins de 350 à 405 grammes reçoivent matin et soir, par voie intra-péritonéale, une injection de 2 centigrammes de prosympal pendant six jours. Ils sont sacrifiés, le 7^me jour, douze heures après la dernière injection.

Série II. — Six jeunes Cobayes de 150 à 180 grammes reçoivent, matin et soir, par voie péritonéale également, une injection d'un centigramme de prosympal pendant deux, quatre ou six jours. Ils sont sacrifiés chaque fois douze heures après la dernière injection.

Le résultat de ces deux séries expérimentales est en tous points comparable : le traitement a été parfaitement supporté par tous les animaux, dont l'augmentation pondérale est restée identique à celle des témoins. Le thymus était volumineux, de teinte rosée et congestive. L'étude histologique révéla un organe tout à fait normal, avec des mitoses nombreuses dans la corticale des lobules et des pycnoses très rares.

EXPÉRIENCE VII. — *Action de l'atropine sur le thymus du Rat.*

Agent vagolytique, l'atropine exerce dans le domaine du vague une action symétrique à celle du prosympal dans le domaine du sympathique. Une série de neuf Rats blancs, de 90 à 120 grammes, a été traitée par le sulfate neutre d'atropine à raison de deux injections d'un quart de milligramme par jour. Un premier groupe de trois animaux était sacrifié au bout de 48 heures, après trois injections ; un second groupe au bout de quatre jours ; un troisième après six jours d'expérience.

La diminution pondérale du thymus dans ces trois groupes, était considérable, comme en témoignent les exemples suivants :

| N° | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS |
|----|-----------------------|----------------|--------------------|
| 1 | Témoin | 108 grs | 0,21 |
| 3 | id. | 95 grs | 0,17 |
| 5 | 48 heures | 99 grs | 0,12 |
| 8 | 4 jours | 102 grs | 0,08 |
| 12 | 6 jours | 88 grs | 0,11 |

L'examen histologique permettait de mettre en évidence une tendance très nette à l'homogénéisation des lobules thymiques : la corticale, beaucoup moins dense qu'à l'état normal, tendait à se confondre avec la médullaire. Les pycnoses de thymocytes étaient très nombreuses ; par contre, des mitoses persistaient, assez rares, à la périphérie du lobule.

L'atropine entraîne donc une involution thymique accélérée chez le Rat blanc.

EXPÉRIENCE VIII. — *Action de l'histamine sur le thymus du Rat.*

Nous avons déjà rappelé brièvement que UNGAR a récemment individualisé, en face du pneumogastrique et du sympathique, un troisième système nerveux de la vie végétative, le *système nerveux « histaminergique »* dont l'intermédiaire humoral serait constitué par l'histamine. Cette doctrine est discutée par de nombreux auteurs, qui considèrent l'histamine comme un simple produit de désintégration des tissus. Quoiqu'il en soit, selon SELYE (1936), les pycnoses thymiques enregistrées dans un grand nombre d'intoxications seraient liées à la libération dans l'organisme d'une quantité importante d'histamine, ou d'une substance appartenant à ce groupe. Nous avons étudié dans ce travail l'action de l'Histamine sur une série de neuf Rats blancs, de 45 à 50 grammes. Ils ont reçu chaque jour, par voie intrapéritonéale, deux injections d'un milligramme de chlorhydrate d'histamine. Un groupe de trois animaux a été sacrifié le 7^{me} jour, douze heures après la dernière injection ; un second groupe le 10^{me} jour ; un troisième groupe le 16^{me} jour.

Dans tous les cas, le traitement a été parfaitement supporté par les Rats en expérience ; le poids du thymus n'avait subi aucune diminution appréciable par rapport à celui des témoins ; l'examen histologique montrait un thymus normal, sans phénomènes de pycnoses.

Il apparaît donc que, même dans un traitement prolongé, l'histamine est sans action sur le thymus du Rat.

*

**

Il ressort de ce groupe d'expériences un certain nombre de faits :

1°) L'adrénaline, dont l'action est identique à celle de la stimulation du sympathique, entraîne une régression marquée du thymus, avec augmentation du nombre des pycnoses.

2°) L'atropine, qui paralyse le pneumogastrique et provoque indirectement la prépondérance du sympathique, provoque également une involution thymique, avec accroissement des phénomènes pycnotiques.

3°) Les substances qui paralysent le sympathique (prosympal), stimulent le pneumogastrique (vagotonine, génésérine) ou exercent une action analogue à celle du vague (acétylcholine, carbominoylcholine), même lorsque ces substances sont administrées à doses massives, toxiques, et provoquent des accidents graves pouvant aboutir à la mort, ne déterminent que peu ou pas de lésions au niveau du thymus. Ce phénomène est d'autant plus frappant que le thymus est un des organes les plus fragiles de l'économie, réagissant par des pycnoses en masse et par une atrophie rapide à de nombreuses causes qui atteignent moins profondément l'organisme que les poisons neurovégétatifs dont nous venons de signaler l'action.

4°) Enfin, l'histamine, même en traitement prolongé, paraît sans action sur le thymus.

*

**

Si l'on joint à ces résultats les recherches de PIGHINI sur les pycnoses thymiques qui succèdent à la vagotomie, et les re-

cherches de FLORENTIN et de ses collaborateurs sur la prolifération thymocytaire qui suit la destruction du sympathique cervical, on concevra qu'il est tentant de proposer l'explication suivante à l'action du système nerveux végétatif sur le thymus :

1) *La prolifération des thymocytes serait sous la dépendance du pneumogastrique*, dont l'inhibition physiologique (atropine) ou mécanique (vagotomie), favorise l'involution thymique.

2) *La destruction des thymocytes par pycnose serait sous la dépendance du système adrénalino-sympathique*, dont la stimulation (adrénaline) favorise l'involution thymique, tandis que sa destruction (gangliectomie cervicale) provoque la prolifération des thymocytes.

Cette interprétation reste évidemment à l'état d'hypothèse ; mais il nous semble qu'elle a le mérite de cadrer avec tous les faits connus, et d'apporter une explication très simple aux relations du système nerveux végétatif avec le thymus.

TROISIÈME PARTIE

**ACTION DES GLANDES ENDOCRINES SUR
L'ÉVOLUTION ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE
DU THYMUS DES RONGEURS**

CHAPITRE I

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES CORRÉLATIONS THYMO-ENDOCRINIENNES

L'existence de corrélations entre le thymus et la majorité des glandes endocrines est sûre : des preuves en sont apportées dans les domaines les plus divers.

RECHERCHES EMBRYOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES. — De telles relations existent certainement, dans le domaine embryologique, entre le thymus et les autres glandes dérivées de l'appareil branchial : thyroïde et parathyroïdes. LAUNOY (1914) a réuni ces divers organes sous le nom général d'*appareil thymo-thyroïdien*. Sans entrer dans le détail de ces origines communes, sur lesquelles nous aurons l'occasion d'insister dans les chapitres ultérieurs, nous rappellerons que ce terme d'« appareil thymo-thyroïdien » paraît justifié, jusque chez l'adulte, par trois ordres de faits :

1°) Il existe des corrélations vasculaires et lymphatiques étroites entre la thyroïde, les parathyroïdes et le thymus ;

2°) Les continuités tissulaires thymo-thyroïdiennes, thymo-parathyroïdiennes, sont extrêmement fréquentes, et la littérature scientifique en apporte chaque année de nouveaux exemples ;

3°) Certains auteurs admettent qu'il est possible, même chez l'adulte, d'assister à la transformation d'un tissu glandulaire issu du système branchial en un autre de ces tissus glandulaires (de WINIWARTER) : ainsi des nodules thymiques pourraient apparaître aux dépens d'un lobe thyroïdien. L'évolution des tissus glandulaires dérivés du pharynx branchial ne serait donc pas arrêtée définitivement dès les premiers stades de l'embryogénèse, mais des mutations pourraient survenir, jusque chez l'adulte, entre les tissus thyroïdien, parathyroïdien et thymique.

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES. *L'Hormone thymique*, n'a pas encore été individualisée du point de vue physico-chimique. Il n'en reste pas moins que les extraits retirés du thymus sont doués d'un grand nombre de propriétés, qui peuvent se ranger sous trois chefs (cf. première partie) :

1° Action favorable sur la croissance somatique et le développement des glandes sexuelles ;

2° Rôle dans la fixation du calcium sur le squelette ;

3° Activités pharmacodynamiques diverses : antidiurétique, stimulante de la contraction des muscles lisses.

Les extraits de thymus possèdent donc une action synergique ou antagonistes d'un certain nombre d'hormones. Deux exemples nous suffiront à préciser ces faits :

— KRIZENECKY (1931) a démontré récemment que l'association d'extrait de thymus au traitement thyroïdien pouvait neutraliser en grande partie l'action spécifique de la thyroxine sur l'évolution pondérale des animaux traités : l'amaigrissement est beaucoup moins important que lorsque la même dose de thyroxine est administrée isolément.

— Les recherches de TEMESVARY (1926) et ALONGLE (1931) ont montré que les extraits de thymus associés à l'extrait post-hypophysaire renforçaient considérablement l'action de celui-ci sur la diurèse et la contraction des muscles lisses.

RECHERCHES ANATOMIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES. — C'est pourtant dans le domaine morphologique que s'affirment avec la plus grande netteté les relations du thymus et du système endocrinien ; bornons-nous à en rapporter quelques exemples typiques :

1°) Il est d'observation déjà ancienne que l'involution physiologique du thymus se produit habituellement au voisinage de la puberté, coïncidant ainsi avec la maturation des gonades. L'exactitude de cette notion demande à être précisée, mais la coïncidence plus ou moins grossière d'un arrêt de la croissance thymique avec les perturbations endocriniennes considérables qui accompagnent le déclin de la croissance somatique et le début de l'activité génitale constitue un phénomène particulièrement frappant ;

2°) La persistance et l'hypertrophie du thymus ont été signalés dans plusieurs affections endocriniennes, telles que l'insuffisance surrénale chronique ou maladie d'ADDISON ; l'adénome éosinophile de l'hypophyse (syndrome acromégatique) ; l'hyperthyroïdie (maladie de Basedow).

RECHERCHES DE MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE. — Il existe donc en faveur de l'existence de corrélations thymo-endocriniennes un ensemble de faits des plus significatifs. Nous nous sommes attachés dans cette thèse à mettre en évidence, dans le domaine de l'histologie expérimentale, l'action des diverses sécrétions glandulaires de l'économie sur le thymus, son évolution pondérale, sa structure microscopique.

Cette étude a servi de prétexte à des recherches antérieures particulièrement nombreuses et contradictoires ; sauf de très rares exceptions, elles n'ont permis d'apporter aucune solution définitive à ces questions.

On se trouve, en effet, sur le terrain expérimental, en butte à d'importantes difficultés techniques qu'il nous faut passer en revue. Nous étudierons successivement :

1°) *les variations physio-pathologiques du poids du thymus ;*

2°) *la technique des ablations glandulaires et de l'administration des produits hormonaux ;*

3°) *la technique générale des examens : sacrifices des animaux, ablation du thymus, étude pondérale et histologique des organes prélevés.*

1° VARIATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU THYMUS
DANS UNE MÊME ESPÈCE ANIMALE

Chez des animaux de même âge, appartenant à la même espèce, des chiffres très variables peuvent être relevés dans le poids du thymus. On sait qu'il s'agit d'un organe particulièrement sensible à tous les facteurs qui retentissent sur l'état général et la nutrition. Citons quelques exemples de facteurs favorisant l'involution thymique :

- dans l'ordre physiologique : la gravidité, l'allaitement ;
- dans l'ordre pathologique : la sous-alimentation, le jeûne, les maladies infectieuses, la carence en vitamines.

Même lorsqu'on opère dans des conditions expérimentales optima, sur des animaux très jeunes, appartenant à la même portée, et de poids sensiblement identique, on peut encore noter des variations pondérales importantes.

Voici les chiffres observés dans une portée de 8 jeunes Rats blancs, élevés dans la même cage.

| N° | Poids du Corps | Poids du Thymus |
|----|----------------|-----------------|
| 1 | 39 gr. | 0,11 gr. |
| 2 | 43 gr. | 0,13 gr. |
| 3 | 42 gr. | 0,10 gr. |
| 4 | 31 gr. | 0,07 gr. |
| 5 | 40 gr. | 0,09 gr. |
| 6 | 37 gr. | 0,10 gr. |
| 7 | 43 gr. | 0,12 gr. |
| 8 | 40 gr. | 0,13 gr. |

Dans une même série, le poids du thymus peut donc varier presque du simple au double. Afin de réduire au minimum cet inconvénient, nous nous sommes appliqué à respecter les conditions suivantes dans nos expériences :

a) nous avons comparé des animaux de même âge, le plus souvent de la même portée, en écartant ceux qui présentaient soit au début, soit à la fin de l'expérience, un écart manifeste dans leur poids corporal avec l'ensemble de leurs congénères.

b) nous avons utilisé des séries comprenant un nombre assez élevé d'animaux (six à huit au minimum), de façon à réduire l'ampleur des variations individuelles. Ce principe nous a conduit dans la plupart des cas à préférer au Cobaye, comme sujet d'expériences, le Lapin et le Rat dont les portées sont beaucoup plus nombreuses.

c) dans les recherches pratiquées sur des animaux pubères, nous avons séparé mâles et femelles afin d'éviter les modifications qu'apporte à la morphologie du thymus une gravidité intercurrente.

2° TECHNIQUE DES ABLATIONS GLANDULAIRES ET DE L'ADMINISTRATION DE PRODUITS HORMONAUX

Nos recherches expérimentales peuvent se classer sous quatre chefs :

- a) administration parentérale d'hormones cristallisées ou synthétiques ;
- b) administration parentérale d'extraits glandulaires ;
- c) implantations répétées de glandes fraîches ;
- d) ablations glandulaires.

a) *Administration parentérale d'hormones cristallisées ou synthétiques.*

Dans tous les cas où l'hormone de la glande étudiée existait sous forme de préparations cristallisées ou synthétiques, nous avons préféré ces produits aux extraits totaux d'organe. Ceux-ci offrent plusieurs inconvénients dans le domaine expérimental: non seulement ils résultent de manipulations physiques et chimiques très variables suivant le Laboratoire qui les prépare (ce qui rend difficile l'appréciation de leur posologie et la comparaison des résultats), mais, de plus, ils renferment souvent plusieurs principes hormonaux dont l'action sur le thymus peut être contradictoire. Ainsi l'extrait d'ovaire renferme deux hormones dont l'une, la *folliculine*, exerce une action thymo-dépres-

sive des plus nettes, alors que la seconde ou *progestine* paraît à peu près dépourvue d'action sur le thymus.

Il est donc toujours préférable de faire usage d'un produit chimiquement pur, de formule connue, et dont il est possible de cataloguer exactement la posologie et les effets.

Nous avons utilisé dans nos recherches les hormones suivantes sous forme cristallisée ou synthétique :

- *oestrone ou folliculine* et ses dérivés (dihydrofolliculine et son benzoate) ;
- *progesterone* ;
- *testosterone* (acétate et propionate) ;
- *thyroxine* ;
- *diiodotyrosine* ;
- *adrénaline*.

Les hormones sexuelles étaient administrées en solution huileuse, les autres en solution aqueuse physiologique ; la voie sous-cutanée et la voie intra-péritonéale ont été employées toutes deux suivant les cas.

b) *Administration parentérale d'extraits glandulaires*. — Nous avons également étudié l'action de nombreux extraits, soit que nous désirions comparer leurs effets avec ceux des hormones cristallisées, soit que la purification de ces extraits fut encore insuffisante pour permettre un isolement parfait de leurs hormones :

- *extraits totaux anté-hypophysaire et post-hypophysaire*,
- *hormone somatotrope*,
- *hormones gonadotropes urinaires*,
- *extraits thyroïdiens*,
- *extrait parathyroïdien*,
- *extrait cortico-surrénal*.

Chaque fois qu'il a été possible, nous avons utilisé pour chaque glande plusieurs extraits de provenances différentes : ainsi, pour les hormones gonadotropes, nous avons administré des produits des Laboratoires Byla, Roussel et Bayer.

c) *Implantations répétées de glandes fraîches*. — L'hyperhormonisation provoquée par l'injection d'hormones pures ou d'extraits présente le gros inconvénient d'être discontinue. Cet

inconvenient est réduit par l'emploi des solutions huileuses, dont la résorption est beaucoup plus lente, mais il demeure manifeste pour les produits administrés en solution aqueuse.

Nous avons tenté d'apporter à l'organisme animal un afflux régulier d'hormone en utilisant l'assimilation progressive des greffes d'organes frais. Les greffons de surrénale entière ou de cortico-surrénale, de thyroïde et de thymus, étaient prélevés aseptiquement sur des Lapins et des Rats impubères sacrifiés par assommage, divisés en plusieurs fragments et introduits aussitôt, sans anesthésie, dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos chez les animaux de même espèce. Une asepsie minutieuse a présidé à ces interventions, qui se répétaient deux à trois fois par semaine ; nous n'avons observé ni de suppurations, ni de mortalité au cours de ces expériences.

d) *Ablations glandulaires.* — Nous avons réalisé un nombre important de surrénalectomies uni et bilatérales, de thyro-parathyroïdectomies, de gonadectomies mâle et femelle chez le Rat adulte ou impubère. Quelques thyroïdectomies ont été réalisées chez le Lapin.

Dans tous les cas, l'intervention a été faite sous anesthésie à l'éther, chez des animaux à jeun depuis la veille, en respectant les habituelles précautions d'asepsie. La mortalité post-opératoire s'est montrée très variable avec la nature de l'intervention : nulle pour la gonadectomie mâle ou femelle, et pour la surrénalectomie unilatérale, elle a été assez importante pour la thyroïdectomie et la surrénalectomie double.

3° TECHNIQUE GÉNÉRALE DES EXAMENS : PESÉE DU THYMUS, ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Nous n'insisterons pas sur la technique proprement dite de nos examens, qui reste identique dans l'ensemble de nos expériences : les Rats furent sacrifiés par asphyxie au gaz d'éclairage ; les Lapins par assommage, en général, et par asphyxie dans quelques expériences. Prélevé aussitôt après la mort, le thymus était éventuellement débarrassé de la graisse environnante, pesé et fixé dans le liquide de Hollande ou le Zenker-Helly. Les coupes furent colorées par l'hémalun-éosine, l'hématoxyline ferrique, l'azo-carmin, et le procédé de Dominici.

*
**

Nous tenons à témoigner notre gratitude aux Laboratoires pharmaceutiques qui ont bien voulu nous fournir gracieusement les produits nécessaires à la réalisation de cette étude : les Laboratoires Byla, Ciba, Carrion, Choay, Cruet, Roussel ont satisfait à toutes nos demandes et nous les en remercions très vivement.



CHAPITRE II

ACTION DE LA GLANDE THYROÏDE SUR LE THYMUS

Les corrélations thymo-thyroïdiennes ont fait l'objet d'études très nombreuses d'ordre embryologique, anatomique, physiologique, anatomo-pathologique et médical. Cependant l'accord est loin d'être fait sur ce chapitre, comme le prouvera une revue rapide des travaux antérieurs.

A. — Données Embryologiques et Anatomiques.

Le thymus et la thyroïde dérivent tous deux du pharynx branchial : le corps thyroïde provient d'une évagination de la paroi ventrale du pharynx qui naît au niveau de la première fente branchiale ; le thymus, chez les Mammifères, se développe aux dépens de la partie ventrale de la III^me et inconstamment de la IV^me poches branchiales.

En outre, il entre dans la constitution du corps thyroïde des Mammifères deux corpuscules dérivés de la V^me poche branchiale : corps ultimo-branchiaux, corps suprapéricardiques ou thyroïdes latérales (STIEDA 1881, HIS 1885, MAURER 1888, VERDUN 1900). Chez les Sauropsidés, ces corpuscules restent indépendants de la thyroïde principale et sont entraînés dans le thorax au moment de la descente du péricarde. Chez les Sélaciens, les éléments dérivés des V^me, VI^me et VII^me poches branchiales entrent dans la constitution du thymus.

Cette parenté embryologique étroite trouve son expression dans trois groupes de faits :

- 1° Les continuités tissulaires thymo-thyroïdiennes ;
- 2° La néoformation de foyers thymiques aux dépens du corps thyroïde de l'adulte ;
- 3° Les corrélations vasculaires entre les deux organes.

1° LES CONTINUITÉS TISSULAIRES THYMO-THYROÏDIENNES. — Elles ont été signalées par AIME (1911) chez la Tortue ; par DUSTIN et GÉRARD (1921) chez le Chat, par FLORENTIN (1932) chez le Cobaye. De WINIWANTER (1926) a étudié

particulièrement cette question sur plusieurs Mammifères ; la complication la plus grande du système glandulaire issu du pharynx branchial s'observe chez le Hérisson. Le corps thyroïde de cet animal renferme normalement dix à quinze parathyroïdes ; de plus, la glande est parcourue par un réseau de canaux ramifiés qui se continuent fréquemment avec des formations thymiques ou parathyroïdiennes.

2° LA NÉOFORMATION DE FOYERS THYMIQUES AUX DÉPENS DU TISSU THYROÏDIEN. — Selon de WINWARTER, chaque dérivé branchial conserve pendant toute l'existence la possibilité de donner naissance à des tissus glandulaires différents de l'ordre thymo-thyro-parathyroïdien. Ainsi s'expliquerait le développement de nodules thymiques en plein lobe thyroïdien, fait signalé par de WINWARTER chez le Cobaye (1931). Il ne pourrait s'agir, dans ces cas, de continuités tissulaires, car ces foyers se trouvent englobés au milieu du tissu thyroïdien, souvent très loin de la glande principale, il s'agirait effectivement de la transformation *in situ* d'un tissu en un autre, car l'étude cytologique permet de retrouver, en allant de la périphérie vers le centre du nodule, tous les stades de transformation entre les cellules thyroïdiennes et les thymocytes.

La notion de potentialités évolutives multiples des tissus glandulaires provenant du pharynx branchial, potentialités qui se conserveraient pendant toute l'existence, n'a pas encore reçu une consécration unanime. Le rôle physiologique de suppléance que peuvent jouer les inclusions thymiques dans la thyroïde reste peu connu. Notons seulement la cause d'erreur qu'elles peuvent représenter dans les expériences de thymectomie ou de thyroïdectomie : il faut reconnaître qu'il est impossible de savoir si certains résultats contradictoires peuvent trouver dans ce fait leur explication.

*

**

Au cours d'examens histologiques ayant porté sur un très grand nombre d'animaux appartenant surtout à trois espèces — Rat, Lapin, Cobaye — nous avons rencontré de temps à autre des continuités thymo-thyroïdiennes appartenant à deux types différents :

a) *Thyroïde accessoire au contact d'un lobe thymique.*

Cette anomalie nous paraît assez rare. Chez un jeune Lapin de 1.100 grs environ, existait au contact du bord supérieur du thymus un petit nodule thyroïdien composé de larges vésicules bourrées de colloïde et limitées par un épithélium très aplati.

b) *Nodules thymiques accessoires juxta- et intra-thyroïdiens.*

Ce second type d'anomalies paraît beaucoup plus fréquent que le premier, en particulier chez le Cobaye, dont le thymus est cervical.

Chez l'un de ces animaux, nous avons rencontré sur une coupe de thyroïde un complexe thyro-parathyroïdo-thymique entouré d'une même capsule conjonctive : sur l'un de ses bords, le tissu thyroïdien s'ouvrait large-

ment pour faire place à deux lobes parathyroïdiens séparés l'un de l'autre par un nodule thymique.

3°) *Les relations circulatoires entre la thyroïde et le thymus.* — A ces connexions tissulaires étroites, mais qui restent inconstantes, il faut joindre des corrélations vasculaires remarquables. On sait que les artères thyroïdiennes contribuent, pour une part importante, à la vascularisation du thymus (1923, OLLIVIER). Récemment, quelques auteurs ont insisté sur la notion d'un système lymphatique autonome unissant les deux organes (WILLIAMSON et PEARCE, 1930 ; CHOUKE, WHITEHEAD et PARKER, 1932 ; CRUICKSHANK, 1934).

B. — Données expérimentales. Action de la sécrétion thyroïdienne sur le thymus.

L'hyperthyroïdisation expérimentale a produit l'atrophie du thymus dans les expériences de DUSTIN (1914) sur le Têtard ; d'OCCHIPINTI (1927), sur le Faisan ; de SCHULZE (1933) sur divers Mammifères. A l'opposé, HOSKINS (1916), HERRING (1917), SPEIDEL (1926) observent l'hypertrophie de l'organe à la suite du traitement thyroïdien, et LOW (1938) constate une augmentation de 20 % dans la densité des thymocytes corticaux chez le Rat impubère traité par la thyroxine.

UTTERSTRÖM (1913), chez le Lapin, obtient tantôt une atrophie, tantôt une hypertrophie. Selon cet auteur, les modifications thymiques provoquées par l'hyperthyroïdisation résultent de la superposition de deux facteurs antagonistes :

— un facteur stimulant, lié à une action directe de l'hormone thyroïdienne sur l'activité thymique.

— un facteur dépressif, lié à l'action générale de la sécrétion thyroïdienne sur le métabolisme.

CHAMPY (1923) observe chez le têtard hyperthyroïdisé une stimulation précoce des phénomènes mitotiques dans le thymus, suivie d'une atrophie secondaire de l'organe ; celle-ci serait en rapport avec les troubles de la nutrition que provoque l'extrait thyroïdien en déterminant la régression de l'intestin spiral.

COURRIER (1921-1928), chez le Rat albinos et le Chien, montre que par son action propre l'alimentation thyroïdienne provoque l'hypertrophie thymique. Mais si l'animal s'amaigrit, l'hyperthyroïdisation n'empêche pas la diminution du poids du thymus.

On peut donc déduire de ces recherches que le traitement thyroïdien produit l'hypertrophie thymique chez l'animal en état de bilan positif. Lorsque l'apport alimentaire ne suffit plus à compenser l'augmentation des dépenses générales de l'organisme, que traduit l'élévation du métabolisme basal, la courbe pondérale de l'animal s'infléchit : l'involution thymique se produit alors, *malgré le traitement thyroïdien* et non grâce à lui, comme elle se produit dans l'inanition, les maladies infectieuses, les intoxications, et dans tous les cas où l'organisme doit faire appel à l'ensemble de ses réserves.

Les données anatomo-pathologiques s'ajoutent d'ailleurs aux recherches expérimentales pour montrer l'action favorable de l'hyperthyroïdie sur le développement du thymus : l'hypertrophie thymique, signalée par BLACKFORD dans le goitre simple, sans hyperthyroïdie, a été rencontrée par de nombreux auteurs dans la maladie de BASEDOW ou goitre hyperthyroïdien (HAMMAR, MARINE, BASTENIE, RATHKE, ANDREASEN, etc.). La fréquence de cette hypertrophie varie suivant les statistiques : 80 % des cas d'hyperthyroïdie, selon CAPPELLE (1908), 76,5 % selon MATTI (1912), 65 % selon MARGOLIS (1931).

*
**

Les résultats de la thyroïdectomie expérimentale, en ce qui concerne le thymus, ont également été très discutés.

Les recherches de CADEAC et GUINARD (1894), GLEY (1894) avaient signalé l'hypertrophie du thymus chez l'animal thyroéoprive. La majorité des travaux ultérieurs rapporte au contraire une involution accélérée de l'organe à la suite de l'intervention : HOFMEISTER (1892), BLUMENREICH et JACOBY (1896), HAUSHALTER (1902), JEANDELIZE, LUCIEN et PARIZOT (1909), WORMS et PIGACHE (1909), BOCCIO (1911), TATUM (1913), HAMMET (1923-1926), MARINE, MANLEY et BAUMANN (1923), WORMS et KLOTZ (1935), CHIOLDI (1938). Selon MARINE et ses collaborateurs, la fréquence des thymus involués dans un nombre important de lapins thyroéoprives est beaucoup plus grande que chez les témoins du même âge ; de plus la thyroïdectomie empêche la régénération thymique qui se produit normalement chez le lapin adulte après surrénalectomie bilatérale.

Quelques contradictions subsistent cependant dans cette question : KIVONARI (1928) et SELYE (1936) ne rencontrent aucune modification pondérale notable dans le thymus des rats thyroïdectomisés.

Les recherches anatomo-pathologiques donnent lieu, elles aussi, à des opinions très partagées : si PIERRE MARIE (1893), APERT et ROULLARD, ont rencontré de gros thymus dans les cas d'insuffisance thyroïdienne, chez des sujets myxoédémateux, PINELES (1902), ROCAZ et CRUCHET (1903), ERDHEIM (1904), SCHILDER (1911), signalent au contraire une atrophie de l'organe.

C. — **Données expérimentales. Action du thymus sur la glande thyroïde. L'antagonisme des sécrétions thyroïdienne et thymique.**

L'action des extraits de thymus sur la thyroïde a fait l'objet d'un certain nombre de recherches expérimentales. BIRCHER (1912) a reproduit un tableau voisin de celui de l'hyperthyroïdie en implantant des fragments de thymus dans la cavité péritonéale chez le Chien. CROTTI (1918) a répété les expériences de BIRCHER avec un résultat voisin, mais un peu moins net. DOWNS et EDDY (1920) par l'injection répétée d'extraits thymiques, ont provoqué une hypertrophie de la glande thyroïde chez le jeune Lapin, en même temps qu'une atrophie du thymus et un arrêt de la crois-

sance pondérale. NISHIMURA (1928) chez le Rat, OHNISHI (1931) chez l'embryon de Poulet ont également réalisé une stimulation de l'activité thyroïdienne par l'alimentation thymique ou les extraits de thymus.

CARRIÈRE, MOREL et GINESTE (1939) ont constaté un résultat négatif en étudiant l'action des extraits thymiques sur la glande thyroïde du Cobaye et du Lapin imputères ; par contre, les implantations répétées de thymus dans la région sous-cutanée dorsale chez le Lapin leur ont permis d'observer des signes histologiques très nets d'hypothyroïdie.

Ces dernières recherches font donc apparaître l'action inhibitrice exercée par le thymus sur la sécrétion thyroïdienne : à ce titre, il faut en rapprocher les travaux de KRIZENECKY (1931) qui tendent également à mettre en évidence un rôle de contrôle exercé par le thymus sur l'activité du corps thyroïde. Cette dernière notion est basée sur plusieurs arguments :

a) l'hyperthyroïdie expérimentale accélère l'évolution du plumage des oiseaux, l'ingestion d'extrait thymique retarde cette involution chez l'animal hyperthyroïdisé ;

b) quand on fait subir à des Pigeons un traitement mixte par la thyroxine et l'extrait thymique, la diminution de poids peut être de moitié moins forte que lorsqu'on administre isolément la même dose de thyroxine.

Rappelons encore à ce sujet les recherches déjà anciennes de GUDERNATSCH (1914), UHLENLUTH (1918), ROMEIS (1925) et ABDERHALDEN (1926) : l'alimentation thymique retarde ou empêche la métamorphose des larves de Grenouille et de Salamandre et produit des têtards géants, alors que l'effet accélérateur de la thyroxine sur la métamorphose des Batraciens est bien connu.

La *thymectomie expérimentale* produit une hypertrophie de la thyroïde et des signes d'hyperthyroïdie selon BECLARD (1906), KLOSE et VOGT (1910), MATTI (1912), NISHIMURA (1928), COMSIA (1938). Pour LUCIEN et PARIZOT (1909) chez le Lapin, RIDDLE et KRIZENECKY (1931), chez le Pigeon, elle ne déterminerait aucune modification thyroïdienne. Le problème est compliqué par les difficultés que l'on éprouve à réaliser une thymectomie totale. Celle-ci selon PARK (1917) est impossible chez le Cobaye. Chez les autres animaux de laboratoire, la forme diffluente de l'organe, ses rapports vasculaires, la fréquence des thymus accessoires, rendent une extirpation totale très pénible et toujours incertaine.

Quelques recherches médico-chirurgicales n'ont pas éclairci l'action du thymus sur la sécrétion thyroïdienne.

VEAU et OLLIVIER (1910), HABERER (1914), GAUDIER (1934) rapportent de bons résultats thérapeutiques après thymectomie chez des sujets hyperthyroïdiens. Mais d'autres auteurs (OWEN, CUNNINGHAM, SCHIEDLAKE, etc...) signalent les heureux effets donnés par les extraits thymiques dans la même affection. A côté de ces résultats contradictoires, les tentatives ne manquent pas qui ont abouti à des échecs complets, motivant l'abandon à peu près général des interventions chirurgicales sur le thymus ou de l'opothérapie thymique dans les affections thyroïdiennes.

*

**

Il est donc fort difficile de se faire une idée précise des corrélations thymo-thyroïdiennes d'après les indications d'une bibliographie déjà fort importante, mais où s'accumulent les contradictions. Dans une série de recherches expérimentales nous avons tenté d'éclaircir le rôle de la sécrétion thyroïdienne sur l'évolution anatomique du thymus :

1°) d'une part en étudiant l'action des produits d'origine thyroïdienne (extrait thyroïdien, thyroxine cristallisée, diiodotyrosine) sur le thymus du Lapin et du Rat adultes et impubères.

2°) d'autre part, en considérant les effets sur le thymus du Lapin et du Rat de la thyro-parathyroïdectomie.

D. — Recherches personnelles. Action de l'extrait thyroïdien, de la thyroxine et de la diiodotyrosine sur le thymus.

Les produits utilisés dans ce groupe d'expériences étaient les extraits thyroïdiens commerciaux des Laboratoires CHAIX et CHOAY, la thyroxine synthétique et la diiodotyrosine des Laboratoires HOFFMANN-LAROCHE. On sait que la diiodotyrosine est connue depuis les travaux de BERTHELOT (1911) : elle possède des propriétés morphogénétiques analogues à celles de la thyroxine, mais à un degré moindre ; d'autre part, elle est beaucoup moins toxique que la thyroxine, et au lieu de déterminer comme ce dernier corps une élévation de métabolisme, elle provoque inconstamment son abaissement.

Les divers produits ont été administrés en injections sous-cutanées, sous forme de solutions physiologiques. Les animaux ont reçu à discrétion une alimentation très variée : lait, pain, viande, légumes secs et légumes verts pour les Rats ; lait, pain, carottes et légumes verts pour les Lapins.

La mortalité spontanée des animaux traités a été nulle, tous ont été sacrifiés 24 heures après la dernière injection ; les thymus étaient prélevés aussitôt après la mort, pesés, fixés et colorés suivant nos techniques habituelles.

Le protocole des expériences et les résultats pondéraux se trouvent résumés dans le tableau ci-joint (expériences I à X) :

| Expérience | Animal utilisé | Nature du traitement | Dose quotidienne | Durée de l'expérience | Poids moyen du corps Pgr | Poids moyen du thymus Tgr | Rapport T/P |
|------------|-----------------|-------------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| I | Lap. j. id. | Témoins | » | » | 1260 | 1,96 | 1/642 |
| | | Ext. thy. | 0.10 | 20 j. | 1170 | 2,40 | 1/487 |
| II | id. | thyroxine | 1mmgr. | 4 j. | 1185 | 1 88 | 1/619 |
| III | id. | thyroxine | 1/2 mgr. | 10 j. | 1230 | 2,25 | 1/546 |
| IV | id. | thyroxine | 1/4 mgr. | 20 j. | 1145 | 2,46 | 1/468 |
| V | Rat j. id. | Témoins | » | » | 70 | 0,178 | 1/393 |
| | | Ext. thy. | 0.10 | 10 j. | 74 | 0 205 | 1/361 |
| VI | id. | Ext. thy. | 0.10 | 20 j. | 66 | 0,220 | 1/300 |
| VII | id. | thyroxine | 1/2 mgr. | 20 j. | 77 | 0,245 | 1/314 |
| VIII | Lap.ad. id. | Témoins | » | » | 2720 | 1,71 | 1/1590 |
| | | Ext. thy. | 0.20 | 30 j. | 2390 | 1.59 | 1/1503 |
| IX | Rat ad. id. | Témoins | » | » | 246 | 0,19 | 1/1294 |
| | | thyroxine | 1/2 mgr. | 30 j. | 228 | 0,17 | 1/1341 |
| X | Rat j id. | Témoins | » | » | 70 | 0,178 | 1/393 |
| | | Diidotyros. | 0.05 | 30 j. | 66 | 0.175 | 1/377 |
| XI | Rat j. id. | Thyroïdec. 1ère sér. | » | 4 à 34 j. | 61 | 0,08 | 1/762 |
| | | Thyroïdec. 2ème sér. | » | 30 j. | 74 | 0,10 | 1/740 |
| | | Témoins | » | » | 90 | 0,22 | 1/409 |
| | | Thyroïdec. 3ème sér. | » | 60 j. | 78 | 0,11 | 1/709 |
| | | Témoins | » | » | 122 | 0,28 | 1/435 |
| XII | Lap. j. id. | Témoins | » | » | 1025 | 1.40 | 1/732 |
| | | Thyroïdec. | » | 30 j. | 970 | 1,16 | 1/836 |
| XIII | Lap. ad. id. | Témoins | » | » | 2720 | 1,71 | 1/1590 |
| | | Thyroïdec. | » | 30 j. | 2910 | 1.905 | 1/1492 |
| XIV | Rat ad. id. | Témoins | » | » | 266 | 0,21 | 1/1266 |
| | | Thyroïdec. | » | 30 j. | 280 | 0,20 | 1/1400 |

Nous nous bornerons à commenter par quelques brèves considérations les résultats observés.

1°) *Chez le Rat et le Lapin impubères*, l'extrait thyroïdien et la thyroxine ont manifesté des propriétés identiques, mais différentes selon l'espèce, dans leur action sur l'état général, le poids du corps et le poids du thymus (expériences I à VIII).

Les *Lapins traités* ont présenté, après un intervalle libre de cinq à huit jours, des symptômes nets d'hyperthyroïdie : augmentation considérable de l'appétit, excitation marquée. Au cours de la troisième semaine du traitement apparurent avec des degrés très variables un amaigrissement, un aspect hérissé de la fourrure, une diarrhée abondante. Il était d'autant plus frappant de constater, à l'autopsie de ces animaux, un thymus volumineux, ferme et rosé, contrastant avec les vestiges réduits qu'on rencontre habituellement chez les Lapins malades ou cachectiques.

Chez le *Rat blanc*, nous avons noté la tolérance extraordinaire au traitement thyroïdien, particulièrement marquée chez l'animal impubère. BODANSKY et DUFF (1936) ont insisté récemment sur ce point : les Rats, en période de croissance, peuvent recevoir des doses considérables de thyroxine sans présenter de troubles apparents.

2°) *L'hypertrophie du thymus est évidente chez les Rats et Lapins impubères traités pendant dix à vingt jours par l'extrait thyroïdien et la thyroxine*. Dans l'expérience II, un traitement de 4 jours par la thyroxine s'est montré insuffisant pour provoquer des modifications pondérales dans le thymus du Lapin. D'autre part, l'hypertrophie de l'organe est plus marquée après vingt injections.

Dans l'ensemble, l'augmentation pondérale du thymus paraît donc proportionnelle à la durée du traitement.

3°) *Chez le Rat et le Lapin adultes, l'extrait thyroïdien et la thyroxine n'ont exercé aucune action bien définie sur l'évolution pondérale du thymus involué* (Expériences VIII et IX). Après trente jours de traitement, on constatait simultanément une diminution du poids corporel et du poids du thymus chez les animaux traités : les chiffres donnés pour le poids du thymus sont d'ailleurs sujets à caution ; ils représentent en effet, non seule-

ment le poids des lobules thymiques proprement dits, mais encore celui d'un abondant tissu conjonctivo-graisseux, interlobulaire et périlobulaire, qu'il est à peu près impossible de séparer des premiers.

4°) *Les injections de diiodotyrosine chez le Rat impubère n'ont provoqué que des modifications insignifiantes dans le poids du thymus et la croissance générale des animaux* (Expérience X). Le résultat de cette expérience doit être considéré pratiquement comme négatif.

**

L'étude histologique d'un certain nombre de thymus prélevés au cours de cette série d'expériences confirme entièrement les données que nous ont déjà apporté les recherches pondérales.

5°) Chez le Lapin et le Rat jeunes, traités par l'extrait thyroïdien ou la thyroxine, le thymus présente au faible grossissement un aspect identique à celui des témoins. Il s'agit d'un organe actif et jeune, avec des lobules larges à contours réguliers ; la substance corticale est épaisse et les thymocytes y sont très denses ; le tissu conjonctivo-graisseux de soutien est fort peu développé.

Au fort grossissement, nous avons recherché deux symptômes déjà signalés à la suite d'un traitement thyroïdien :

a) *L'augmentation de la densité des thymocytes corticaux*, signalée par Low (1938) chez le Rat hyperthyroïdisé. Les recherches pratiquées sur un certain nombre de champs microscopiques chez le Rat impubère, traité pendant 20 jours par la thyroxine, nous ont permis de constater la valeur de ce symptôme :

| Nombre de thymocytes corticaux par champ : | Témoin | Thyroxinisé | Augmentation en % |
|--|--------|-------------|-------------------|
| » | 214 | 244 | + 14 % |
| » | 185 | 197 | + 8 % |
| » | 223 | 265 | + 19 % |
| » | 199 | 221 | + 11 % |
| » | 170 | 173 | + 2 % |
| » | 206 | 239 | + 16 % |
| Moyenne des chiffres obtenus | 199,5 | 223,1 | + 11,66 % |

b) *L'augmentation du nombre des mitoses a été signalée par CHAMPY (1923) dans le thymus du Têtard de grenouille, au début du traitement thyroïdien. Les recherches effectuées chez le Lapin et le Rat impubères après dix et vingt injections d'extrait thyroïdien ou de thyroxine, en comptant le nombre de mitoses par champ cortical, nous ont donné des résultats variables suivant les cas, et dans l'ensemble très inconstants. Cependant nous avons constaté fréquemment une extension marquée de l'aire des mitoses : celles-ci, chez les témoins, sont à peu près confinées dans la zone externe de la corticale ; chez les animaux hyperthyroïdisés, la densité des mitoses est presque régulière dans toute l'aire corticale, et on peut en observer jusque dans la médullaire.*

Notons d'autre part que l'étude des *formations hassalliennes* ne nous a conduit à aucune conclusion nette : il n'existait aucune différence appréciable entre les corps de Hassall des thymus d'animaux hyperthyroïdisés et ceux des thymus témoins.

6°) *Chez le Lapin et le Rat adultes, l'examen histologique des thymus prélevés après un traitement prolongé par l'extrait thyroïdien ou la thyroxine ne met en évidence aucune modification appréciable : chez ces animaux comme chez les témoins du même âge on se trouve en présence d'organes profondément involués, de lobules atrophiques séparés par un tissu conjonctivo-graisseux abondant. Nous n'avons rencontré aucun signe de régénération histologique chez les animaux traités et les mitoses étaient aussi rares que chez les témoins.*

7°) *Enfin, la diiodotyrosine n'a produit aucune modification histologique notable dans le thymus du Rat impubère.*

**

Au total, cette série d'expériences nous permet de conclure à l'action stimulatrice de l'extrait thyroïdien et de la thyroxine sur la croissance du thymus du Rat et du Lapin impubères. Chez l'animal adulte, dont le thymus est profondément involué, l'action de ces deux produits est infiniment moins nette, et ils semblent en tous cas incapables de déterminer la régénération his-

tologique et l'hypertrophie de l'organe. Quant à la diidothyrosine, son action sur le thymus du Rat jeune paraît à peu près nulle.

E. — Recherches personnelles. Action de la thyroïdectomie sur le thymus du Lapin et du Rat.

Les expériences XI à XIV condensent les résultats pondéraux observés après thyro-parathyroïdectomie totale chez le Lapin et le Rat impubères et adultes.

EXPÉRIENCE XI. — Vingt-cinq Rats, âgés de sept semaines environ au début de l'expérience, ont subi une thyro-parathyroïdectomie totale en un seul temps opératoire. Ils ont reçu une alimentation mixte : pain, pommes de terre, carottes, lait additionné de lactate de calcium. Nous n'avons pas observé de manifestations de tétanie.

Douze animaux ont succombé du 4^{me} au 34^{me} jour après l'intervention. Les autres ont été sacrifiés respectivement 30, 45 et 60 jours après. Au point de vue de l'évolution pondérale du thymus, le tableau des résultats montre nettement une diminution considérable du thymus en valeur absolue et en valeur relative par rapport au poids du corps chez tous les animaux opérés, qu'ils soient morts spontanément ou qu'ils aient été sacrifiés dans des délais variables. Au point de vue histologique, les thymus examinés se divisent en deux groupes :

a) dans le premier se rangent tous les thymus d'animaux morts spontanément et la plupart des thymus de Rats sacrifiés dans des délais variables après l'intervention. Il existait dans tous ces cas une atrophie manifeste de l'organe avec les symptômes histologiques d'une involution profonde : lobules de dimensions réduites, aux contours découpés, corticale amincie ou apparence homogène des lambeaux parenchymateux ; larges bandes de tissu conjonctif de substitution, absence complète de mitoses dans les thymocytes.

b) dans le second groupe se placent 3 Rats sacrifiés 30 ou 45 jours après l'intervention : il s'agissait d'animaux dont la croissance était restée à peu près normale, et qui ne présentaient pas le nanisme et l'aspect souffreteux de la plupart de

leurs congénères thyroéoprives. Le thymus de ces trois Rats n'avait pas subi d'atrophie et l'examen histologique montrait une apparence tout à fait normale, superposable à celle du thymus en pleine activité des témoins.

Chez deux animaux, l'inspection attentive de la région cervicale permit de mettre en évidence des nodules thyroïdiens représentant, soit l'hypertrophie compensatrice d'un fragment des glandes principales ayant échappé à l'intervention, soit des thyroïdes accessoires hypertrophiées. A la suite de ces constatations, il nous semble logique d'admettre que la thymo-parathyroïdectomie totale, pratiquée chez le Rat impubère, provoque l'involution accélérée du thymus en même temps que des troubles considérables de la croissance générale. De plus, il est probable que les résultats négatifs s'expliquent par des interventions incomplètes ou par la présence de thyroïdes accessoires.

EXPÉRIENCE VII. — Une thyro-parathyroïdectomie a été pratiquée chez 3 jeunes Lapins en respectant les parathyroïdes externes. Tous ces animaux ont résisté parfaitement à l'intervention et aux suites opératoires ; ils ont été sacrifiés au bout de 30 jours. La thyroïdectomie a déterminé chez eux des troubles beaucoup moins marqués que chez les Rats impubères : l'abaissement de la courbe pondérale du corps était minime par rapport aux témoins et le poids du thymus, quoique légèrement inférieur, n'avait pas subi la chute considérable observée dans l'expérience précédente chez les rats thyroéoprives (1 gr. 16 en moyenne chez les Lapins thyroéoprives, contre une moyenne de 1 gr. 40 pour les témoins).

L'examen histologique apportait cependant la preuve d'un ralentissement dans l'activité prolifératrice de l'organe : lobules à bords plus découpés, mitoses un peu plus rares. Aucune modification importante n'apparaissait dans l'aspect des formations hassalliennes. Chez l'un de ces animaux, nous avons découvert, à l'inspection de la région cervicale, la persistance d'un fragment thyroïdien.

EXPÉRIENCES XIII ET XIV. — Deux séries, l'une de Lapins, l'autre de Rats adultes, ont subi une thyroïdectomie totale en un temps. L'intervention a été parfaitement tolérée et n'a apporté

aucun trouble apparent dans le comportement extérieur de ces animaux. Sacrifiés un mois après, leur thymus ne comportait aucune variation pondérale appréciable en regard du thymus des témoins, l'examen histologique confirmait cette notion en donnant des résultats entièrement négatifs : dans tous les cas, il s'agissait d'organes présentant tous les symptômes d'une involution avancée, en tous points comparables aux thymus des témoins.

F. — **Résumé.**

De ces recherches expérimentales ayant trait à l'action de la sécrétion thyroïdienne sur le développement et la structure du thymus, nous pouvons retenir un certain nombre de notions :

1°) L'extrait thyroïdien et la thyroxine provoquent une stimulation importante de la croissance du thymus chez le Rat et le Lapin impubères, tandis que la thyro-parathyroïdectomie totale entraîne une involution accélérée de l'organe.

2°) Chez le Rat et le Lapin adultes, les modifications expérimentales de l'activité thyroïdienne — hyperthyroïdisation ou thyroïdectomie — restent sans action bien définie sur un thymus déjà involué.

3°) La diiodotyrosine paraît dépourvue d'action sur le thymus du Rat impubère.

*

**

Il ressort donc de nos travaux que la glande thyroïde joue probablement un rôle important dans la croissance du thymus chez l'animal impubère : elle fait partie de ce système endocrinien thymo-stimulateur dont nous rencontrerons bientôt, en étudiant la sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse, un second élément.

CHAPITRE III

ACTION DES GLANDES SURRÉNALES SUR LE THYMUS

A. — Travaux antérieurs.

Les premières données qui ont permis d'établir une relation entre l'activité des glandes surrénales et l'évolution du thymus étaient d'ordre anatomo-pathologique.

L'hypertrophie du thymus dans l'insuffisance surrénale chronique avec mélanodermie (maladie d'Addison) est bien connue depuis la fin du siècle dernier.

STAR (1895), signala le premier, chez une jeune fille de 17 ans qui mourut subitement d'un syndrome Addisonien, la coexistence d'un gros thymus et de lésions des surrénales. WIESEL (1905), HEDINGER (1907), HART (1908), PAPPENHEIMER (1910), KAHN (1910) ont confirmé définitivement le fait constaté par STAR. A l'opposé, l'atrophie thymique a été observée dans les cas rares de syndrome génito-surrénal chez l'enfant, en rapport avec une hyperactivité du cortex surrénal (MURRAY, B. FORDON et L. JEFFERSON).

Les recherches expérimentales ne devaient pas tarder à signaler une corrélation étroite entre l'ablation des surrénales et l'hypertrophie du thymus.

AULD (1899) constate de gros thymus à l'autopsie de quatre Chats morts 48 heures après l'ablation de la seconde surrénale, la première ayant été enlevée quelques mois auparavant. BOINET (1899) note l'hypertrophie du thymus chez 11 Rats sur une série de 59 animaux surrénalectomisés, dont beaucoup survécurent plusieurs semaines après l'ablation bilatérale des surrénales.

CALOGERO (1901), PENDE (1909) obtiennent le même résultat après surrénalectomie double chez le Rat.

CROWE et WISLOCKI (1914) chez des Chiens qui survécurent en bon état général, pendant une période de deux semaines à six mois, à l'extirpation subtotale des surrénales, signalent en même temps que l'hypertrophie du thymus celle des ganglions lymphatiques mésentériques et rétropéritonéaux, et des follicules solitaires de la paroi intestinale.

AUB, FORMAN et BRIGHT (1922) chez le Chat mort ou sacrifié quelques jours après surrénalectomie double, signalent incidemment l'hypertrophie des ganglions lymphatiques abdominaux et du thymus.

MARINE et BAUMANN (1921), TAKE et MARINE (1923), MARINE, MANLEY et BAUMANN (1924) ont insisté sur l'hypertrophie thymo-lymphatique chez le Lapin qui survit à l'extirpation des deux surrénales : on observe une hypertrophie du thymus chez le Lapin jeune, et chez l'adulte une régénération de l'organe. L'association avec la gonadectomie augmente la mortalité opératoire du fait de la disparition des surrénales accessoires voisines du testicule ou de l'ovaire, mais provoque une régénération du thymus plus rapide et plus puissante que la surrénalectomie isolée. L'association avec la thyroïdectomie empêche la régénération thymique, même chez le Lapin gonadectomisé. La surrénalectomie unilatérale ne produit aucun effet sur le thymus.

JAFFE (1924) a consacré une importante étude aux caractères quantitatifs et histologiques de l'action exercée par la surrénalectomie double sur le thymus du Rat.

Chez le Rat adulte, la régénération du thymus est constante après surrénalectomie bilatérale. La courbe pondérale de l'organe atteint son maximum trois à cinq semaines après l'intervention. L'hypertrophie est plus marquée chez la femelle que chez le mâle ; elle n'est pas empêchée par une gravidité intercurrente, elle se produit même quand l'animal a perdu du poids après l'intervention.

Chez le Rat jeune l'intervention accélère la croissance du thymus et provoque une hypertrophie prépubérale manifeste.

Ces résultats ont été confirmés dans leurs grandes lignes par les travaux plus récents de KRYONARI (1928), PARHON et CAHANE (1937), chez le Rat normal, de CHIODI (1939) chez le Rat blanc castré.

Quelques études ont tenté d'éclairer l'action des substances hormonales ou toxiques sur le thymus hypertrophique des animaux surrénalectomisés.

Suivant SELYE (1936 et 1937), SELYE, HARLOW et COLLIP (1937) la surrénalectomie double inhibe complètement l'involution du thymus qui se produit normalement sous l'influence de divers toxiques dont le type est l'aldéhyde formique. Cependant l'hormone cortico-surrénale et l'oestrine provoquent encore la diminution du poids du thymus chez le Rat surrénaloprive.

C. P. LEBLOND et SEGAL (1938) observent que l'involution thymique accidentelle est très diminuée, mais non complètement supprimée, par la surrénalectomie double chez le Rat.

Dans leur ensemble, toutes les recherches anatomo-pathologiques ou expérimentales s'accordent donc pour mettre en lumière l'action stimulatrice exercée par la suppression des surrénales sur le développement du thymus.

*

**

La contre-partie des recherches précédentes est réalisée par l'administration d'hormone cortico-surrénale et d'adrénaline aux animaux d'expérience.

L'hormone cortico-surrénale est de découverte relativement récente ; il est probable qu'elle n'est pas unique, mais représentée au contraire par plusieurs produits, de composition chimique voisine, et dont le mieux connu est le *corticostéron* de REICHSTEIN, de formule brute $C^{21} H^{30} O^4$.

REICHSTEIN (1938) a réalisé la synthèse du désoxycorticostéron, substance qui ne diffère du corticostéron que par l'absence d'un groupement-OH, et qui possède une action analogue à celle des composés extraits du cortex surrénal.

Pratiquement, la grande majorité des auteurs qui ont étudié les propriétés de l'hormone corticale ont utilisé des extraits glandulaires obtenus par les méthodes les plus diverses, et d'efficacité très variable suivant les cas.

WASTENSON (cité par LAUNOY, 1914) observe une involution du thymus chez les animaux traités par des extraits corticaux : il insiste sur la raréfaction des thymocytes et la dégénérescence du réticulum.

KIYONARI (1928) rencontre chez le rat traité par un mélange de poudre d'ovaire et de cortex-surrénal une diminution du poids du thymus.

SWINGLE et PFIFFNER (1929) comptent parmi les premiers auteurs qui ont réussi à préparer un extrait hydro-soluble très actif du cortex surrénal, ne renfermant que des traces infimes d'adrénaline. Ils observent, après un traitement prolongé par cet extrait, une hypertrophie notable du thymus.

CARRIÈRE, MOREL et GINESTE (1937) par l'administration d'un extrait commercial (surrécortine) chez le rat impubère, signalent au contraire une involution thymique modérée proportionnelle à la durée du traitement.

Ces derniers résultats sont confirmés par SELVE, HARLOW et COLLIP (cités par SELVE, 1937) qui obtiennent une atrophie thymique sous l'influence de la cortine chez le rat surrénalectomisé, par INGLE (1938) qui signale le même fait chez le rat normal ou hypophysectomisé ; par EVANS, MOON, SIMPSON et LYONS (1938) qui rapportent également, sous l'action de l'hormone corticale, une involution thymique importante.

Rappelons cependant le travail de Low (1938) qui, étudiant l'action d'un extrait cortico-surrénal (eschafin) administré en injections quotidiennes chez le rat albinos, n'observe aucune modification dans la structure histologique du thymus.

L'action de l'adrénaline sur le thymus a fait également l'objet de plusieurs études dont nous avons déjà rapporté les résultats : l'involution de la glande a été observée par tous les auteurs (voir II^e Partie, Chapitre III).

Il persiste donc peu de discussions sur l'action des hormones surrénaliennes dans le domaine qui nous occupe : la plupart des

auteurs admettent l'influence inhibitrice des hormones corticale et médullaire sur le développement du thymus, qui s'oppose de façon parfaite à l'hypertrophie ou à la régénération de l'organe succédant à la surrénalectomie double.

*
**

Quelques recherches tendent à démontrer l'action inhibitrice du thymus sur l'activité des surrénales.

Ainsi SOLI (1909) constate une faible augmentation du poids de ces glandes après thymectomie ; la même intervention produit selon MATTI (1912) une hypertrophie considérable de la médullo-surrénale avec augmentation très nette de la réaction chromaffine, selon BAGGIO (1922) et DA RE (1926) une augmentation globale marquée du poids des surrénales. A l'encontre des recherches précédentes, M.M. HOSKINS (1921), PARK et MAC CLURE (1919), POUSSEP (1924) n'observent aucune modification surrénalienne après thymectomie.

D'autre part ADLER (1913) notait une augmentation de l'adrénaline dans le sang des animaux traités par des extraits de thymus.

Les extraits thymiques ne provoquent ordinairement aucune modification anatomique certaine dans les glandes surrénales, et la physiologie du thymus reste aussi mal élucidée sur ce point que sur beaucoup d'autres.

*
**

Les recherches expérimentales que nous apportons peuvent se ranger sous trois chefs :

1° action de la surrénalectomie unilatérale et bilatérale sur le thymus du Rat blanc adulte ;

2° action de l'hormone cortico-surrénale sur le thymus du Lapin et du Rat impubères (extraits et implantations répétées d'organes frais) ;

3° action de l'adrénaline sur le thymus du Lapin et du Rat impubères.

Ce dernier paragraphe a été étudié dans un chapitre antérieur, à propos de l'action sur le thymus des agents physiologiques ou pharmacologiques qui modifient l'activité du système vago-sympathique.

B. — Recherches personnelles. Action de la surrénalectomie unilatérale ou bilatérale sur le thymus du Rat blanc adulte.

Notre expérimentation a porté sur 32 Rats blancs des deux sexes âgés de 7 à 10 mois au moment de l'intervention :

- 27 ont subi une surrénalectomie bilatérale ;
- 5 une surrénalectomie unilatérale.

1°) La surrénalectomie double a été réalisée par voie dorsale sous anesthésie à l'éther, chez des animaux à jeun depuis 12 à 18 heures. L'intervention a été pratiquée en deux temps, la seconde surrénale étant extirpée une semaine après la première. La paroi était fermée en deux plans : plan musculo-péritonéal et plan cutané.

- 6 animaux sont morts dans les dix jours qui suivaient le second temps de l'intervention ;
- 4 animaux sont morts du 10^{me} au 20^{me} jour ;
- 17 animaux ont été sacrifiés à des dates variables, de 1 à 9 mois après la deuxième intervention.

L'alimentation était composée de lait, de pain et de légumes (pommes de terre, carottes, légumes verts), additionnés de 10 grs de sel pour 100 grs d'aliments.

Presque tous ces animaux ont subi une perte de poids importante aussitôt après l'opération. Cependant le Rat adulte résiste de façon remarquable à la surrénalectomie double : ce phénomène s'explique par la présence habituelle et presque constante de surrénales accessoires localisées au voisinage des organes génitaux (LASCANO-GONZALEZ). Il en résulte que la gonadectomie, associée à la surrénalectomie, augmente dans des proportions importantes la mortalité (MARINE, MANLEY et BAUMANN).

II. — Le tableau suivant résume l'évolution pondérale du thymus chez 27 Rats adultes surrénaloprives et chez 15 témoins de même âge et de poids initial très voisin :

| SÉRIE | DÉSIGNATION | NOMBRE D'ANIMAUX | POIDS MOYEN DU CORPS P (gr.) | POIDS MOYEN DU THYMUS T (gr.) | RAPPORT T/P |
|-------|--|---------------------|---------------------------------------|--|----------------|
| 1 | Morts du 4 ^e au 10 ^e j. | 6 | 196 | 0,22 | 1/890 |
| 2 | Morts du 10 ^e au 20 ^e j. | 4 | 179 | 0,27 | 1/663 |
| 3 | Témoins. | 4 | 211 | 0,19 | 1/1115 |
| 3 | Sacrifiés apr. 1 m. | 4 | 202 | 0,31 | 1/651 |
| | Témoins. | 2 | 224 | 0,16 | 1/1200 |
| 4 | Sacrifiés apr. 2 m. | 4 | 219 | 0,33 | 1/663 |
| | Témoins. | 2 | 230 | 0,20 | 1/1150 |
| 5 | Sacrifiés apr. 3 m. | 3 | 208 | 0,30 | 1/693 |
| | Témoins. | 2 | 239 | 0,17 | 1/1406 |
| 6 | Sacrifiés apr. 4 m. | 3 | 236 | 0,29 | 1/813 |
| | Témoins. | 2 | 243 | 0,16 | 1/1518 |
| 7 | Sacrifiés apr. 6 m. | 2 | 244 | 0,29 | 1/841 |
| | Témoins. | 2 | 227 | 0,19 | 1/1194 |
| 8 | Sacrifié apr. 9 m. | 1 | 169 | 0,22 | 1/768 |
| | Témoïn. | 1 | 233 | 0,18 | 1/1294 |

Il résulte de nos recherches que la surrénalectomie bilatérale, pratiquée chez le Rat blanc adulte, est suivie d'une hypertrophie très nette du thymus.

Ce phénomène est précoce, puisqu'il se manifeste même chez les animaux qui succombent quelques jours après l'ablation de la seconde surrénale, alors qu'ils ont subi une chute pondérale importante.

Il est difficile de situer exactement dans le temps le maximum atteint par le poids du thymus chez le Rat surrénalectomisé. En valeur absolue, on ne rencontre que peu de variations entre les thymus des animaux sacrifiés du 1^{er} au 6^m mois après l'intervention. L'hypertrophie thymique se présente donc également comme un phénomène durable.

Notons enfin un point important : l'augmentation pondérale observée ne dépasse jamais les chiffres qu'on rencontre habituellement chez le Rat jeune au voisinage de la puberté.

Chez un Rat de trois à quatre mois, un thymus de 0 gr. 35 est d'observation courante : *l'hypertrophie thymique reste donc dans le cadre des phénomènes physiologiques et ne présente jamais un caractère monstrueux, du type pathologique ou tumoral.*

L'étude histologique apporte la confirmation de ces recherches pondérales : *la surrénalectomie double est suivie de façon constante et précoce par une régénération histologique du thymus chez le Rat adulte.*

III. — Le thymus, chez les animaux témoins, se présente histologiquement sous deux aspects :

— Tantôt il s'agit d'un organe profondément involué avec de minces travées de parenchyme thymique parcourant un tissu de substitution conjonctivo-graisseux très développé : ce type se rencontre inconstamment chez les témoins des séries (1) à (4), et constamment chez les animaux plus âgés qui servent de témoins dans les séries (5) à (6).

— Tantôt l'involution thymique est moins marquée : les lobules ont gardé des dimensions importantes avec une différenciation très nette en substance corticale et en substance médullaire ; le tissu conjonctivo-graisseux interlobulaire forme des cloisons plus épaisses que dans le thymus du Rat impubère ; dans la corticale des lobules, les mitoses de thymocytes sont rares. Il s'agit en somme d'un type intermédiaire entre l'organe jeune et le thymus complètement involué.

IV. — Chez les Rats qui ont succombé du 4^{me} au 20^{me} jour après l'ablation de la seconde surrénale, deux types de thymus se rencontrent à l'examen histologique.

— Dans quelques cas, on note un type d'involution peu marquée analogue au second aspect que nous avons signalé chez les témoins (quatre animaux morts les 4^{me}, 5^{me}, 9^{me} et 12^{me} jours après la deuxième intervention).

— Dans la majorité des cas, l'aspect histologique est celui d'un thymus jeune et actif, superposable aux images qu'on observe chez le Rat impubère : lobules volumineux à corticale large, séparés par de minces cloisons conjonctives, thymocytes très denses, se multipliant activement par mitoses. Cet aspect se re-

trouve chez six animaux, morts respectivement les 9^{me}, 10^{me}, 14^{me}, 17^{me} et 20^{me} jours après la seconde ablation.

V. — C'est à ce dernier type d'organe jeune et hyperactif que se rattachent la plupart des images relevées dans les thymus hypertrophiques des Rats sacrifiés 1, 2, 3, 4 et 6 mois après la double intervention. Chez un animal sacrifié au bout de 6 mois et chez un Rat femelle sacrifié après 9 mois (séries 7 et 8), l'organe présentait une apparence un peu différente : le développement exagéré des espaces conjonctivo-graisseux interlobulaires, le découpage des contours des lobules, l'amincissement de la substance corticale où les mitoses deviennent très rares témoignent d'une involution déjà profonde. Notons que, même dans ces derniers cas, le poids du thymus reste nettement supérieur à celui des témoins du même âge.

VI. — L'étude histologique du thymus chez, le Rat adulte surrénalectomisé, apporte donc la justification complète des résultats de l'enquête pondérale.

La surrénalectomie double est suivie, du point de vue qualitatif comme du point de vue quantitatif, par une régénération précoce, importante et durable du thymus en voie d'involution physiologique. Mais nous avons noté que cette hypertrophie n'atteint jamais un degré pathologique, tumoral ; et l'examen microscopique montre qu'il s'agit seulement d'un organe du type jeune et de structure tout à fait normale.

VII. -- Rappelons enfin qu'une série de cinq animaux a subi une surrénalectomie unilatérale. Les thymus des Rats sacrifiés 8, 15 et 30 jours après l'intervention ne présentaient aucune différence perceptible avec les organes témoins, tant du point de vue pondéral qu'à l'examen histologique.

Nos conclusions sur ce point s'accordent donc complètement avec celles de MARINE et de JAFFE, qui avaient déjà noté que la surrénalectomie simple est incapable de provoquer l'hypertrophie ou la régénération du thymus.

C. — Recherches personnelles. Action de l'hormone cortico-surrénale sur le thymus.

Nous avons réalisé dans ce domaine deux séries d'expériences ;

— Dans l'une, nous avons étudié l'action sur le thymus du Rat et du Lapin impubères d'extraits corticaux commerciaux (en particulier la surrécortine Byla).

— Dans l'autre, nous avons pratiqué chez le Lapin et le Rat impubères des homogreffes répétées de cortico-surrénale ou de surrénale entière, de manière à créer par la résorption progressive des greffons un état d'*hyperhormonisation continue*.

Ce procédé, sur lequel nous avons déjà insisté, permet un afflux régulier d'hormones qui s'oppose aux apports massifs, mais discontinus, que provoque l'administration parentérale des extraits aqueux.

Suivant ROCKHLINA (1937) les greffes de cortico-surrénale donnent des résultats identiques à celles des surrénales entières. Ce fait serait dû à la liquéfaction et à la destruction rapide du tissu médullaire, extrêmement fragile et friable, alors que les cellules de la corticale résistent mieux aux traumatismes provoqués par les différents temps de l'acte opératoire et à l'ischémie du greffon.

Nous avons pratiqué simultanément les deux méthodes : la greffe de corticale isolée a été réalisée chez le Lapin, et la greffe de surrénale entière chez le Rat. Pour ce dernier, la petitesse de l'organe rend difficile la séparation des deux parties de la glande. Les résultats sont identiques dans les deux cas.

EXPÉRIENCE I. — *Jeunes Lapins de 500 à 700 grammes ayant subi des implantations trihebdomadaires de cortico-surrénale pendant 21 jours.*

Les surrénales étaient prélevées aseptiquement sur des Lapins de 1160 à 1850 grs. âgés de trois à quatre mois. Chaque animal traité a subi 9 implantations de cortico-surrénale, à raison d'une demi-glande par intervention. Les implantats, divisés préalablement en plusieurs fragments, ont été fixés dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos avec les plus minutieuses précautions d'asepsie, sans anesthésie ; la plaie était fermée par deux agrafes. Les Lapins traités ont été sacrifiés par assommage, le 25^me jour de l'expérience.

Nous avons cherché en vain les modifications du thymus sous l'influence de l'assimilation progressive de ces greffons. Le

poids moyen du thymus présentait une différence minime avec les chiffres enregistrés chez les témoins : diminution moyenne de 12 %, avec des chiffres extrêmes variant entre — 4 et — 22 % par rapport au poids moyen de l'organe chez les témoins. Quant à l'examen histologique, il ne montrait aucune modification appréciable : le thymus des Lapins traités présentait, comme celui des témoins, l'apparence d'un organe jeune, en pleine activité. Aucune différence n'était perceptible dans les dimensions des lobules ou dans l'épaisseur de la corticale, pas plus que dans la densité des thymocytes ou dans l'aspect des corpuscules de Hassall.

EXPÉRIENCE II. — *Jeunes Rats de 38 à 49 grs, ayant subi pendant 21 jours deux implantations hebdomadaires de surrénales entières.*

Six greffes de glande totale ont été pratiquées chez le Rat impubère dans les mêmes conditions que pour l'expérience précédente. Les surrénales greffées étaient prélevées chez de jeunes Rats de 80 à 110 grammes, âgés de deux à trois mois. Les animaux greffés étaient sacrifiés le 26^{me} jour de l'expérience.

Les résultats sont superposables à ceux que nous avons relevés chez le Lapin : diminution légère de la courbe pondérale du thymus chez les Rats traités (— 17 % en moyenne) et qui s'ajoute à l'absence complète de toute modification perceptible à l'examen microscopique.

*

**

Les résultats peu significatifs de ces deux expériences pourraient faire conclure, soit à une action réduite de l'hormone cortico-surrénale sur le thymus, soit à l'inefficacité de notre méthode d'implantations répétées. Il nous semble cependant que cette dernière objection peut être difficilement retenue : nous avons procédé simultanément à des recherches histologiques sur la thyroïde des animaux greffés. Les résultats de cette étude, publiés récemment en collaboration avec MM. les Professeurs CARRIÈRE et MOREL (1939), nous ont montré une diminution manifeste de l'activité sécrétoire du corps thyroïde sous l'effet des

greffes répétées de cortico-surrénale ou de surrénale entière. Ces implantations jouissent donc vraisemblablement de propriétés hormonales, et leur action restreinte sur la morphologie du thymus ne peut s'expliquer par une inefficacité complète du procédé.

EXPÉRIENCES III, IV ET V. — *Trois séries de Rats impubères des deux sexes, pesant de 36 à 50 grammes, ont reçu pendant 4, 10 et 30 jours une injection quotidienne sous-cutanée d'extrait cortico-surrénal.*

Les exemples suivants rendent compte des résultats observés chez des animaux de poids identique.

| EXPÉRIENCE | N° | DURÉE | DOSE TOTALE D'EXTRAIT | POIDS DU CORPS (gr.) | POIDS DU THYMUS (gr.) |
|------------|------|----------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| III | 1 | 4 jours | 1 gr. 50 | 39 | 0 gr. 14 |
| | 3 | » | » | 41 | 0 gr. 17 |
| | tem. | | | 40 | 0 gr. 15 |
| IV | 5 | 10 jours | 3 gr. 75 | 48 | 0 gr. 19 |
| | 6 | tem. | | 51 | 0 gr. 16 |
| | tem. | | | 48 | 0 gr. 18 |
| V | 8 | 30 jours | 6 gr. | 74 | 0 gr. 18 |
| | 10 | » | | 79 | 0 gr. 22 |
| | tem. | | | 79 | 0 gr. 33 |

Dans l'ensemble, les modifications pondérales étaient insignifiantes après 4 et 10 jours de traitement. Au bout de 30 jours, on notait au contraire une atrophie thymique importante chez les animaux traités, atteignant en moyenne 40 % (expérience V). Cette atrophie s'accompagnait alors de modifications histologiques importantes : la diminution du volume des lobules, le découpage de leurs contours, la réduction de la substance corticale indiquaient une involution accélérée de l'organe.

EXPÉRIENCE VI. — *Jeunes Lapins de 380 grammes à 450 grammes, traités pendant vingt jours par une injection sous-cutanée quotidienne d'extrait cortical.*

Tous les animaux de cette série ont reçu une dose globale correspondant à 7 gr. 50 de glande fraîche.

La croissance pondérale de l'organisme a été identique chez les Lapins traités et chez les témoins, tout comme pour les Rats de l'expérience précédente. L'hormone corticale n'a donc manifesté aucune action sur la croissance générale. Par contre, la croissance pondérale du thymus a été retardée ou arrêtée : son poids présentait chez les animaux traités une diminution de 19 à 33 % par rapport au poids moyen de l'organe chez les témoins.

L'examen histologique montrait un certain nombre de lésions régressives : fragmentation du parenchyme thymique avec réduction de la surface des lobules et augmentation du tissu conjonctivo-graisseux de remplacement, augmentation du nombre des corpuscules de Hassall, fréquence très réduite des phénomènes mitotiques.

Nous n'avons pas constaté, pas plus que dans l'expérience V, d'augmentation des phénomènes de pycnoses dans le thymus en voie d'involution. Comme nous l'avons noté dans la plupart des cas où l'involution de l'organe s'opère sous l'effet de facteurs physiologiques, même très différents, la réduction pondérale paraît en rapport avec un abaissement des phénomènes de multiplication cellulaire et non avec l'augmentation des phénomènes destructifs.

D. — **Conclusions.**

Les recherches dont nous avons rapporté ci-dessus le résultat s'ajoutent à de nombreux travaux antérieurs pour montrer l'influence inhibitrice indéniable que possèdent les glandes surrénales sur la croissance du thymus. L'hypo-épinéphrie profonde que détermine la surrénalectomie double chez le Rat adulte provoque une régénération rapide, intense et durable du thymus. L'apport exagéré d'hormone corticale chez le Rat et le Lapin impubère provoque une diminution du poids du thymus et des signes histologiques d'involution du type chronique, phy-

siologique, et non pas du type aigu, accidentel. Nous avons déjà vu que l'hormone de la médullo-surrénale provoque une involu-
tion thymique aiguë, d'allure accidentelle ou toxique.

Les deux éléments du couple surrénal possèdent donc une action inhibitrice puissante et synergique sur le développement du thymus, et nous avons signalé que cette action semble s'exer-
cer selon des modalités différentes pour la corticale et pour la médullaire.

CHAPITRE IV

ACTION DES GLANDES GÉNITALES SUR LE THYMUS

I. — TRAVAUX ANTERIEURS

L'étude des corrélations thymo-génitales représente une bibliographie déjà importante : nous envisagerons surtout l'action des glandes génitales sur le thymus et nous passerons rapidement sur l'action du thymus sur les gonades, cette question sortant du cadre que nous nous sommes imposé.

Dans les tableaux qui suivent, nous avons résumé l'essentiel des travaux antérieurs sur la première partie de cette étude, depuis le travail initial de CALZOLARI (1898) sur le retentissement thymique de la castration testiculaire.

| GENRE D'ÉTUDES | AUTEURS ET DATE DE LA PUBLICATION | SEXE DES ANIMAUX TRAITÉS | ÂGE (1) | EFFETS SUR LE THYMUS |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------|-----------------------------|
| I. - <i>Castration testiculaire.</i> | Calzolari (1898). | Mâle | I | hypertrophie |
| | Henderson (1904). | » | I | id. |
| | Goodall (1905). | » | I | id. |
| | Gellin (1911). | » | I | id. |
| | Soli (1912). | » | I | id. |
| | Hatai (1915). | » | A et I | id. |
| | Marine, Manley et Baumann (1924). | » | I | id. |
| | Jolly et Lieure (1929). | » | I | id. |
| | Kinusaga (1930). | » | A et I | I : 0 |
| | Greenwood (1930). | » | I | A : hypert. hypertrophié |
| | Lawless (1936). | » | A | id. |
| | Selye (1937). | » | I | id. |
| | Chiodi (1938). | » | I | id. |

(1) A : adulte ; I : impubère.

| GENRE D'ETUDES | AUTEURS ET DATE DE LA PUBLICATION | SEXE DES ANIMAUX TRAITÉS | AGE | EFFETS SUR LE THYMUS |
|--|--|--------------------------|--------|----------------------|
| II. - <i>Castration ovarienne.</i> | Hatai (1915). | Femelle | A et I | hypertrophie |
| | Kinusaga (1930). | Femelle | I | O |
| | Freudenberger et Billeter (1935). | » | A | hypertrophie |
| | Bühler (1936). | » | I | id. |
| | Billeter (1937). | » | A | id. |
| | Lauson, Heller, Sevringhaus (1937). | » | A | id. |
| | Selye (1937). | » | I | id. |
| | Freudenberger, Hashimoto (1937). | » | I | id. |
| | Chiodi (1938). | Femelle | I | id. |
| III. - <i>Effet de l'oestrogène sur les animaux castrés.</i> | Allen E. (1928). | Femelle | I | diminution |
| | Leiby (1933). | | A | O |
| | Korenchevsky et Dennison (1934). | Mâle | A | diminution |
| | Lauson, Heller, Sevringhaus (1937). | Femelle | A | diminution |
| | Carrière, Morel et Gigneste (1937). | Mâle | I | diminution |
| | Chiodi (1938). | M. et F. | I | diminution |
| IV. - <i>Effet de l'oestrogène sur les animaux en tiers.</i> | Igura (1927). | | A | diminution |
| | Allen (1928). | Femelle | I | diminution |
| | Golding et Ramirez, (1928). | M. et F. | I | diminution |
| | Léonard, Meyer et Hissauw (1931). | Femelle | I | O |
| | Kunde, d'Amour, Gustavson et Carlson (1931). | Femelle | — | O |
| | Korenchevsky et Dennison (1934). | Mâle | A | O |
| | Bühler (1936). | Femelle | I | diminution |
| | Freudenberger et Clauser (1937). | Femelle | I | diminution |
| | Carrière, Morel et Gigneste (1937). | M. et F. | I | diminution |
| | Low (1938). | M. et F. | I | O |

| GENRE D'ETUDES | AUTEURS ET DATE DE LA PUBLICATION | SEXE DES ANIMAUX TRAITÉS | AGE | EFFETS SUR LE THYMUS |
|--|---|--------------------------|--------|----------------------|
| V. - <i>Effet de l'hormone du corps jaune.</i> | Igura (1927). | | A | stimulation |
| | Selye, Browne et Collip (1936). | Femelle | — | diminution |
| | Carrière, Morel et Gineste (1937). | M. et F. | I | O |
| VI. — <i>Effet de l'hormone mâle.</i> | Korenchevsky, Dennison et Simpson (1935). | M. et F. castrés | | diminution |
| | Carrière, Morel, Gineste (1938). | M. et F. non castrés | | id. |
| | Chiodi (1938). | M. et F. castrés ou non | | id. |
| VII. — <i>Hormone gonatrophe et prolans.</i> | Ronsisvalle (1930). | M. et F. | I | diminution |
| | Evans et Simpson (1934). | M. et F. | I et A | id. |
| | Klein (1936). | M. et F. | A | id. |
| | Moore (1936). | Mâle | I | id. |
| | Carrière, Morel et Gineste (1937). | M. et F. | I | id. |
| | Butcher et Persike, (1938). | M. et F. | I | id. |

Dès l'abord, la comparaison des résultats expérimentaux laisse apparaître des différences assez marquées selon les auteurs.

I et II). — A de rares exceptions près, les résultats de la castration testiculaire ou ovarienne sont homologues et tendent à faire admettre que cette intervention, pratiquée chez l'animal jeune comme chez l'adulte, provoque une hypertrophie du thymus et retarde ou empêche son involution. La seule opinion discordante est apportée par KINUSAGA (1930), qui n'observe aucune modification appréciable chez l'animal jeune, alors qu'il signale une hypertrophie nette chez l'adulte castré.

D'autres travaux apportent une note intermédiaire. MARINE, MANLEY et BAUMANN (1924), JOLLY et LIEURE (1929) observent que la gonadectomie, pratiquée chez l'animal impubère, ne provoque pas une véritable hypertrophie thymique, mais retarde seulement d'une façon appréciable l'involution de l'organe chez le lapin et le cobaye.

Enfin CHIODI (1938), chez le jeune Rat, n'admet pas l'existence d'une relation étroite entre l'évolution sexuelle et l'involution du thymus. Le

thymus des rats castrés à l'âge de trente jours présente une hypertrophie incontestable, mais son poids régresse ultérieurement comme celui des animaux entiers. La gonadectomie n'empêcherait donc pas l'involution physiologique du thymus avec l'âge : la seule différence est que la courbe pondérale de l'organe reste constamment un peu plus élevée chez les rats castrés.

Selon MARINE et ses collaborateurs, la castration renforce et accélère l'hypertrophie thymique qui suit habituellement la surrénalectomie double.

III et IV). — Des divergences considérables apparaissent dans les conclusions des recherches expérimentales sur l'action de l'œstrine chez l'animal normal ou entier. En gros, si la majorité des auteurs conclut à une action inhibitrice de l'hormone sur le développement du thymus, une minorité importante n'a obtenu que des résultats négatifs.

Il nous a paru possible de décomposer ce problème en plusieurs facteurs.

1°) L'espèce, l'âge et le sexe des animaux utilisés dans ces expériences ne peuvent expliquer les résultats paradoxaux. C'est la même espèce, le rat blanc, qui est employée par la plupart des auteurs et cependant des conclusions positives ou négatives ont été rapportées, que les animaux soient mâles ou femelles, qu'ils soient jeunes ou adultes.

2°) La plupart des résultats nuls proviennent d'expériences sur l'animal entier. Au contraire les injections d'œstrine sur le rat castré, mâle ou femelle, ont provoqué une chute pondérale du thymus dans la plupart des cas.

Il semblerait donc que le thymus du Rat castré soit plus sensible à l'action de la folliculine que le thymus de l'animal entier.

3°) La préparation et la nature même de l'hormone injectée offrent de très grandes variations selon les chercheurs : extrait d'ovaire total ou délutéinisé dans les travaux les plus anciens, hormone pure et cristallisée dans d'autres cas, dihydrofolliculine, benzoate d'œstradiol ou thééline. Les produits administrés étaient donc certainement d'activité très diverse.

4°) La durée des expériences présente également de très grandes différences. Une diminution importante du poids du thymus a été obtenue par FREUDENBERGER et CLAUSEN (1937) en cinq à dix jours ; par ALLEN (1928) en douze à vingt-deux jours ; par GOLDING et RAMIREZ (1928) en vingt-deux à trente-six jours. Au contraire, KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON (1931), après six à dix-sept semaines, LOW (1938) après dix-sept à cinquante jours, n'observent aucun résultat net.

5°) En définitive, il semble que la part la plus importante dans ces résultats contradictoires provienne des doses d'hormone très différentes, administrées par les divers auteurs. Les résultats positifs suivent en général les expériences où sont utilisées de fortes doses d'hormone. ALLEN (10.000 U. par animal en 12 à 22 jours) ; FREUDENBERGER et CLAUSEN (200 U. I. par jour) ; CARRIÈRE, MOREL et GINESTE (50 à 100 U. par jour pen

dant 20 et 30 jours chez le jeune rat). Au contraire, LÉONARD, MEYER et HISAW n'obtiennent aucune modification pondérale avec des doses quotidiennes de 2 à 4 U. chez le jeune Rat.

Ce phénomène est bien mis en évidence par LAUSON, HELLER et SEVRINGHAUS (1937) qui traitent pendant 19 jours trois séries de Rates adultes ovariectomisées par des doses quotidiennes de 0,25 γ , 0,50 γ et 5 γ d'œstrine. Dans les deux premiers cas, ils préviennent seulement l'hypertrophie thymique qui suit normalement la castration, mais dans le dernier cas, les doses fortes d'hormone (50 U. I. par jour) provoquent une atrophie vraie du thymus.

Nous pouvons donc conclure avec SELYE, HARLOW et COLLIP que les doses élevées de folliculine déterminent une involution thymique accélérée, et que les échecs expérimentaux sont probablement liés à une posologie insuffisante des produits injectés.

V. — L'effet de l'hormone lutéinique sur le thymus reste encore mal connue. CANDEIA (1933) et PIGNALOSA (1932) étudiant l'action des extraits de corps jaune sur les glandes endocrines, ne donnent aucun renseignement sur l'état du thymus.

IGURA (1927) constate, après des injections d'extrait de corps jaune, une reviviscence du thymus.

SELYE, BROWNE et COLLIP (1936) injectent pendant douze jours une dose quotidienne de 4 milligrammes de progesterone à des rates adultes et observent une légère diminution de poids du thymus.

CARRIÈRE, MOREL et GINESTE (1937) injectent pendant 20 et 30 jours des doses moyennes d'hormone (1 millig. par jour) sans obtenir de modifications pondérales, ni d'altérations histologiques de l'organe chez le rat blanc impubère et dans les deux sexes.

VI. — Trois publications de KORENCHEWSKY, DENNISON et SIMPSON (1935), CARRIÈRE, MOREL et GINESTE (1938), CHIODI (1938), s'accordent pour signaler une diminution pondérale du thymus à la suite d'un traitement par de fortes doses de testosterone (de l'ordre du milligramme par jour). Le même résultat s'observe que l'animal soit castré ou entier.

Il faut rapprocher de ces études le travail de SAKAMOTO (1936) qui examine les glandes endocrines de la souris blanche après des injections de sperme de taureau. De faibles doses stimulent au début le thymus, mais un traitement prolongé ou l'utilisation de doses élevées entraînent une atrophie rapide de l'organe.

VII. — L'action des hormones gonadotropes hypophysaires et des pro-lans (on sait qu'il s'agit de produits d'origine différente, mais qui représentent des équivalents physiologiques) a fait également l'objet de plusieurs enquêtes expérimentales : dans tous les cas, on a constaté une régression plus ou moins importante du thymus. L'hormone injectée était extraite soit de l'urine de femme enceinte (RONDISVALLE, KLEIN), soit de l'urine de jument gravide (EVANS et SIMPSON ; CARRIÈRE, MOREL et GINESTE),

soit du placenta (KLEIN, RONSISSVALLE), soit de l'urine de l'homme adulte (RONSISSVALLE), soit de l'hypophyse (MOORE, BUTCHER et PERSIKE). EVANS et SIMPSON (1934) ont constaté que le cryptorchidisme expérimental et la carence en vitamine E, qui provoquent la destruction du tissu germinatif en laissant subsister le tissu interstitiel, n'empêchent pas la réaction. Ils pensent donc que l'atrophie thymique qui suit l'injection de prolan est liée à la sécrétion d'une hormone produite chez le mâle par le tissu interstitiel du testicule.

KLEIN (1936), après un traitement de 37 à 41 jours par l'hormone gonadotrope chez le Cobaye, constate une action thymo-dépressive très nette de ce produit, mais différente selon le sexe des animaux. Chez le cobaye femelle, il observe une atrophie du thymus avec multiplication des corpuscules de HASSALL et apparition d'un type spécial d'éléments, à forme arrondie, à noyau semi-lunaire et excentrique, à cytoplasme homogène et intensément colorable par l'éosine déjà signalé par FULCI (1915) dans le thymus des Lapins et des Cobayes femelles à la fin de la gestation.

Chez le cobaye mâle, l'atrophie de l'organe ne s'accompagne ni de multiplication des corpuscules de HASSALL, ni d'apparition des cellules de FULCI.

MOORE (1936) étudiant l'action d'un extrait gonadotrope hypophysaire (antuitrin-S) chez le Rat mâle, note une involution du thymus ou tout au moins un arrêt dans la croissance de l'organe. Enfin BUTCHER et PERSIKE (1938), utilisant également l'antruitin-S chez le jeune Rat mâle et femelle, notent un arrêt dans la croissance du thymus qui se manifeste seulement à partir du 18^{me} jour d'expérience.

Cet effet se produit par l'intermédiaire des gonades, car il n'apparaît pas chez les animaux castrés. De plus les modifications thymiques n'ont aucune action sur la croissance générale des Rats traités.

*
**

En résumé, les conclusions qui se dégagent de cette masse importante de publications sont assez nettes dans leur ensemble : les glandes génitales exercent une action dépressive sur le développement du thymus. Cette action dépressive est mise en évidence par la castration, qui produit l'hypertrophie du thymus ou retarde son involution physiologique ; et par l'injection de fortes doses d'oestrine et de testostérone, qui produisent une régression plus ou moins marquée de l'organe. L'action de l'hormone du corps jaune paraît faible et reste mal précisée. Les hormones gonadotropes provoquent une régression thymique, probablement en stimulant la sécrétion des hormones sexuelles.

On peut cependant se demander, en présence des doses très élevées d'hormones qu'il faut administrer pour obtenir une diminution pondérale du thymus, si l'oestrine et la testostérone provoquent ce phénomène par une véritable action hormonale, ou s'il ne s'agit pas plutôt d'une manifestation toxique analogue à celles qu'on observe sous l'effet de nombreuses substances pharmacologiques ou de sérums étrangers.

*
**

Il nous reste à envisager très rapidement le second aspect du problème : l'action du thymus sur les glandes génitales sort du cadre que nous nous sommes imposés dans cette étude, et nous nous bornerons à résumer les principaux faits acquis dans ce chapitre très discuté.

1°) De nombreux médecins, à la suite des travaux de LEREBoullet et ODINET, de GUY LAROCHE, utilisent avec succès les extraits thymiques dans le traitement de la cryptorchidie et de l'hypotrophie testiculaire des jeunes enfants.

2°) L'hyperthymisation expérimentale provoquerait selon un certain nombre d'auteurs un accroissement du poids des organes génitaux de l'animal jeune (CAMUS et GOURNAY ; LEREBoullet et ODINET) et une augmentation de la fertilité de l'adulte (ROWNTREE, CLARK et HANSON).

3°) Inversement la thymectomie produirait un retard transitoire de la croissance et du développement génital (SOLI, LUCIEN et PARISOT ; EINHORN et RORONTREE). Ces résultats n'ont pas été retrouvés par tous les observateurs, mais les difficultés d'une thymectomie complète et la présence de thymus accessoires sont autant de facteurs dont l'intervention certaine ne permet pas d'affirmer que la thymectomie reste sans effets. (MARINE, 1928).

Il paraît donc tout à fait probable que le thymus joue un rôle important dans la croissance et le développement des glandes génitales, bien que sa présence ne soit pas indispensable à l'activité normale des fonctions de reproduction.

II. RECHERCHES PERSONNELLES

Les recherches dont nous apportons ci-dessous les modalités et le résultat ont porté sur 154 Rats blancs impubères des deux sexes (sans compter les témoins).

Les considérations techniques qui nous ont guidé permettent de classer les différentes parties de cette étude sous quatre chefs :

A. — Effets prolongés et tardifs de la gonadectomie mâle et femelle, pratiquée chez le Rat jeune, sur le Thymus. (Expériences I et II).

B. — Effet des injections d'Oestrine, de Progestine, de Testosterone et de l'hormone gonadotrope sur le Rat jeune entier, mâle et femelle (Expériences III, V, VI et VIII).

C. — Effets des injections d'Oestrine, de Testosterone et d'Hormone gonadotrope sur le Rat jeune castré (Expériences IV, VII et IX).

D. — Effets des injections successives d'Oestrine et de Progestine chez la Rate impubère (Expérience X).

Voici la liste des produits utilisés avec leur origine et leur désignation commerciale.

Hormone folliculaire :

— folliculine, oestrone ou thééline: *hormovarine Byla, gynoestryl Roussel, progynon Cruet.*

— dihydrofolliculine, benzoate de dihydrofolliculine, oestradiol: *benzogynoestryl Roussel, progynon fort Cruet, benzoate de folliculine Byla.*

Hormone du corps jaune : Hormoflavéine Byla, proluton Cruet.

Hormone mâle :

— propionate de testosterone: *Stérandryl Roussel, perandrone Ciba.*

— acétate de testosterone: *Acétostérandryl Roussel.*

Hormone gonadotrope urinaire : Prolan Bayer, antélobine Byla, hormone gonadotrope Roussel.

Hormone gonadotrope Roussel.

La posologie de ces différents produits est exprimée de façon très variable selon les cas, et il en résulte souvent des confusions regrettables. Nous avons adopté la nomenclature suivante:

Oestrine : un milligramme = 1000 γ = 10.000 unités internationales (U. I.).

Progestérone : un milligramme = une unité internationale. L'hormoflavéine Byla est dosée en ampoules de cent unités dont l'équivalence avec l'unité internationale nous reste inconnue.

Testosterone : un milligramme = 1.000 γ = 100 unités coq.

Hormones gonadotropes : une unité Evans = environ 4 unités souris (U. S.).

Les hormones folliculaire, lutéinique et testiculaire ont été injectées en solution huileuse, les hormones gonadotropes en solution aqueuse physiologique. Nous nous sommes demandé si le véhicule huileux ne peut constituer une cause d'erreur, en agissant pour son propre compte sur le développement anatomique du thymus. Une série de 6 jeunes Rats a reçu pendant vingt jours une injection quotidienne de 1/4 cm³ d'huile d'olives stérilisée soit sous-cutanée, soit intra-péritonéale. Le thymus ne présentait aucune modification pondérale, ni histologique notable par rapport aux témoins : ce fait confirme les résultats constatés par de nombreux auteurs au cours de leurs études sur les hormones utilisées en solution huileuse, et ne permet pas d'attribuer à l'excipient un rôle quelconque dans l'interprétation des phénomènes observés.

Les animaux traités par ces diverses hormones étaient sacrifiés par assommage, 24 heures après la dernière injection et les thymus étaient fixés et colorés selon notre technique habituelle.

La castration testiculaire et ovarienne a été effectuée, en un temps, sous anesthésie à l'éther, chez 52 Rats mâles et 16 femelles. La mortalité opératoire a été nulle. Tous les Rats qui ont servi à ces expériences, ainsi que les témoins, ont reçu une alimentation variée, composée de pain, de pommes de terre, de carottes et de légumes verts.

EXPÉRIENCE I. — *Vingt-huit Rats mâles, âgés de deux mois environ, ont subi une castration testiculaire en un temps.*

Leur poids était de 50 à 70 grammes au moment de l'intervention. Ils ont été divisés en six lots.

Le premier, formé de 8 animaux, a été sacrifié au bout de deux mois. Les cinq autres lots, constitués par 4 animaux chacun, ont été sacrifiés respectivement 3, 4, 5, 6 et 7 mois après l'intervention.

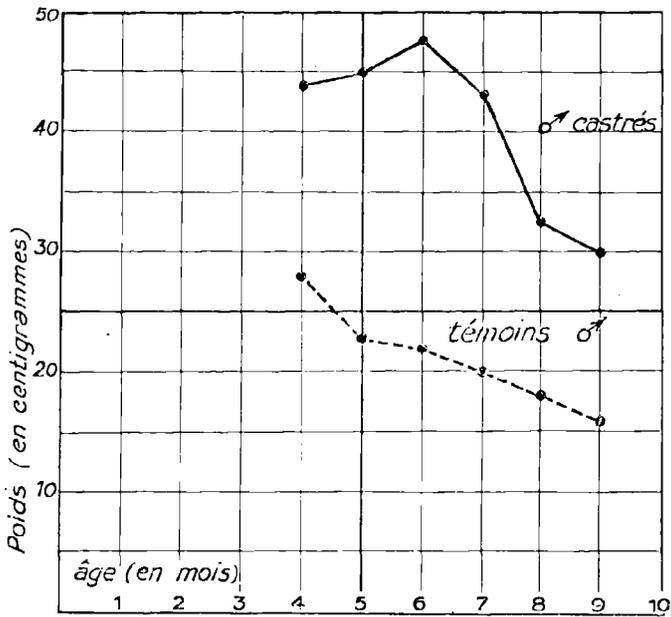
Seize Rats mâles du même âge servaient de témoins. Un lot de 6 animaux fut sacrifié à l'âge de 4 mois, en même temps que la première série de Rats castrés. Cinq autres lots de deux ani-

TABLEAU I
Rats Mâles castrés

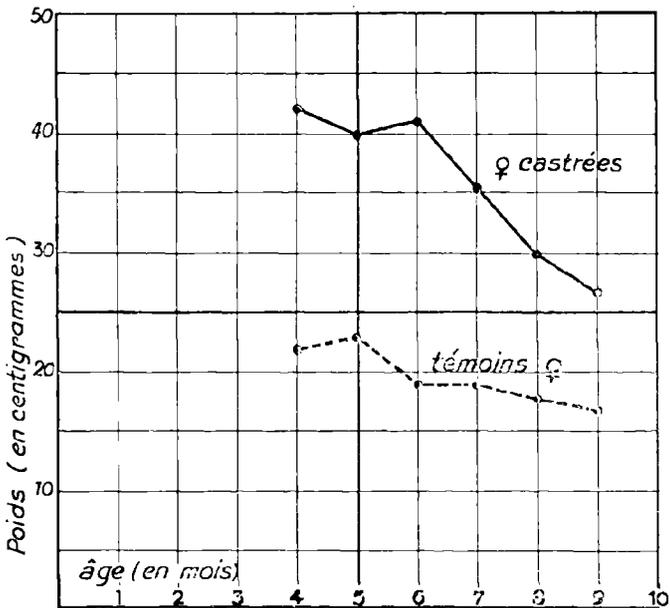
| ANIMAUX CASTRÉS | | | | | TEMOINS DU MEME AGE | | |
|---------------------|--------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------|----------------|-----------------|
| AGE A LA CASTRATION | AGE AU MOMENT DE LA MORT | N ^o | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS | N ^o | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS |
| 2 mois | 4 mois | 1 | 140 grs | 0,49 gr. | 1 | 109 gr. | 0,27 gr. |
| | | 2 | 139 | 0,44 | 2 | 106 | 0,28 |
| | | 3 | 135 | 0,48 | 3 | 105 | 0,24 |
| | | 4 | 130 | 0,48 | 4 | 101 | 0,27 |
| | | 5 | 124 | 0,34 | 5 | 98 | 0,22 |
| | | 6 | 123 | 0,40 | 6 | 97 | 0,20 |
| | | 7 | 118 | 0,41 | | | |
| | | 8 | 115 | 0,305 | | | |
| id. | 5 mois | 9 | 167 | 0,49 | 7 | 141 | 0,28 |
| | | 10 | 162 | 0,45 | 8 | 126 | 0,23 |
| | | 11 | 152 | 0,44 | | | |
| | | 12 | 139 | 0,38 | | | |
| id. | 6 mois | 13 | 182 | 0,47 | 9 | 151 | 0,21 |
| | | 14 | 179 | 0,48 | 10 | 139 | 0,22 |
| | | 15 | 167 | 0,48 | | | |
| id. | 7 mois | 16 | 158 | 0,38 | | | |
| | | 17 | 186 | 0,40 | 11 | 181 | 0,21 |
| | | 18 | 180 | 0,43 | 12 | 153 | 0,18 |
| | | 19 | 175 | 0,36 | | | |
| id. | 8 mois | 20 | 167 | 0,29 | | | |
| | | 21 | 210 | 0,39 | 13 | 182 | 0,17 |
| | | 22 | 205 | 0,33 | 14 | 171 | 0,20 |
| | | 23 | 189 | 0,23 | | | |
| | | 24 | 188 | 0,35 | | | |
| id. | 9 mois | 25 | 243 | 0,33 | 15 | 202 | 0,19 |
| | | 26 | 239 | 0,30 | 16 | 200 | 0,14 |
| | | 27 | 212 | 0,26 | | | |
| | | 28 | 186 | 0,27 | | | |

TABLEAU II
Rats Femelles castrés

| | | | | | | | |
|--------|--------|----|---------|----------|----|--------|----------|
| 2 mois | 4 mois | 1 | 132 gr. | 0,41 gr. | 1 | 98 gr. | 0,24 gr. |
| | | 2 | 131 | 0,42 | 2 | 94 | 0,21 |
| | | 3 | 128 | 0,44 | | | |
| | | 4 | 124 | 0,45 | | | |
| | | 5 | 123 | 0,38 | | | |
| | | 6 | 112 | 0,36 | | | |
| | 5 mois | 7 | 165 | 0,44 | 3 | 125 | 0,26 |
| | | 8 | 131 | 0,37 | 4 | 111 | 0,20 |
| | 6 mois | 9 | 171 | 0,40 | 5 | 137 | 0,20 |
| | | 10 | 149 | 0,43 | 6 | 122 | 0,18 |
| | 7 mois | 11 | 174 | 0,38 | 7 | 166 | 0,19 |
| | | 12 | 167 | 0,32 | 8 | 148 | 0,15 |
| | 8 mois | 13 | 191 | 0,27 | 9 | 172 | 0,20 |
| | | 14 | 173 | 0,33 | 10 | 164 | 0,14 |
| | 9 mois | 15 | 223 | 0,25 | 11 | 198 | 0,17 |
| | | 16 | 207 | 0,29 | 12 | 182 | 0,15 |



GRAPHIQUE I. — Evolution de la courbe pondérale du thymus chez les Rats mâles castrés et chez leurs témoins.



GRAPHIQUE II. — Evolution de la courbe pondérale du thymus chez les Rates ovariectomisées et chez leurs témoins.

maux chacun, étaient sacrifiés chaque mois, en même temps que les Rats opérés d'âge correspondant. On trouvera dans le tableau I, annexé à ce chapitre, l'évolution pondérale du thymus, dans ces deux groupes de Rats castrés et non castrés.

Le tableau I fait apparaître clairement ce premier résultat : le poids du thymus, chez le Rat mâle castré, est constamment supérieur à celui qu'on note chez le Rat entier du même âge.

L'augmentation pondérale est à la fois absolue et relative au poids du corps : celui-ci est toujours plus élevé chez le Rat castré, mais le rapport du poids du thymus à celui du corps, qui est de $1/570^e$, en moyenne, chez les témoins, atteint $1/415^e$ chez les castrés.

Notons cependant que la castration testiculaire retarde et diminue, mais n'empêche pas totalement l'involution thymique : l'inflexion pondérale qui, chez le témoin, se manifeste nettement à partir du 5^{me} mois, se produit aussi chez le castré, et le poids absolu et relatif du thymus décroît constamment à partir du 7^{me} mois.

On ne peut donc affirmer que la maturation de la gonade soit la cause essentielle de l'involution thymique. Tout se passe comme si l'hormone génitale exerçait une influence dépressive sur le développement de l'organe, ce dernier pouvant atteindre, après l'ablation glandulaire, des dimensions plus grandes que chez l'animal entier. Mais la suppression de cette influence dépressive ne suffit pas à arrêter la décroissance post-pubérale du thymus.

EXPÉRIENCE II. — *Seize Rats, âgés de deux mois environ, subissent la castration ovarienne en un temps.*

Nous les avons divisés en six lots, qui furent sacrifiés respectivement 3, 4, 5, 6 et 7 mois après l'intervention, en même temps que six autres lots comprenant chacun deux témoins du même sexe et du même âge.

Les résultats sont superposables à ceux que donne la castration testiculaire (voir Tableau II).

L'augmentation pondérale du thymus chez la Rate castrée est à la fois absolue et relative au poids du corps : il se pro-

duit également une inflexion progressive du poids de l'organe après la puberté, la courbe de poids restant toujours supérieure à celle des témoins.

Examen histologique. — L'étude histologique des thymus prélevés dans ces deux expériences offre suffisamment de points communs pour nous permettre de les réunir dans un même paragraphe.

Ces thymus peuvent se partager en deux groupes :

— le premier comporte les animaux âgés de 4 à 6 mois, sacrifiés deux à quatre mois après l'intervention.

Le thymus présente l'aspect normal d'un organe jeune, en pleine activité. Aucune différence n'est perceptible avec les témoins, ni dans les dimensions des lobules, ni dans la surface respective des substances corticale et médullaire, ni dans le nombre des mitoses ou des pycnoses de thymocytes, ni dans le nombre et les dimensions des corpuscules de Hassall.

Le second groupe renferme les animaux âgés de 7 à 9 mois sacrifiés 5, 6 et 7 mois après l'intervention. Dans tous ces cas, le thymus apparaît sous le même aspect que dans le groupe précédent, mais il n'en est pas de même pour les témoins. Chez ces derniers se rencontre, de temps à autre, un organe en voie d'involution manifeste : les contours des lobules prennent un aspect dentelé, et un tissu conjonctivo-graisseux de substitution s'infiltre entre leurs limites ; la substance médullaire s'élargit aux dépens d'une corticale où les mitoses deviennent rares. Ces modifications restent d'ailleurs inconstantes, et chez un Rat normal de 8 ou 9 mois, on peut trouver un thymus absolument comparable à celui d'un Rat castré.

La castration testiculaire ou ovariennne apporte donc peu de modifications dans la structure intime du thymus ; dans l'ensemble, on peut dire seulement que l'organe conserve une apparence plus « jeune » que chez le témoin.

Les modifications thymiques liées à la castration sont donc d'ordre quantitatif, pondéral, bien plus que d'ordre qualitatif, histologique.

Nous aurons souvent à insister sur ce point jusqu'à la fin de cette étude.

TABLEAU III

| EXPÉRIENCES ; DOSES TOTALES INJECTÉES | DURÉE DE L'EXPÉ- RIENCE | NOMBRE D'ANIMAUX | POIDS MOYEN DU CORPS P | POIDS MOYEN DU THYMUS T | RAPPORT T/P | % DES VARIATIONS |
|---|-------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------------|
| III. — <i>Œstrine.</i> <i>Rats normaux.</i> Témoins. | » | 12 | 105 gr. | 0 gr. 247 | 1/420 | |
| c) 200 à 300. | 48 h. | 4 | 95 gr. | 0 gr. 238 | 1/398 | |
| a) 1 mgr. | 20 j. | 8 | 98 gr. | 0 gr. 253 | 1/387 | |
| b) 10 gr. | 20 à 30 j. | 8 | 96 gr. | 0 gr. 182 | 1/527 | — 24 % |
| IV. — <i>Œstrine.</i> <i>Rats castrés.</i> Témoins castrés. | » | 8 | 128 gr. | 0 gr. 418 | 1/306 | |
| a) 200 gr. | 20 j. | 6 | 114 gr. | 0 gr. 233 | 1/489 | — 46 % |
| b) 500 gr. | 20 j. | 6 | 107 gr. | 0 gr. 190 | 1/563 | — 53 % |
| V. — <i>Progestine.</i> <i>Rats normaux.</i> Témoins. | » | 12 | 105 gr. | 0 gr. 247 | 1/420 | |
| a) 1.000 à 1.500 V. S. | 20 à 30 j. | 6 | 105 gr. | 0 gr. 261 | 1/402 | |
| b) 20 mgr. | 20 j. | 6 | 109 gr. | 0 gr. 238 | 1/457 | |
| VI. — <i>Testosté- rone.</i> <i>Rats normaux.</i> Témoins. | » | 8 | 70 gr. | 0 gr. 149 | 1/469 | |
| a) 5 mgr. | 6 j. | 4 | 85 gr. | 0 gr. 168 | 1/506 | |
| b) 8 mgr. | 28 j. | 4 | 72 gr. | 0 gr. 122 | 1/584 | — 18 % |
| c) 30 mgr. | 30 j. | 10 | 74 gr. | 0 gr. 108 | 1/685 | — 27 % |
| VII. — <i>Testosté- rone.</i> <i>Rats castrés.</i> Témoins castrés. | » | 8 | 128 gr. | 0 gr. 418 | 1/306 | |
| a) 10 mgr. | 20 j. | 6 | 120 gr. | 0 gr. 280 | 1/428 | — 33 % |
| b) 40 mgr. | 20 j. | 6 | 122 gr. | 0 gr. 203 | 1/600 | — 50 % |
| VIII. — <i>Hormone gonadotrope.</i> <i>Rats normaux.</i> Témoins. | » | 12 | 110 gr. | 0 gr. 259 | 1/424 | |
| a) 500 à 750 V. S. | 20 à 30 j. | 8 | 96 gr. | 0 gr. 183 | 1/524 | — 29 % |
| b) 1.000 V. S. | 20 j. | 8 | 89 gr. | 0 gr. 172 | 1/517 | — 33 % |
| I . — <i>Hormone Gonadotrope.</i> <i>Rats castrés.</i> Témoins castrés. | » | 8 | 128 gr. | 0 gr. 418 | 1/306 | |
| Rats traités. | 20 j. | 8 | 118 gr. | 0 gr. 387 | 1/345 | |
| X. <i>Œstrine. Pro- gestine.</i> Témoins. | 15 j. | 12 | 105 gr. | 0 gr. 247 | 1/420 | |
| | | 12 | 96 gr. | 0 gr. 141 | 1/683 | — 43 % |

EXPÉRIENCE III. — *A vingt Rats entiers et impubères des deux sexes, divisés en trois séries, nous faisons des injections d'oestrine en solution huileuse.*

a) Quatre Rats reçoivent une injection sous-cutanée unique de 10.000 U. I. de folliculine et sont sacrifiés 48 heures après.

Aucune modification histologique ni pondérale n'a été notée dans cette expérience.

b) Huit Rats reçoivent une injection sous-cutanée quotidienne de 5 U. I. de folliculine pendant 20 jours.

Comme dans la série précédente, ce traitement n'a provoqué aucune modification pondérale ou histologique du thymus.

c) A huit Rats nous pratiquons pendant 20 à 30 jours, une injection sous-cutanée quotidienne de 100 U. I. de folliculine.

La diminution pondérale du thymus était de 25 % environ dans cette dernière série (poids moyen du thymus 0 gr. 182 contre 0 gr. 247 chez les témoins).

Du point de vue histologique, nous trouvons une légère réduction de la surface des lobules avec découpage de leurs contours, une augmentation de la substance médullaire aux dépens de la corticale, une diminution du nombre de mitoses. Les formations hassalliennes et le nombre des pyénoses ne paraissent pas influencés par ce traitement.

EXPÉRIENCE IV. — *A douze Rats mâles castrés à l'âge de deux mois, et âgés de trois mois au début de l'expérience, nous administrons pendant vingt jours une injection quotidienne d'oestrine.*

Six animaux reçoivent 100 U. I. par jour ; six autres Rats, une dose journalière de 250 U. I. Dans ces deux séries, nous avons observé un abaissement de la courbe de poids du corps par rapport aux animaux castrés. Quant au thymus, il avait subi une réduction importante : 0 gr. 223 en moyenne pour la première série et 0 gr. 190 pour la seconde, contre une moyenne de 0 gr. 418 chez les Rats du même âge castrés ; soit une diminution pondérale de 46 % dans le premier cas, et de 53 % environ dans le second. Les modifications histologiques étaient pa-

rallèles et traduisaient une régression du thymus plus importante dans le deuxième groupe, traité par des doses plus fortes d'oestrine.

Il paraît donc facile de résumer le résultat des expériences III et IV ; l'hormone folliculaire provoque une régression anatomique et histologique du thymus proportionnelle à la dose injectée et à la durée de l'expérience. L'involution thymique s'observe avec une netteté particulière chez le castré : non seulement elle supprime l'hypertrophie habituelle de l'organe qui suit la castration, mais les doses fortes provoquent un abaissement de la courbe pondérale au-dessous des chiffres observés chez les Rats entiers du même âge. Par contre, l'injection d'une dose unique et massive du produit, de même que l'usage de doses très faibles répétées (5 U. I. par jour pendant un mois) ne produisent aucune modification appréciable.

EXPÉRIENCE V. — *Douze Rats mâles et femelles, âgés de trois mois environ, reçoivent pendant 20 à 30 jours une injection quotidienne d'hormone du corps jaune.*

a) Six Rats reçoivent pendant 20 ou 30 jours 1/2 cc. d'hormoflavéine Byla (50 U. S. par jour).

b) Un deuxième groupe de six animaux reçoit 1 milligramme de progestérone (proluton Cruet) pendant 20 jours.

Dans ces deux séries, aucune modification pondérale ou histologique du thymus n'a été constatée par rapport aux témoins.

EXPÉRIENCE VI. — *Dix-huit Rats mâles et femelles sont traités par des doses variables d'hormone mâle.*

a) Quatre animaux reçoivent une injection unique de 5 milligrammes de testostérone et sont sacrifiés 6 jours après.

b) Quatre animaux reçoivent deux injections sous-cutanées hebdomadaires de 1 mgr. pendant 28 jours.

c) Dix animaux enfin ont reçu pendant 30 jours une dose quotidienne de 1 milligramme.

Aucune modification pondérale du thymus n'apparaît pour la première série ; l'abaissement du poids atteint au contraire une moyenne de 18 % dans la seconde série, et de 27 % dans la dernière.

EXPÉRIENCE VII. — *Douze Rats mâles castrés à l'âge de deux mois reçoivent, un mois plus tard, un traitement par la testostérone.*

Six animaux ont reçu 1/2 mgr. par jour pendant 20 jours ; une seconde série de six à reçu 20 injections quotidiennes de deux milligrammes. La diminution du poids du thymus par rapport aux témoins castrés était de 33 % dans le premier cas et de 50 % environ dans le deuxième.

L'hormone mâle produit donc un abaissement de la courbe pondérale du thymus plus marquée chez le Rat castré que chez l'animal entier ; et cet abaissement semble grossièrement proportionnel à la dose injectée et à la durée du traitement.

Les modifications histologiques demeurent imperceptibles dans les deux premières séries (a) (b) de l'expérience VI. Dans la dernière série (c) de l'expérience VI et chez tous les animaux de l'expérience VII, nous avons noté des signes assez peu marqués de régression : légère réduction du volume des lobules, diminution de la fréquence des mitoses de thymocytes. Aucune augmentation des phénomènes pycnotiques n'a été notée.

EXPÉRIENCE VIII. — *Seize Rats impubères des deux sexes sont traités par des doses variables d'hormone gonadotrope en injections quotidiennes.*

Huit animaux reçoivent 500 à 750 U. S. en 20 ou 30 jours. Huit autres animaux reçoivent 1000 U. S. en 20 injections. Le poids moyen du thymus était respectivement de 0 gr. 183 et de 0 gr. 172 dans ces deux séries contre 0 gr. 259 chez les témoins. Les signes histologiques de régressions étaient manifestes : réduction de la surface des lobules surtout marquée pour la corticale, rareté des mitoses sans augmentation des phénomènes pycnotiques.

EXPÉRIENCE IX. — *Huit Rats mâles castrés à l'âge de deux mois reçoivent en 20 jours 1.000 V. S. d'hormone gonadotrope.*

Aucune modification histologique n'est constatée au niveau du thymus des animaux traités, mais le poids de leur thymus apparaît de 0 gr. 397, contre 0 gr. 418 chez les témoins castrés. Cette diminution pondérale, qui atteint 6 % environ, nous sem-

ble d'interprétation difficile. S'agit-il d'une activité dépressive directe de l'hormone sur le thymus ? ou de modifications indirectes déclenchées par son action sur d'autres glandes ? ou simplement d'une altération toxique, -- le produit utilisé étant un extrait d'urine de femelle gravide — ? Nous ne pouvons conclure sur ce point.

EXPÉRIENCE X. — *Douze Rats femelles reçoivent pendant deux semaines des injections successives d'oestrine et de progestine : 3 injections de 100 U. I. d'oestrine, puis 3 injections de 1 mgr. de progestérone, une tous les deux jours.*

Tous ces animaux présentent une réduction marquée du poids du thymus, en moyenne 43 % par rapport aux témoins. L'examen histologique montre des symptômes très nets de régression, comparables à ceux que déterminent les doses très élevées d'oestrine.

*
**

Il résulte de toutes ces expériences que l'action thymo-dépressive des hormones génitales — folliculine et testostérone — nous paraît indiscutable. L'hormone du corps jaune, aux doses utilisées, n'a joué aucun rôle apparent. L'hormone gonadotrope exerce elle aussi une action thymo-dépressive qui s'exerce probablement par l'intermédiaire des gonades, puisque la castration diminue de façon importante son activité.

III. — DISCUSSION DES RESULTATS

A la lumière des données précédentes, nous avons tenté de résoudre un certain nombre de questions se rapportant aux corrélations thymo-génitales.

Nous envisagerons successivement :

A) Le rôle des glandes génitales dans l'involution physiologique du thymus.

B) Le rôle du système hormonal génito-gonadotrope dans l'involution thymique de la gravidité.

C) Le mode d'action des hormones génitales sur le thymus.

D) Les caractères histologiques de cette action.

A. — Rôle des glandes génitales dans l'involution physiologique du thymus.

Nous avons déjà abordé ce problème à propos de la castration testiculaire : retenons qu'il existe un certain nombre d'arguments expérimentaux en faveur du rôle de la maturation génitale dans l'involution physiologique du thymus au voisinage de la puberté.

Ce sont en particulier, l'hypertrophie thymique qui succède à la castration ; l'action thymo-dépressive évidente exercée par les hormones génitales ; et enfin la coïncidence généralement admise entre la régression thymique et la puberté dans la plupart des espèces de vertébrés.

Cependant, il est possible de faire quelques remarques sur ce point :

1°) depuis les travaux de HAMMET (1926), plusieurs auteurs ont fait remarquer que la coïncidence entre le début de la régression thymique et l'établissement de la puberté était plus apparente que réelle. Selon HAMMET et HATAI (1915) le poids maximum du thymus chez le Rat s'observe un certain temps après la puberté : le maximum de la courbe pondérale est atteint fréquemment au cours du 5^{me} mois, alors que l'animal est pubère dès l'âge de 4 mois. Il apparaît donc que le thymus continue à croître alors que la glande génitale est déjà en pleine activité.

2°) D'autre part, nous avons signalé que la castration, bien qu'elle provoque une hypertrophie de l'organe, n'empêche pas ultérieurement son involution régressive. Celle-ci est seulement retardée et diminuée : la courbe de poids est toujours supérieure à celle qu'on observe chez l'animal entier, mais elle lui reste grossièrement parallèle et la suit dans sa marche descendante.

De ce point de vue, on peut donc conclure qu'il ne faut pas chercher dans l'activité génitale la cause essentielle de l'involution thymique. La maturation des gonades joue un rôle secondaire et accessoire, qui s'additionne à d'autres facteurs plus importants et ajoute son influence dépressive pour inhiber la croissance d'un organe qui approche de son déclin.

B. — Le rôle du système hormonal génito-gonadotrope dans l'involution thymique de la gravidité.

La régression du thymus au cours de la grossesse a été mise en évidence par HENDERSON (1904), FULCI (1913), JOLLY et LIEURE (1930). MARINE et MANLEY (1917) ont fait la même observation sur des greffes permanentes de thymus, qui subissent également une involution pendant la gravidité.

L'« inondation hormonale » de la grossesse apporte une explication facile de ce phénomène, si l'on admet l'action thymo-dépressive de l'oestrine et des prolans. Les extraits placentaires renferment en abondance ces diverses hormones, ce qui peut expliquer leur action inhibitrice sur le thymus (RONSSIVALLE, 1930).

Rappelons cependant qu'un nombre important d'auteurs considèrent le thymus comme une réserve de nucléo-protéides, et trouvent dans l'involution thymique de la grossesse la preuve d'un appel de matériaux nucléaires par l'organisme maternel ou l'organisme fœtal.

C. — Considérations sur le mode d'action des gonades sur le thymus.

Existe-t-il une action thymo-dépressive directe des hormones génitales, ou bien celles-ci n'agissent-elles sur le thymus que par un mécanisme indirect, en diminuant ou en augmentant la sécrétion d'autres hormones qui interviennent dans le développement de cet organe ? Nous rappellerons que deux glandes exercent une action stimulatrice certaine sur la croissance du thymus : le lobe antérieur de l'hypophyse (ASCOLI et LEGNANI, P. E. SMITH, HOUSSAY et LASCANO GONZALEZ, BENEDIKT, PUTNAM et TEEL, MOREL et GINESTE, etc...), et la glande thyroïde (HOSKINS, KAHN, HERRING, HAMMET, SPEIDEL, COURRIER, WORMS et KLOTZ, etc...). A l'opposé la surrénale exerce une action inhibitrice sur le développement thymique selon JAFFE, MARINE, MANLEY et BAUMANN, GOLDNER, SELYE, HARLOW et COLLIP, INGLE, etc...

a) L'atrophie thymique qui succède à un traitement par les hormones génitales peut-elle s'expliquer par une activation des

capsules surrénales ? Il est certain que l'hormone corticale et l'adrénaline possèdent toutes deux une puissante action thymo-dépressive. Mais les relations génito-surréaliennes restent mal élucidées. La castration et les injections d'oestrine ont donné des résultats très irréguliers, et les modifications pondérales et histologiques de la médullaire et du cortex paraissent peu significatives.

De plus, des recherches récentes de SELYE, HARLOW et COLLIP ont montré que l'oestrine produit encore une involution thymique après capsulectomie double. Il ne semble donc pas possible de faire jouer aux capsules surrénales le rôle d'un intermédiaire important dans l'action des gonades sur le thymus.

b) S'agit-il au contraire d'une action inhibitrice des hormones sexuelles sur l'un des éléments du système hypophyso-thyroïdien, responsable de la croissance thymique ? Ici, nous disposons d'arguments plus nombreux. On sait en effet que les perturbations de la fonction génitale (ce fait est surtout connu pour l'ovaire), retentissent sur la structure du lobe antérieur de l'hypophyse. La castration détermine une hypertrophie du lobe antérieur selon plusieurs auteurs (HATAI, 1915 ; ANDERSEN et KENNEDY, 1933 ; HALPEN et D'AMOUR, 1936 ; LAWLESS, 1936). A l'examen histologique, on observe une augmentation du nombre des cellules à granulations basophiles et l'apparition de gros éléments dits « cellules de castration ».

L'administration de folliculine empêche l'apparition de ces modifications chez l'animal castré ; chez l'animal entier, elle provoque une « dégranulation » des cellules basophiles, une augmentation du nombre des cellules chromophobes avec un accroissement du poids total de l'hypophyse proportionnel à la quantité d'hormone injectée et à la durée des injections. (HOHLWEG, 1934 ; WOLFE, 1935 ; ANDERSEN, 1935 ; ELLISON et BURCH, 1935 ; GRUMBRECHT, 1936 ; ANDERSEN, MC. EUEEN, SELYE et COLLIP, 1936 ; WOLFE, 1937). On admet en général que le stade chromophobe représente une phase de repos dans l'activité cyclique de la cellule hypophysaire. Il paraît donc vraisemblable que la folliculine exerce une action inhibitrice sur l'activité du lobe antérieur.

Mais cette action inhibitrice est-elle limitée à la sécrétion de l'hormone gonadotrope, ou s'étend-elle aux autres fonctions de la glande ? Le retard considérable de la croissance pondérale chez les Rats traités par hautes doses d'oestrine (ZONDEK, HOLWEG et DESCLIN) peut indiquer une diminution de la sécrétion d'hormone somatotrope. STARK (1934) a montré que l'administration de folliculine diminue l'activité thyrotrope du lobe antérieur, alors que la sécrétion d'hormone thyrotrope est augmentée chez l'animal castré (BENOIT et ARON, 1932 ; LOESER, 1934). Il est donc probable que l'action inhibitrice de la folliculine sur la sécrétion hypophysaire n'est pas limitée à l'hormone gonadotrope mais intéresse la plupart de ses fonctions hormonales.

L'action des glandes génitales sur la thyroïde paraît assez complexe. Nous avons vu que la sécrétion ovarienne exerce une influence inhibitrice sur la fonction thyrotrope du lobe antérieur de l'hypophyse. Selon la majorité des auteurs, un traitement folliculinique intense et prolongé provoque une diminution de l'activité thyroïdienne (LUNDBERG, 1927 ; BISCEGLIE, 1930 ; BRATIANO et FARCKI, 1932 ; BIALET-LAPRIDA, 1933 ; KARP et KOSTIEWITZ, 1933 ; BENAZZI, 1933 ; HEYL, DE JONGH et KOOY, 1934 ; CARRIÈRE, MOREL et GINESTE, 1938). La castration ovarienne ou testiculaire produit, après une courte phase d'hyper-sécrétion, une hypothyroïdie durable (ANDERSEN et KENNEDY, KORENCHEWSKY et DENNISON, MINAKUCHI, etc).

Il serait donc possible d'attribuer l'atrophie thymique qui suit les injections de folliculine à l'inhibition fonctionnelle du système hypophyso-thyroïdien. Inversement, l'hypertrophie de l'organe après la castration pourrait s'expliquer par la suractivité plus ou moins transitoire de ce système.

D. — **Considérations sur les caractères histologiques de l'action des gonades sur le thymus.**

Les modifications déterminées par les hormones génitales ou la castration dans la structure intime du thymus restent toujours peu marquées ; nous avons déjà insisté sur ce fait :

Le thymus hypertrophique des animaux castrés ne se distingue de celui des animaux entiers encore jeunes par aucune

particularité histologique ; plus tard, il subit également une involution progressive ; seule demeure, avec les organes témoins, une faible différence de degré dans l'importance des phénomènes régressifs.

Le thymus involué sous l'action des hormones génitales ne présente jamais les images de pycnose massive qu'on peut observer dans les intoxications aiguës. Il s'agit d'une régression lente, du type physiologique, et dont le phénomène initial paraît la diminution du nombre des mitoses parmi les thymocytes corticaux.

La réduction pondérale du thymus s'explique donc par la diminution des phénomènes de prolifération et non par l'augmentation des phénomènes de destruction.

Ce fait nous paraît opposé à la conception des auteurs qui, considérant l'organe comme un réservoir de nucléo-protéides, attribuent l'involution thymique de la puberté à l'appel de matériaux nucléaires qu'exigerait la maturation sexuelle.

Cette involution se résume dans un simple abaissement de l'index mitotique, soit sous l'influence dépressive directe des hormones génitales, soit plutôt sous l'effet d'une diminution de l'activité hypophysaire.

IV. — RESUME

A) La castration testiculaire ou ovarienne, réalisée chez le Rat impubère, détermine une hypertrophie et un retard dans l'involution physiologique du thymus. La courbe pondérale du thymus chez le Rat castré, quoique toujours supérieure à la courbe pondérale de l'organe chez le Rat entier, reste grossièrement parallèle à celle-ci et subit une inflexion progressive à partir du 6^{me} mois.

B) Chez le Rat impubère mâle ou femelle, entier ou castré, les injections répétées d'oestrine et d'hormone mâle provoquent une régression pondérale et histologique du thymus. Cette involution est proportionnelle à la dose injectée et à la durée des injections. Elle paraît essentiellement liée à une diminution de la prolifération des thymocytes, et non pas à une augmentation des phénomènes de destruction nucléaire.

C) L'hormone du corps jaune, aux doses employées (1 mngr. par jour au maximum) n'a manifesté aucune action appréciable sur l'évolution pondérale ou histologique du thymus.

D) L'administration successive d'oestrine et de progestine chez la Rate impubère produit une régression thymique que nous avons rapproché de celle qu'on observe dans la grossesse : nous pouvons également en rapprocher l'involution thymique qui succède aux injections d'hormone gonadotrope d'origine hypophysaire ou placentaire.

CHAPITRE V

ACTION DU LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE SUR LE THYMUS

L'action du lobe antérieur de l'hypophyse sur le thymus reste très discutée : elle est pourtant, du point de vue dogmatique, d'un intérêt capital.

Les recherches expérimentales de ces dernières années ont en effet conduit à la conception du rôle dominateur joué par l'hypophyse antérieure dans la croissance et le développement des autres glandes endocrines. Les termes de « clef de voûte du système endocrinien », de « chef d'orchestre du concert endocrinien » appliqués au lobe antérieur rendent compte de cette évolution des idées. On a reconnu l'existence d'hormones thyroïdienne, pancréatotrope, parathyroïdienne, gonadotrope, surrénalotrope. Mais personne n'a individualisé le principe « thymotrope ». Bien plus, il résulterait d'un certain nombre de recherches que le lobe antérieur de l'hypophyse aurait une fonction dépressive sur l'évolution du thymus : celui-ci se trouverait ainsi rejeté en dehors du système endocrinien par ce caractère distinctif, qui l'opposerait nettement à toutes les autres glandes.

Plusieurs points cependant doivent inciter à la prudence, avant de conclure hâtivement dans le domaine des relations hypophyso-thymiques. C'est pourquoi nous envisagerons successivement :

- A) les problèmes posés par la complexité de la sécrétion hypophysaire ;

- B) les données de l'anatomie pathologique ;
- C) les résultats contradictoires des travaux expérimentaux antérieurs.

A. — La complexité de la sécrétion hypophysaire.

On a décrit dans le lobe antérieur de l'hypophyse un nombre considérable d'hormones distinctes, dont certaines ont été isolées grâce à des procédés physico-chimiques, mais dont la majorité n'a encore qu'une autonomie virtuelle : une propriété physiologique a suffi pour les caractériser. Nul n'est parvenu jusqu'ici à obtenir une hormone hypophysaire pure, cristallisée, et ce fait explique que le nombre même des principes que secrète théoriquement l'hypophyse soit très variable selon les auteurs.

Sans prétendre en apporter une énumération complète, nous nous bornerons à rappeler la liste des principaux produits attribués au lobe antérieur.

1°) *Hormone somatotrope* (action sur la croissance et la morphogénèse : EVANS, COLLIP, etc.) ;

2°) *Hormone thyroïdienne ou thyroïdostimuline* (LOEB et BASSET, LOESER, ARON, etc...), FRANK (1937) distingue deux thyroïdostimulines hypophysaires dont l'une réglerait l'accumulation d'iode dans la vésicule thyroïdienne et l'autre l'excrétion de la thyroxine dans le sang ;

3°) *Hormones surrénalotropes* : H. *corticotrope*, provoquant l'hypertrophie de la cortico-surrénale ; H. *médullotrope* ou *adrénolotrope*, déterminant l'hypertrophie de la médullaire (ANSELMINO et HOFFMANN, COLLIP).

4°) *Hormone parathyroïdienne* (ANSELMINO et HOFFMANN, HERTZ et KRANES), agissant sur les parathyroïdes.

5°) *Hormone pancréatotrope* (ANSELMINO et HOFFMANN) déterminant l'hypertrophie du parenchyme insulaire.

6°) *Hormones gonadostimulantes*. La majorité des auteurs distingue une *gonado-stimuline A*, réglant la maturation folliculaire chez la femelle et la spermatogénèse chez le mâle ; et une *gonado-stimulante B*, provoquant la lutéinisation dans l'ovaire et, dans le testicule, le développement du tissu interstitiel. L'existence d'autres principes gonadotropes est suggérée par certains auteurs : gonado-stimuline C, hormone d'ovulation hormone mésentrogène (HARMAN, FIROR et GEILING, etc...).

7°) *Hormone galactogène* ou « *prolactin* », déterminant la lactation (FREI et GRUETER, STRICKER et GRUETER, RIDDLE).

8°) *Hormone hyperglycémisante ou diabétogène* (HOUSSAY).

9°) *Hormone hypoglycémisante*, analogue à l'insuline (ANSELMINO et HOFFMANN).

10°) *Hormone acétonémisante*, augmentant la cétonémie et l'excrétion urinaire de corps cétoniques.

11°) *Hormone hémopoïétique*, provoquant une révivescence de la moelle osseuse (FLACKS et HIMMEL).

On parvient ainsi à un minimum de treize ou quatorze hormones, dont les actions peuvent être tout à fait contradictoires. Dans le domaine qui nous occupe, considérant l'activité propre des sécrétions thyroïdienne, surrénaliennes et génitales sur le thymus, nous devons conclure que la sécrétion du lobe antérieur doit exercer une action thymo-stimulatrice indirecte par l'intermédiaire de son principe thyroïdrotrope, tandis qu'elle exerce une action thymo-dépressive par l'intermédiaire de ses principes gonadotropes et surrénalotropes.

Or, les implantations de lobe antérieur et les extraits totaux renferment ces divers principes en proportions très différentes suivant le sexe et l'âge des animaux sur lesquels les glandes ont été prélevées (SAXTON et GREENE, 1939). Dans la préparation des extraits totaux en particulier, certaines hormones peuvent disparaître complètement sous l'effet des manipulations physico-chimiques.

D'autre part, nous avons déjà signalé que l'isolement des hormones hypophysaires n'avait pas encore atteint un degré suffisant pour permettre une séparation complète des diverses fonctions attribuées au lobe antérieur. Les hormones dites « purifiées » conservent en réalité une action très complexe, et il est bien probable qu'il faut chercher dans ces difficultés techniques la raison de tant de contradictions dans les résultats expérimentaux.

B. — Données anatomo-pathologiques.

Elles paraissent fort simples en regard de la complexité des actions hormonales attribuées au lobe antérieur. Les *syndromes d'hyperpituitarisme* en rapport avec la sécrétion en excès d'hormone de croissance (gigantisme, acromégalie) s'accompagnent d'une hypertrophie du thymus chez l'individu jeune et de sa persistance chez l'adulte : son poids peut atteindre 178 grs ; (MARINE, ATKINSON, HAMMAR, METZNER).

Le *syndrome d'hypopituitarisme total* (cachexie de SIMMONDS) s'accompagne constamment d'une atrophie du thymus (ALTMANN : 1928 ; MERZ : 1930).

En réalité, l'opposition schématique que réalisent ces résultats est un peu arbitraire. Si la persistance du thymus dans le gigantisme et l'acromégalie possède une valeur indéniable, l'atrophie de l'organe dans la maladie de SIMMONDS perd toute signification eu égard à ce que l'on observe dans les autres cachexies. On sait que l'involution thymique est de règle chaque fois que l'organisme est sous le coup d'une maladie toxique, infectieuse, ou de toute autre nature, qui provoque une altération grave et profonde de l'état général.

Les données anatomo-pathologiques n'éclairent donc pas complètement les corrélations hypophyso-thymiques.

C. — Recherches expérimentales antérieures.

Elles sont nombreuses et contradictoires.

L'*hypophysectomie* entraîne une involution accélérée du thymus selon la majorité des auteurs : chez le chien, pour ASCOLI et LEGNANI (1913), HOUSSAY (1916), KAPLAN (1932), HOUSSAY et LASCANO GONZALEZ (1934), chez le Rat pour P.E. SMITH (1930). Cependant des résultats négatifs ont été enregistrés chez le chien par ASCHNER (1912), CUSHING (1913), BELL (1919).

Selon P.E. SMITH, la chute pondérale du thymus qui suit l'hypophysectomie chez le Rat est considérable : en moyenne 50 % par rapport aux témoins. Pour HOUSSAY et LASCANO-GONZALEZ l'involution thymique survenue dans leurs expériences sur le Chien entre la 6^e et la 12^e semaine après l'intervention est très fréquente, mais reste inconstante.

L'action des extraits et des greffes de lobe antérieur soulève des discussions encore plus nombreuses.

— Un premier groupe d'auteurs conclut à l'influence inhibitrice du lobe antérieur sur l'évolution du thymus. Ainsi SHOCKAERT (1930) observe une diminution importante dans le poids des lobes thymiques chez le Canard impubère à la suite d'un traitement par les extraits antehypophysaires : il y voit la conséquence de la brusque augmentation de l'activité thyroïdienne provoquée par ces extraits.

De même WATRIN et FLORENTIN (1932) ont constaté chez la femelle du cobaye impubère, après des implantations journalières de lobe antérieur, des signes d'involution accélérée du thymus : amincissement de la corticale, élargissement de la médullaire dans les lobules, raréfaction des thymocytes corticaux.

BINOTTO (1938) aboutit à des conclusions identiques : chez l'animal castré, dont le thymus a augmenté de volume, l'injection hyodermique d'hormone hypophysaire antérieure détermine une atrophie de l'organe.

— Un second groupe de chercheurs admet l'influence stimulatrice du lobe antérieur sur la croissance du thymus. BENEDICKT, PUTNAM et TEEL (1930) ont constaté une hypertrophie thymique atteignant 220 % chez des chiens rendus acromégales par l'injection intra-péritonéale quotidienne, poursuivie pendant 3 mois, d'un extrait alcalin de lobe antérieur. OHNISHI (1932) obtient un résultat identique chez le Rat traité par des extraits d'hypophyse antérieure. KEMP (1934) étudiant l'action de l'hormone hypophysaire de croissance sur des souris naines, signale une hypertrophie généralisée des organes, mais note que l'hypertrophie du thymus est proportionnellement beaucoup plus grande que celle de toutes les autres glandes : il se trouve ainsi conduit à supposer que l'hormone somatotrope possède une action prédominante sur un organe tout comme les principes gonadotrope et thyrotrope, et agit indirectement sur la croissance générale par l'intermédiaire de la stimulation du thymus.

— Enfin, dans un troisième ordre de recherches, citons le travail de LOW (1938) qui n'observe aucune modification du thymus chez le jeune Rat traité par l'extrait de lobe antérieur.

Ces divers résultats ne se contredisent pas tous aussi nettement qu'il peut le sembler au premier abord. En effet, l'involution thymique observée par SCHOCKAERT, WATRIN et FLORENTIN après un traitement par l'extrait de lobe antérieur ou les implantations répétées d'hypophyse a été réalisée dans des délais expérimentaux très courts : quatre à neuf injections quotidiennes pour SCHOCKAERT, quatre implantations pour WATRIN et FLORENTIN. Au contraire, l'hypertrophie thymique signalée par BENEDIKT, PUTNAM et TEEL, par KEMP est le résultat d'expériences prolongées, atteignant plusieurs mois. SCHOCKAERT explique cette anomalie par l'existence d'un antagonisme hypophyso-thymique s'exerçant par l'intermédiaire du corps thyroïde.

Dans une première phase, la mise en circulation du principe thyroïdope renfermé dans les extraits de lobe antérieur provoquerait une hypertrophie brutale, avec comme conséquence l'atrophie du thymus.

Plus tard, lorsqu'on prolonge le traitement par les extraits, le thymus aurait le temps de s'hypertrophier pour résister à l'hyperactivité thyroïdienne.

Remarquons que cette conception s'oppose à nos conclusions sur les corrélations thymo-thyroïdiennes : il nous est apparu, en effet, que l'hormone thyroïdienne exerçait une influence stimulatrice, et non dépressive, sur la croissance du thymus.

D'autre part, de nombreuses recherches physiologiques font apparaître une synergie, et non pas un antagonisme, entre les extraits de thymus et les extraits de lobe antérieur. Les travaux de GUDERNATSCH, ROWNTREE, CLARK et HANSON, LEREBoullet et ODINET ont établi de façon indiscutable l'action des extraits thymiques sur la croissance. Bien plus, l'insuffisance génitale et la cryptorchidie ont été traitées avec le même succès par les extraits de thymus et par les extraits de lobe antérieur (LELLAN, WERNER, KELLING, ELLERSIEK et JOHNS, etc...). Le réveil de l'activité génitale sous l'influence des extraits de thymus peut même se manifester après lésion de l'hypophyse (CAMUS et GOURNAY). Il nous reste enfin à rappeler l'action dépressive indiscutable, exercée sur le thymus par les hormones gonadotropes extraites de l'urine de grossesse ou de l'hypophyse elle-même (*antuitrin S* : BUTCHER et PERSIKE, 1938). Nous savons que cette action thymodépressive est indirecte ; elle s'exerce par l'intermédiaire de la stimulation génitale et disparaît après castration.

Nous pouvons donc tenter de résumer comme il suit les faits essentiels qui se dégagent de ces recherches :

1°) Un traitement prolongé par l'extrait total de lobe antérieur ou par le principe de croissance détermine une hypertrophie marquée du thymus, à tel point que la question se pose de savoir si l'hormone hypophysaire de croissance n'est pas avant tout une hormone thymotrope, agissant sur l'organisme par l'intermédiaire de la stimulation thymique. L'action manifeste des extraits de thymus sur la croissance et l'évolution génitale vient à l'appui de cette hypothèse.

Inversement, l'hypophysectomie totale accélère, pour la majorité des auteurs, l'involution du thymus. Cet ensemble de faits est corroboré par l'hypertrophie ou la persistance du thymus dans les cas pathologiques qui s'accompagnent d'une hypersécrétion d'hormone somatotrope (acromégalie, gigantisme), tandis que l'organe s'atrophie dans l'insuffisance hypophysaire.

2° Les hormones gonadotropes ont une action thymo dépressive indirecte, s'exerçant par l'intermédiaire des gonades et disparaissant après castration.

3°) Plusieurs auteurs ont rencontré, après un bref traitement par un extrait total de lobe antérieur ou des greffes répétées, une involution thymique importante. Il est peu probable que cette atrophie soit un effet indirect du principe thyrotrope hypophysaire, car la stimulation thyroïdienne produit au contraire une hypertrophie thymique. Il est plus vraisemblable d'invoquer les effets gonado-stimulants ou surrénalo-stimulants, étant donnée l'action thymo-dépressive indiscutable des gonades et du système surrénal.

On peut ainsi parvenir à dresser un tableau d'ensemble de l'action très complexe de la sécrétion ante-hypophysaire sur le thymus

— D'une part, cette sécrétion est thymo-stimulatrice par son principe de croissance, et accessoirement par son principe thyrotrope.

— D'autre part, elle est thymo-dépressive par son activité gonado-stimulante et surrénalo-stimulante.

Suivant la préparation des extraits et leur teneur prédominante en l'un ou l'autre de ces facteurs, les produits d'origine hypophysaire exerceront donc une action très variable sur le thymus, déterminant tantôt son hypertrophie, tantôt son involution.

*

**

Il nous reste un mot à dire de l'influence possible du thymus sur l'hypophyse ; dans ce domaine les résultats expérimentaux sont peu significatifs.

Rappelons toutefois que SOLI (1909), MATTI (1912) signalent une hypertrophie de l'hypophyse après thymectomie, résultat que n'ont point retrouvé LUCIEN et PARISOT (1910) et NISHIMURA (1928).

Récemment, SHAY, GERSHON-COHEN, FELS, WERAUZE et MERAUZE (1939) ont décrit, après destruction du thymus par les rayons X, chez le Rat mâle impubère, des modifications importantes dans le lobe antérieur de l'hypophyse, caractérisées par l'apparition de cellules de castration.

D. — **Technique générale des expériences.**

Il existe actuellement en France un certain nombre d'extraits hypophysaires commerciaux plus ou moins purifiés dont nous citerons seulement les principaux :

1) *de nombreux extraits totaux du lobe antérieur*, actifs par voie parentérale, et dont la préparation est extrêmement variable suivant les Laboratoires (Extraits Byla, Carrion, Choay, etc...)

2) *une hormone somatotrope purifiée*, produite probablement par les cellules éosinophiles du lobe antérieur, et dont les préparations sont à peu près dépourvues d'action thyro-stimulante et d'action gonadotrope (Somathormone Byla).

3) *une hormone thyrotrope purifiée*, mais qui reste accompagnée d'une certaine action gonadotrope et acétonémiant.

4) *des hormones gonadotropes*, extraites de l'urine de grossesse. Celle-ci renferme en grandes quantités une substance dont l'action est identique à celle de la gonado-stimuline B sécrétée par l'hypophyse. Il semble aujourd'hui certain que cette hormone urinaire n'est pas d'origine hypophysaire, et que sa sécrétion est assurée par le placenta. Aussi, avons-nous préféré décrire dans le chapitre consacré aux glandes génitales l'action produite sur le thymus par ces préparations (antélobine Byla, hormone gonadotrope Roussel, prolan Bayer).

Nos expériences furent réalisées sur des Lapins jeunes ou adultes et sur des Rats blanc impubères : nous pouvons les ranger sous trois chefs :

1° Action des extraits totaux de lobe antérieur sur le thymus du Lapin impubère et adulte ;

2° Action de l'hormone somatotrope sur le thymus du Rat impubère.

3° Action de l'extrait de lobe antérieur sur le thymus des Rats impubères thyrooprives.

E. — Recherches personnelles. — Action d'un extrait total de lobe antérieur sur le thymus du Lapin impubère et adulte.

Nous avons utilisé en injections sous-cutanées plusieurs extraits antéhypophysaires commerciaux (Byla et Choay en particulier, 1 cc. = 0 gr. 10 de glande fraîche) sur des Lapins répartis en plusieurs séries :

- huit animaux âgés de sept à dix semaines (Série I) ;
- cinq animaux de trois mois environ (Série II) ;
- neuf animaux de sept à huit mois environ (Série III).

Tous ces animaux furent asphyxiés au gaz d'éclairage vingt-quatre heures après la dernière injection d'extrait.

Le tableau ci-joint donne pour chaque série le protocole détaillé des expériences, avec les doses injectées et la durée de leur emploi.

| Série | N° | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | DOSE D'EXTRAIT PAR JOUR (Gr.) | DOSE TOTALE (Gr.) | POIDS DE L'ANIMAL P (Gr.) | POIDS DU THYMUS T (Gr.) | RAPPORT T/P |
|-------|----|-----------------------|-------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|-------------|
| I | 1 | Témoin | » | » | 705 | 0,97 | 1/726 |
| | 2 | — | — | — | 746 | 1,20 | 1/621 |
| | 3 | — | — | — | 645 | 1,06 | 1/608 |
| | 4 | 3 jours | 0,60 | 1,80 | 660 | 0,86 | 1/770 |
| | 5 | — | — | — | 710 | 0,76 | 1/934 |
| | 6 | 10 jours | 0,60 | 6 | 760 | 1,27 | 1/598 |
| | 7 | — | — | — | 735 | 1,17 | 1/627 |
| | 8 | — | — | — | 695 | 1,32 | 1/526 |
| II | 9 | Témoin | » | » | 910 | 1,36 | 1/665 |
| | 10 | — | — | — | 895 | 1,48 | 1/604 |
| | 11 | 30 jours | 0,20 | 6 | 920 | 1,75 | 1/525 |
| | 12 | — | — | — | 885 | 2,02 | 1/438 |
| | 13 | — | — | — | 960 | 1,92 | 1/447 |
| III | 14 | Témoin | » | » | 2360 | 2,05 | 1/1151 |
| | 15 | — | — | » | 2485 | 1,86 | 1/1336 |
| | 16 | — | — | — | 2120 | 2,44 | 1/936 |
| | 17 | 4 mois | 0,065 | 4 | 3250 | 4,05 | 1/802 |
| | 18 | — | tous les 2 j. | — | 3400 | 4,86 | 1/699 |
| | 19 | — | — | — | 2920 | 3,72 | 1/776 |
| | 20 | 32 jours | 0,20 | 6,40 | 2450 | 1,72 | 1/1424 |
| | 21 | — | — | — | 2250 | 2,18 | 1/1304 |
| | 22 | — | — | — | 2660 | 1,99 | 1/1332 |

Les *modifications pondérales* rapportées ci-dessus montrent que le thymus des Lapins impubères, après un fléchissement léger de son poids dans les premiers jours du traitement par l'extrait de lobe antérieur, présente une hypertrophie très nette au bout de 30 injections (N° 11, 12 et 13).

Lorsque le traitement a commencé avant la puberté et se trouve poursuivi pendant 4 mois (N° 17, 18 et 19), l'involution physiologique de l'organe ne se produit pas et sa courbe pondérale continue à croître en restant à peu près proportionnelle à celle du corps. Par contre, l'injection quotidienne de 0 gr 20 d'extrait pendant 32 jours chez des animaux ayant dépassé l'âge de la puberté n'est suivie d'aucune hypertrophie du thymus, dont le poids reste comparable à celui du thymus des témoins.

L'*étude histologique de l'organe* permet d'aboutir à des conclusions très voisines. Après trois jours de traitement le thymus des Lapins impubères N° 4 et 5 présente quelques symptômes d'hypoactivité : thymocytes moins denses dans la substance corticale des lobules, formations hassalliennes nombreuses, mais on n'observe pas de phénomènes pycnotiques. Après 10 jours de traitement, les thymus des Lapins N° 6, 7 et 8 ne présentent aucune différence avec les thymus des témoins : dans tous ces cas, il s'agit d'organes jeunes, en pleine activité

Les différences microscopiques sont déjà plus sensibles chez des animaux appartenant à la seconde série : après 30 injections, le thymus des Lapins N° 11, 12 et 13 offre l'apparence d'un organe en voie de prolifération intense, avec des lobules volumineux, des mitoses fréquentes dans la corticale. Au contraire, nous voyons apparaître dans le thymus des témoins du même âge (N° 9 et 10) quelques symptômes discrets d'involution : réduction du volume des lobules, festonnage de leurs contours, diminutions du nombre des thymocytes corticaux et de leurs mitoses

Enfin, la différence d'aspect devient manifeste pour les Lapins traités depuis quatre mois par l'extrait de lobe antérieur : tandis que, chez les témoins (N° 14, 15 et 16), l'organe se présente en état d'involution typique, avec des lobules atrophiques séparés par de larges bandes d'un tissu conjonctivo-graisseux, le thymus des Lapins injectés (N° 17, 18 et 19) présente l'ap-

parence générale d'un thymus antépubertaire : lobules larges, corticale épaisse, minces travées de tissu conjonctif interlobulaire.

Il nous paraît intéressant de noter, en dernier lieu, qu'un traitement de 32 jours par l'extrait de lobe antérieur chez les Lapins qui ont dépassé largement, au début de l'expérience, l'âge de la puberté (N° 20, 21 et 22) n'a produit aucun symptôme histologique de régénération. Tout comme pour les témoins de même âge (7 à 8 mois), l'organe offrait les signes manifestes d'une involution avancée.

F. — **Recherches personnelles. Action de l'hormone hypophysaire de croissance sur le thymus du Rat impubère.**

Cette expérience a porté sur une série unique de 8 Rats blancs, appartenant à la même portée, et pesant de 32 à 37 gr. au début du traitement.

Cinq animaux ont reçu pendant 45 jours une injection quotidienne intra-péritonéale de 20 unités-Rats d'hormone de croissance (Sormathormone Byla). Les trois derniers servaient de témoins.

Nous résumons ci-dessous les résultats pondéraux.

L'augmentation pondérale du thymus chez les Rats traités est importante, aussi bien en valeur absolue qu'en valeur relative, par rapport à la croissance générale de l'organisme. L'examen histologique de ces thymus hypertrophiques montre peu de différences avec les organes témoins : signalons seulement le volume un peu plus grand des lobules et la rareté relative des corpuscules de Hassall.

| N° | SEXE | POIDS TERMINAL P. (Gr.) | POIDS DU THYMUS T (Gr.) | RAPPORT I/P |
|----|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 | M | 72 | 0,19 | 1/378 |
| 2 | M | 80 | 0,22 | 1/363 |
| 3 | F | 71 | 0,17 | 1/417 |
| 4 | M | 88 | 0,41 | 1/214 |
| 5 | M | 94 | 0,36 | 1/261 |
| 6 | F | 88 | 0,39 | 1/225 |
| 7 | M | 96 | 0,29 | 1/331 |
| 8 | F | 91 | 0,35 | 1/265 |

G. — Action de l'extrait de lobe antérieur sur le thymus des Rats impubères thyrooprives.

Il ressort des expériences précédentes que l'extrait hypophysaire total et l'hormone de croissance exercent tous deux une action stimulante sur la croissance du thymus. Il est possible que le principe thyrotrope renfermé dans les extraits totaux joue un rôle intermédiaire dans cette stimulation ; c'est pourquoi nous avons tenté d'éliminer le rôle possible du corps thyroïde dans l'hypertrophie thymique d'origine hypophysaire en étudiant l'action de ce même traitement chez le Rat impubère thyroïdectomisé.

Notre expérimentation a porté sur quatre séries de Rats âgés de deux mois :

1) une série de 5 Rats reçoit pendant 56 jours une injection sous-cutanée quotidienne de 0 gr. 04 d'extrait total de lobe antérieur.

2) une série de 24 animaux subit une thyro-parathyroïdectomie totale. Onze Rats sont morts du 4^{me} au 34^{me} jour après l'intervention, les autres sont sacrifiés respectivement 30 jours, 45 jours et 60 jours après.

3) une série de 8 Rats subit aussi, à l'âge de deux mois, une thyro-parathyroïdectomie totale. Dès le 3^{me} jour après l'intervention, ils reçoivent des injections d'extrait de lobe antérieur à la dose de 0 gr. 04 par jour pendant 56 jours. Trois animaux sont morts le 3^{me}, 5^{me} et 11^{me} jour de l'expérience.

4) la dernière série comprenait les Rats témoins.

Nous avons donné ci-dessous, à titre d'exemple, les résultats pondéraux obtenus chez plusieurs animaux appartenant à deux portées différentes.

Dans l'ensemble, il résulte de cette expérience que l'administration même prolongée d'extrait hypophysaire n'a pas empêché l'involution thymique qui suit habituellement la thyro-parathyroïdectomie totale ; du point de vue histologique comme du point de vue pondéral, le thymus des Rats thyrooprives et celui

| N° | DÉSIGNATION | POIDS TERMINAL P (Gr.) | POIDS DU THYMUS T (Gr.) | RAPPORT T/P |
|----|--|------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 | Témoin | 108 | 0,24 | 1/450 |
| 2 | Thyréoprive, tué le 60 ^e jour. | 69 | 0,09 | 1/764 |
| 3 | Extrait de lobe antér. | 130 | 0,40 | 1/325 |
| 4 | Thyréoprive + ex- trait. | 67 | 0,11 | 1/609 |
| 5 | Témoin | 122 | 0,29 | 1/420 |
| 6 | Thyréoprive, tué le 60 ^e jour. | 77 | 0,12 | 1/641 |
| 7 | Extrait de lobe antér. | 141 | 0,45 | 1/313 |
| 8 | Thyréoprive + ex- trait. | 81 | 0,10 | 1/810 |

des animaux qui ont subi, en plus de l'intervention, un traitement hypophysaire, n'offrent aucune différence perceptible ; dans les deux cas, il s'agit d'organes profondément impliqués avec des lobules réduits à contours polycycliques, de larges bandes de tissu conjonctivo-graisseux de remplacement.

Il faut rapprocher ces résultats de ceux qu'ont rapporté Mc. QUEEN et WILLIAMS, EMERY et WINTER (1934) : d'après ces auteurs, l'action stimulatrice des produits hypophysaires qui s'exerce normalement sur le cortex surrénal ne se manifeste plus après thyroïdectomie. On sait, d'autre part, que les extraits thyroïdiens provoquent eux-mêmes une hypertrophie marquée des surrénales (HOSKINS, 1910 ; HERRING, 1917).

Le problème se pose donc dans les mêmes conditions pour la cortico-surrénale et le thymus : l'action stimulatrice exercée sur ces organes par l'hypophyse dépend-elle d'une hormone corticotrope ou thymotrope distincte, ou constitue-t-elle un phénomène secondaire à la stimulation thyroïdienne ?

En ce qui concerne le thymus, nous rappellerons que l'hormone hypophysaire de croissance, après purifications successives, reste à peu près dépourvue d'activité thyrotrope. Mais il

demeure impossible de trancher définitivement la question, tant que les diverses hormones hypophysaires n'auront pas été obtenues à l'état pur, cristallisé.

L'échec du traitement hypophysaire pour réveiller l'activité du thymus atrophique chez le Rat thyroïdoprive ne permet pas à lui seul de poser des conclusions sur ce point : il s'agit, dans ce dernier cas, d'animaux profondément atteints dans leur état général et presque cachectiques ; or nous savons que la croissance du thymus est conditionnée, non seulement par des phénomènes endocriniens, mais encore par le maintien d'un bon équilibre nutritif.

II. — Résumé.

Le lobe antérieur de l'hypophyse possède une action complexe sur le thymus.

— *action thymo-stimulante*, qui domine dans un traitement prolongé par un extrait total de lobe antérieur. Elle est due principalement à l'hormone de croissance, et sans doute accessoirement à l'hormone thyrotrope.

— *action thymo-dépressive*, en rapport avec la stimulation de gonades par les gonado-stimulines, et probablement avec la stimulation du système surrénal par les hormones surrénalotropes.

L'action thymo-stimulante des extraits totaux de lobe antérieur disparaît après thyroïdectomie. Mais on ne peut en déduire que la stimulation du thymus par l'hypophyse soit uniquement un phénomène secondaire à l'excitation de la sécrétion thyroïdienne. En effet, l'hormone de croissance, une fois purifiée, est à peu près dépourvue d'action thyrotrope et n'en détermine pas moins une hypertrophie thymique considérable. D'autre part, il existe chez le Rat thyroïdoprive une altération profonde de l'état général qui compromet les réactions du thymus aux stimuli d'origine endocrinienne.

CHAPITRE VI

ACTION DU LOBE POSTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE, DU PANCRÉAS ENDOCRINE, DES PARATHYROÏDES ET DE L'ÉPIPHYSE SUR LE THYMUS

Dans les chapitres précédents, nous nous sommes appliqués à mettre en évidence les relations qui unissent le thymus aux glandes génitales, à la thyroïde, aux surrénales, au lobe antérieur de l'hypophyse. Il nous reste à préciser l'action d'autres glandes qui paraissent souvent très éloignées par leurs fonctions de celles qu'on a coutume d'attribuer au thymus.

A. — Action du lobe postérieur de l'hypophyse sur le thymus.

L'hypophysectomie totale, nous l'avons déjà signalé, hâte pour la majorité des observateurs l'involution thymique chez le chien et le rat. L'ablation isolée du lobe postérieur n'a pas été réalisée à notre connaissance ; d'autre part, la sécrétion des hormones hypophysaires agissant sur la croissance générale et le développement des glandes endocrines (hormones somatotrope, thyrotrope, gonadotrope, etc...) a été définitivement localisée dans les cellules du lobe antérieur. Il est donc difficile d'attribuer un rôle à la suppression du lobe postérieur dans les modifications histologiques du thymus qui suivent l'hypophysectomie totale.

L'administration d'extraits post-hypophysaires permettrait de mieux connaître cette action hypothétique : OHNISHI (1932) qui étudie l'action de ces extraits sur les glandes endocrines du jeune rat, signale une diminution dans le poids du thymus. Nous n'avons pas trouvé d'autres références sur cette question dans la littérature scientifique.

De nombreux travaux physiologiques ont établi cependant, entre les extraits de lobe postérieur et les extraits thymiques, l'existence de synergies fonctionnelles tout à fait remarquables.

On sait que l'extrait total de post-hypophyse présente des propriétés pharmacodynamiques très puissantes, liées à un certain nombre de substances encore mal définies et dont la classification peut être établie ainsi : (d'après SAINTON, SIMONNET et BROUHA, 1937) :

- *hypophamine A* de Kamm ou *pitocine* (action hypertonique sur les fibres musculaires lisses) ;
- *hypophamine B* ou *pitressine* (action vaso-constrictive) ;
- *Intermédiaire* de Zondeck (diminution de la diurèse et expansion des mélanophores) ;
- *Hormone hyperglycémiante* ;
- *Hormone hypolipémiante*.

Or, l'extrait de thymus, susceptible par lui-même de diminuer fortement la diurèse (PARHON et CAHANE, ODINET), augmente considérablement l'action anti-diurétique de l'extrait post-hypophysaire quand il lui est associé (GRAFF, PANSKOVA). D'autre part, TEMESVARY (1926), ALONCLE (1931) ont montré que l'extrait thymique renforce et prolonge l'action stimulatrice de l'extrait de lobe postérieur sur la musculature utérine ; l'addition d'extrait de thymus à une dose tétanisante de post-hypophyse empêche la tétanisation de l'utérus et donne naissance à des contractions fortes, amples et prolongées.

Il existe donc, dans le domaine physiologique, des arguments importants en faveur d'une synergie thymo-hypophysaire, en ce qui concerne le lobe postérieur.

RECHERCHES PERSONNELLES. — Nous avons étudié l'action sur la croissance pondérale et la structure histologique du thymus de certains extraits post-hypophysaires commerciaux (extrait post-hypophysaire Choay, pitulobine Byla). Ces produits ont été administrés en injections intra-péritonéales quotidiennes à trois séries de Rats impubères pesant de 46 à 65 grammes pendant 6, 12 et 18 jours.

Voici, à titre d'exemple, les résultats obtenus chez trois animaux avec, en regard, le poids de l'organe chez des témoins appartenant à la même portée :

| EXPÉRIENCE | N ^o | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | DOSE TOTALE D'EXTRAIT | POIDS DU CORPS | POIDS DU THYMUS |
|------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------|-----------------|
| I | 1 | 6 jours témoin | 0 gr. 60 | 61 gr. | 0,19 |
| | 5 | | » | 53 gr. | 0,17 |
| II | 8 | 12 jours témoin | 1 gr. 20 | 60 gr. | 0,18 |
| | 10 | | » | 63 gr. | 0,22 |
| III | 14 | 18 jours témoin | 1 gr. 80 | 72 gr. | 0,18 |
| | 17 | | » | 76 gr. | 0,19 |

Dans les trois séries nous n'avons constaté aucun trouble de l'état général ni de la croissance ; le thymus ne présentait aucune modification notable dans son aspect, sa coloration et son poids par rapport aux témoins ; l'examen histologique confirmait ces données négatives en montrant chez les Rats traités un thymus complètement normal, en tous points comparable à celui des témoins.

Nous n'avons donc pas réussi à mettre en évidence, du point de vue morphologique, une action quelconque du lobe postérieur de l'hypophyse sur la croissance et l'évolution du thymus.

B. — Action des glandes parathyroïdes sur le thymus.

Nous envisagerons successivement :

- 1°) *les continuités tissulaires thymo-parathyroïdiennes ;*
- 2°) *les recherches de physiologie et de morphologie expérimentale ;*
- 3°) *nos recherches personnelles.*

1° LES CONTINUITÉS TISSULAIRES THYMO-PARATHYROÏDIENNES.

Il existe entre les parathyroïdes et le thymus des parentés embryologique et anatomique étroites. On sait que les mêmes poches branchiales (III et IV) donnent simultanément naissance aux glandules parathyroïdiennes et thymiques chez les Mammifères et les Oiseaux. D'après les travaux déjà anciens de ERDHEIM (1904) et de PEPERE (1908), on peut dire qu'il existe chez les Mammifères un système parathyroïdien intra-thymique accessoire qui se développe avec le thymus, indépendamment des phases involutives de ce dernier. Il peut se présenter sous forme d'un cordon cellulaire plein, unique ou double, continu ou interrompu (Lapin), ou bien fragmenté en îlots distincts (Homme) ; il adhère ordinairement à la face dorsale du thymus, dans sa zone sous-capsulaire ou dans les sillons intralobulaires de la glande. Chez l'homme, il est souvent accompagné de formations épithéliales canaliculées, tubulaires ou cystiques.

Selon PEPERE les « restes épithéliaux » du thymus représentent un système parathyroïdien accessoire particulier, dérivant embryogénétiquement de la troisième poche branchiale. De nombreux exemples des continuités thymo-parathyroïdiennes ont été rapportés chez les Chéloniens par AIMÉ (1911), chez les Mammifères et chez l'homme par FORSYTH (1907), MEYER (1969), DUSTIN et GÉRARD (1921), SCHAPIRO et JAFFE (1923), NICOLAS et SWINGLE (1923), DUPÉRIÉ (1928), GÉRARD (1928), FLORENTIN (1932), de WINIWARTER (1933) BREWER (1934).

Nous avons eu l'occasion de rencontrer un certain nombre de parathyroïdes accessoires à l'examen microscopique des thymus de Lapin. Chez un animal de 1250 gr. en particulier, nous avons pu mettre en évidence *onze parathyroïdes* :

— deux parathyroïdes externes et deux glandules intrathyroïdiennes de dimensions normales ;

— sept glandules juxta-thymiques ou intra-thymiques ; quatre d'entre elles, les plus volumineuses, se trouvaient soit sur le bord externe d'un lobe thymique, au contact de la capsule, soit au fond d'un sillon interlobulaire ; les trois autres se trouvaient comprises à l'intérieur même d'un lobule et environnés de toutes parts par les thymocytes. Aucune capsule conjonctive ne séparait les cellules parathyroïdiennes des cellules thymiques: il y avait donc juxtaposition étroite des deux types cellulaires, mais sans présence d'éléments de transition ; les cellules parathyroïdiennes se différenciaient nettement des thymocytes par leurs dimensions beaucoup plus grandes, par leur noyau volumineux et beaucoup moins riche en chromatine, par leur cytoplasme plus abondant et moins colorable.

La présence d'une ou deux parathyroïdes accessoires dans le thymus du Lapin s'observe assez fréquemment, en dehors de toute recherche systématique ; il s'agit presque toujours de nodules de très faibles dimensions, beaucoup plus petites que les glandes principales. Nous n'avons jamais constaté de vésicules à colloïde dans ces glandules, alors que les parathyroïdes principales en renferment presque constamment. Ces parathyroïdes accessoires sont certainement exceptionnelles dans le thymus du Rat : nous ne les avons jamais rencontrées pour notre part.

2° RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE ET DE MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE.

Les documents physiologiques sur les corrélations fonctionnelles thymo-parathyroïdiennes sont nombreux.

Il existe évidemment une relation entre les fonctions parathyroïdiennes et celles qu'on attribue communément au thymus : l'action respective de ces deux glandes sur le métabolisme phospho-calcique. La thymectomie s'accompagne d'un abaissement du calcium osseux et tissulaire (BRACCI, SOLI, SCHULTZE) entraînant une réduction dans les dimensions des os et la résistance du squelette (KLOSE et VOGR, BASCH). L'élimination urinaire et

fécale du calcium est très augmentée (BASCH : 1903, 1905, 1908). Il existe d'autre part une hypophosphorémie (NITZESCU et BENETATO : 1932, MARTINETTI : 1933).

Inversement, les extraits thymiques provoquent une hypocalcémie, un accroissement dans la longueur et le poids des os et accélèrent la formation du cal des fractures, semblant ainsi confirmer le rôle du thymus dans la fixation du calcium sur le squelette : GLAESSNER et HASS (1929), GOMEZ (1931), ODINET (1934).

Rapprochons ces notions de celles que nous possédons actuellement sur l'activité de l'hormone parathyroïdienne : la parathormone détermine une hypercalcémie et une hyperphosphorémie avec augmentation de l'élimination calcique urinaire et diminution de la teneur en calcium du squelette. Bien plus, les injections de parathormone augmentent la fragilité osseuse et retardent la consolidation du cal des fractures.

Tout se passe donc comme s'il existait, dans le métabolisme phosphocalcique, un antagonisme très net entre les sécrétions parathyroïdienne et thymique : le thymus jouant un rôle important dans la fixation du calcium sur le squelette, et les parathyroïdes ayant au contraire pour fonction de déplacer le calcium osseux et d'en régler l'élimination au dehors.

*
**

A ces données physiologiques importantes, la morphologie expérimentale apporte très peu d'éléments nouveaux.

Dans la plupart des travaux sur les effets de la parathyroïdectomie, sans thyroïdectomie associée, on ne trouve aucun renseignement sur l'état du thymus. PEPERE (1908), après parathyroïdectomie partielle, ne note aucune modification appréciable du thymus.

HAMMET (1926) pratiquant la parathyroïdectomie isolée chez le Rat observe une diminution pondérale du thymus, proportionnelle à la diminution du poids du corps, mais un peu plus grande. Il semble à cet auteur que la réaction du thymus soit en grande partie conditionnée par l'état général, bien plus que par une relation spécifique qui soumettrait la croissance de l'organe à l'activité des parathyroïdes.

Deux difficultés considérables se présentent d'ailleurs, lorsqu'on veut interpréter les résultats de la parathyroïdectomie, et leur enlèvent toute valeur absolue.

— la quasi impossibilité de pratiquer une parathyroïdectomie complète, sans extirper simultanément une portion plus ou moins importante du tissu thyroïdien ;

— la fréquence d'un appareil parathyroïdien accessoire particulièrement important dans le thymus, qui rend illusoire les tentatives de parathyroïdectomie totale.

L'action des extraits parathyroïdiens sur le thymus a fait l'objet de quelques études : SCHULTZE (1921) rapporte des résultats douteux ou négatifs.

tifs. Récemment Low (1938) n'observe aucune modification histologique dans le thymus du rat blanc traité par un extrait parathyroïdien en injections sous-cutanées répétées.

3° RECHERCHES PERSONNELLES. — Chez deux séries de Rats blancs impubères pesant de 45 grs à 65 grs et chez deux séries de jeunes Lapins de 450 à 560 grs, nous avons pratiqué, pendant 10, 20 et 30 jours, des injections sous-cutanées quotidiennes d'extraits parathyroïdiens commerciaux (extrait parathyroïdien Choay, dosé en centigrammes d'organe ; paratyrone Byla, dosée en unités physiologiques).

Les modifications pondérales du thymus se sont montrées insignifiantes dans ces quatre expériences : quelques exemples suffisent pour le prouver (voir le tableau).

L'examen microscopique du thymus des animaux traités a donné des résultats également décevants ; on ne rencontre aucune différence notable avec les coupes provenant des témoins.

Il nous a donc été impossible de mettre en évidence, du point de vue histophysiologique, l'action des extraits parathyroïdiens sur le thymus du Lapin et du Rat.

| SÉRIE | ANIMAUX D'EXPÉRIENCE | DÉSIGNATION | DURÉE DE L'EXPÉRIENCE | DOSE TOTALE INJECTÉE | POIDS DU CORPS (Gr.) | POIDS DU THYMUS (Gr.) |
|-------|-------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| I | Rat blanc | N° 2 témoin | 10 jours » | 0 gr. 50 » | 48 gr. 50 gr. | 0,14 0,16 |
| II | Rat blanc | N° 7 témoin | 20 jours » | 1 gr. » | 61 gr. 65 gr. | 0,18 0,18 |
| III | Lapin | N° 4 témoin | 10 jours » | 400 U. » | 505 gr. 490 gr. | 0,97 0,90 |
| IV | Lapin | N° 8 témoin | 30 jours » | 750 U. » | 583 gr. 575 gr. | 1,03 1,10 |

C. — Action de la sécrétion interne du pancréas sur le thymus.

La glande endocrine du Pancréas, représentée par les flots de Langerhans, secrète plusieurs hormones dont deux au moins sont bien individualisées :

1° un principe hypoglycémiant, l'*insuline*, découverte par BANTING et BEST, et dont l'utilisation systématique a révolutionné le traitement et le pronostic du Diabète.

2° un agent stimulant du pneumogastrique, la *vagotonine* de SANTENOISE, dont l'action hypoglycémiante, hypotensive et hématopoïétique s'exerce par l'intermédiaire du vague.

3° enfin, certains travaux ont mis en évidence l'existence d'un troisième principe actif : hormone hypotensive de GLEY et KISTHINIOS, KALIKRENINE ou hormone Kallikrein de FREY ; la nature hormonale de ce dernier produit n'est pas encore admise définitivement.

Nous avons étudié dans un chapitre antérieur l'action de la vagotonine sur le thymus, en passant en revue les relations de la glande avec le système neuro-végétatif.

Nous nous bornerons à rappeler ici que certains auteurs ont tenté d'établir un rapport entre l'activité thymique d'une part, d'autre part la sécrétion interne du Pancréas et le métabolisme des glucides.

Selon NUZZI (1932), les extraits de thymus auraient une action hyperglycémiante. Inversement, MATTI (1912) après thymectomie totale, BENTIVOGLIO, BENTIVOGLIO et FUMI (1937) après destruction du thymus par la roëntgenthérapie ont observé une hypertrophie et une hyperplasie du tissu insulaire du pancréas. Le thymus aurait donc une action antagoniste du pancréas sur le métabolisme des glucides et une influence inhibitrice sur la sécrétion pancréatique.

Dans un autre ordre de recherches, COLLIN, DROUET, WATRIN et FLORENTIN (1931) ont observé chez le cobaye des signes de régression histologique du thymus à la suite d'injections d'insuline. Mais LONGO (1932), constate un résultat absolument opposé : dans ses expériences, le traitement insulinique a déterminé chez le lapin une hypertrophie précoce et durable du thymus. Enfin SCHERESCHEWSKY et MOGUILNIZTKY (1928) signalent seulement à la suite de ce traitement une congestion considérable de l'organe. Quant à la pancréatectomie, elle entraîne des troubles profonds de l'organisme et un état de dénutrition progressive, dans lequel l'atrophie du thymus ne constitue évidemment qu'un élément très effacé.

Dans les conditions actuelles, il est donc prématuré de reconnaître l'existence d'une relation fonctionnelle précise entre le thymus et la sécrétion interne du Pancréas.

D). — Action de la glande pinéale sur le thymus.

Les recherches expérimentales concernant l'action de la glande pinéale sur le thymus ont donné des résultats particulièrement contradictoires.

YOHON (1927), après extirpation de l'épiphyse chez le Poulet âgé de 30 à 40 jours, observe une augmentation du volume de l'hypophyse et des gonades associée à une involution accélérée du thymus. Celle-ci serait retardée lorsqu'on associe la gonadectomie à la pinéalectomie.

Cependant la plupart des auteurs ne confirment pas ces résultats : IZAWA (1923), HOFFMANN (1925), ANDERSON et WOLF (1934) n'observent aucune modification du thymus après l'épiphyssectomie. Dans les revues de la littérature scientifique qu'ils consacrent à la physiologie de la glande pinéale, JELIFFE (1928), ANDERSON et WOLF (1934) sont d'accord pour estimer que l'ablation de la glande pinéale, pratiquée chez un grand nombre de Mammifères et d'Oiseaux, n'entraîne aucune modification pondérale dans la plupart des glandes endocrines, et dans le thymus en particulier.

Beaucoup d'études consacrées à l'action des extraits ou des implantations de glande pinéale rendent compte uniquement des modifications observées dans la croissance générale et l'évolution des glandes génitales des animaux traités, et ne font aucune allusion à l'état du thymus (CALVET, ROWNTREE et CLARK, etc.).

Un travail d'HOSKINS (1916) ne signale pas de modifications notables du thymus chez le rat traité par des extraits épiphysaires.

L'influence possible de la glande pinéale sur le thymus est donc un problème des plus incertains, si l'on songe que la fonction endocrine elle-même de l'épiphyse reste encore très discutée.

E. — Résumé.

Il résulte des paragraphes précédents que toutes les tentatives faites au cours de recherches antérieures pour établir l'action du lobe postérieur de l'hypophyse, des parathyroïdes, de la sécrétion interne du pancréas et de l'épiphyse sur la morphologie du thymus n'ont apporté aucune solution positive à ce problème ; dans nos propres observations, qui n'avaient en vue que l'action de l'extrait post-hypophysaire et de l'extrait parathyroïdien, nous n'avons pas remarqué davantage de modification du thymus.

Il serait cependant aventureux d'en conclure à l'absence de toute corrélation fonctionnelle entre le thymus et ces glandes. Il est abondamment prouvé que des relations étroites existent dans le domaine embryologique entre les parathyroïdes et le

thymus. Dans le domaine physiologique, nous avons signalé l'action synergique des extraits de thymus et de post-hypophyse sur la contraction des muscles lisses et sur la diurèse ; les extraits parathyroïdiens semblent posséder une action antagoniste de celle des extraits thymiques sur le métabolisme phosphocalcique et l'évolution du squelette ; l'action hyperglycémiant du thymus s'oppose à l'activité hypoglycémiant des hormones pancréatiques ; enfin certaines recherches prêtent à l'épiphyse une action inhibitrice sur la croissance générale et le développement sexuel, qui s'opposent à l'action stimulatrice exercée dans ces domaines par les extraits de thymus.

Nous pouvons seulement conclure que, si des relations physiologiques d'antagonisme ou de synergie existent probablement entre l'activité thymique et les sécrétions rétropituitaire, parathyroïdienne, pancréatique et épiphysaire, toutes les tentatives pour mettre en évidence ces corrélations dans le domaine morphologique sont restées jusqu'ici sans succès.

CHAPITRE VII

TABLEAU D'ENSEMBLE DE L'ACTION DES DIVERSES GLANDES ENDOCRINES SUR L'ÉVOLUTION ANATOMIQUE DU THYMUS

Les recherches expérimentales dont nous avons rapporté ci-dessus le détail peuvent se réunir dans un tableau d'ensemble qui résume l'action des sécrétions endocrines sur l'évolution du thymus.

| GLANDES ÉTUDIÉES | EXPÉRIENCES RÉALISÉES | ACTION SUR LE THYMUS |
|-----------------------------|---|--|
| 1. <i>Hypophyse</i> | Extraits totaux de lobe antérieur. Hormone somatotrope. Hormone gonadotrope ou Prolan. Hormone gonadotrope après castration. Extraits de lobe antérieur après thyroïdectomie. Extraits de lobe postérieur. | hypertrophie id. atrophie 0 0 0 |
| 2. <i>Surrénales</i> | Extrait cortico-surrénal Adrénaline Surrénalectomie double | atrophie id. hypertrophie |
| 3. <i>Glandes génitales</i> | Oestrine Testostérone Oestrine et Testostérone après castration. Progesterone Castration testiculaire Castration ovarienne | atrophie id. id. 0 hypertrophie id. |
| 4. <i>Glande thyroïde</i> | Extrait thyroïdien Thyroxine Diiodotyrosine Thyroïdectomie | hypertrophie id. résultats douteux atrophie |
| 5. <i>Parathyroïdes</i> | Parathormone Extraits parathyroïdiens | 0 0 |

Nous ajouterons à ce tableau que les recherches antérieures ne permettent pas d'établir l'existence de relations certaines entre le thymus d'une part, la sécrétion insulínique du pancréas et la sécrétion hypothétique de la glande pinéale de l'autre.

Partant de ces données expérimentales, il est facile de classer les diverses glandes endocrines en trois catégories suivant leur action sur le thymus.

— Un premier groupe comprend le *lobe antérieur de l'hypophyse* et la *thyroïde*, dont les sécrétions possèdent une action stimulatrice indéniable sur le thymus (hormone de croissance et thyroxine), tandis que leur suppression entraîne une involution thymique accélérée.

— Un deuxième groupe comprend les *surrénales*, le *testicule* et l'*ovaire*, dont les hormones exercent une action thymo-dépressive et dont l'ablation entraîne l'hypertrophie de l'organe.

— Enfin nous rangerons dans le troisième groupe le *lobe postérieur de l'hypophyse*, les *parathyroïdes*, le *pancréas endocrine* et la *glande pinéale* ; les recherches de morphologie expérimentale ne permettent pas encore d'établir les relations de ces organes avec le thymus.

A. — Le système endocrinien thymo-stimulateur.

Il comprend donc deux éléments : le lobe antérieur de l'hypophyse et la thyroïde.

L'action du lobe antérieur sur le thymus est particulièrement complexe en raison du nombre considérable d'hormones qu'il secrète. Le principe thymo-stimulateur se trouve étroitement lié et s'identifie même, probablement, au principe de croissance, appelé encore *hormone somatotrope*. L'hormone somatotrope est sécrétée par les cellules éosinophiles du lobe antérieur ; elle est distincte du principe thyro-stimulant dont on peut la séparer par des procédés physico-chimiques. Son administration prolongée chez l'animal en expérience produit une accélération de la croissance générale et une augmentation pondérale des organes particulièrement marquée en ce qui concerne le thymus.

En regard de ce principe directement thymo-stimulateur,

l'extrait total de lobe antérieur peut exercer une action thymo-dépressive indirecte par l'intermédiaire de deux groupes d'hormones :

— les principes surrénalotropes : hormone corticotrope et hormone médullotrope, stimulant la sécrétion de la cortine et l'adrénaline.

— les principes gonadotropes, dont nous avons mis en évidence l'action thymo-dépressive indirecte, par stimulation de la sécrétion des gonades.

L'action du corps thyroïde sur le thymus est moins complexe : un traitement prolongé par l'extrait thyroïdien total et la thyroxine déterminent une prolifération marquée des éléments du thymus, tandis que la thyroïdectomie hâte l'involution de l'organe. Cependant, lorsqu'une hyperthyroïdisation intense entraîne des troubles graves de la nutrition, l'apport alimentaire ne peut suffire à compenser l'augmentation considérable des combustions organiques, et l'atrophie du thymus peut survenir *malgré* le traitement thyroïdien, constituant alors un épiphénomène dans un tableau de cachexie généralisée.

Une dernière question se pose sur ce point : *quel rôle jouent les relations hypophyso-thyroïdiennes dans la croissance du thymus ?*

On sait en effet que la sécrétion hypophysaire renferme une hormone thyrotrope, stimulant la sécrétion de thyroxine. Il serait donc possible que l'hypertrophie thymique qui succède au traitement hypophysaire soit en réalité un phénomène indirect, lié dans un premier temps à la stimulation thyroïdienne qui, secondairement, déclancherait l'hypertrophie du thymus.

Nous avons tenté de résoudre ce problème par deux séries d'expériences :

a) l'administration d'une hormone hypophysaire de croissance purifiée, à peu près dépourvue d'action thyrotrope, provoque une hypertrophie thymique manifeste.

b) par contre, l'administration d'extrait de lobe antérieur à de jeunes Rats thyrooprives n'empêche pas l'involution thymique.

Au total, il est probable que la thymo-stimulation d'origine hypophysaire s'exerce directement, sans l'intermédiaire d'une stimulation thyroïdienne. Mais les perturbations graves de l'état général que provoque une thyro-parathyroïdectomie totale s'accompagnent d'une involution profonde du thymus, que la stimulation hypophysaire ne peut parvenir à arrêter. Nous avons noté en outre que chez l'animal normal, parvenu à l'âge adulte, l'extrait hypophysaire et l'extrait thyroïdien ne peuvent provoquer la régénération du thymus normalement involué.

Hypophyse et thyroïde agissent donc chacune sur la croissance du thymus par un mécanisme qui lui est propre, et dont l'action se superpose sans s'identifier.

B. — Le système endocrinien thymo-dépresseur.

Il est formé par les surrénales et les gonades.

L'action dépressive des surrénales se manifeste également pour la corticale et pour la médullaire : l'adrénaline et la cortine entraînent toutes deux l'involution du thymus. La surrénalectomie provoque l'hypertrophie du thymus chez l'animal jeune et sa régénération chez l'adulte ; elle constitue le seul procédé expérimental qui permette de réaliser ce dernier phénomène. Les injections d'hormones hypophysaires ou thyroïdiennes, la castration post-pubérale n'ont qu'une action faible et inconstante sur le thymus involué de l'adulte. Par contre, les recherches de SELYE et de ses collaborateurs ont montré que le thymus hypertrophique des animaux surrénalectomisés résistait beaucoup mieux que celui des sujets normaux aux produits qui déclenchent ordinairement une involution accélérée de l'organe. Cependant les injections d'oestrine provoquent l'involution thymique chez l'animal surrénalectomisé. Et ce fait montre que les hormones génitales agissent sur le thymus pour leur propre compte et non pas en stimulant le système surrénal. Un argument supplémentaire est apporté à cette opinion par le fait que la gonadectomie, associée à la surrénalectomie, renforce encore l'action de celle-ci sur la régénération du thymus.

L'action thymo-dépressive des gonades est moins puissante que celle des surrénales. Elle est pourtant indiscutable : l'oes-

trine, la testostérone provoquent l'involution thymique chez l'animal normal ou castré. La castration provoque dans les deux sexes une hypertrophie thymique et retarde, sans l'empêcher, l'involution de l'organe. Enfin, l'atrophie thymique qui suit l'injection de prolan est déterminée par la stimulation des glandes génitales, puisqu'elle ne se manifeste plus après castration.

C. — Interprétation des phénomènes endocriniens de l'involution physiologique du thymus.

Il apparaît nettement que les sécrétions endocrines jouent un rôle de premier plan dans la croissance et l'involution du thymus. Or, nous savons que l'involution physiologique de l'organe présente d'étroits rapports dans le temps avec la puberté : celle-ci s'accompagne de remaniements considérables dans l'activité des glandes endocrines, qui paraissent particulièrement nets au niveau de l'hypophyse et des glandes génitales.

Le lobe antérieur de l'hypophyse, entre la quinzième et la vingtième année chez l'homme, modifie profondément sa sécrétion.

1° On note tout d'abord une diminution progressive dans la production de l'hormone de croissance, dont la sécrétion, lorsqu'elle se poursuit de façon anormale, détermine le gigantisme et l'acromégalie.

2° L'hypophyse infantile secrète une faible quantité de gonade-stimuline A. La puberté s'accompagne d'une forte augmentation de cette sécrétion, et de l'apparition de la gonado-stimuline B dans la sécrétion hypophysaire.

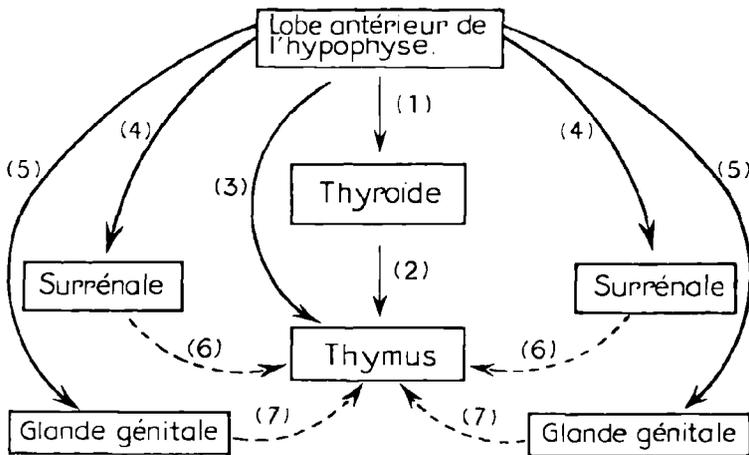
Du point de vue morphologique, ces modifications se traduisent dans le lobe antérieur par l'accroissement du nombre de cellules à granulations basophiles.

Il y a donc, somme toute, dans le complexe de la sécrétion hypophysaire, diminution du principe thymo-stimulateur au profit des principes thymo-dépresseurs.

La glande génitale présente vers la même époque une perturbation considérable dans son activité. L'apparition des spermatozoïdes chez le mâle, de l'ovulation chez la femelle, est contemporaine d'une énorme augmentation dans la production et l'élimination urinaire des hormones génitales : oestrine et testostérone.

Schéma général des influences endocriniennes qui s'exercent sur le thymus.

Le schéma suivant permet de récapituler toutes les notions précédentes sur les influences endocriniennes qui s'entrecroisent dans l'évolution thymique.



Phénomènes de stimulation :

- (1) hormone thyroïdienne.
- (2) hormone thyroïdienne (thyroxine).
- (3) hormone somatotrope.
- (4) hormones surrénalotropes.
- (5) hormones gonadotropes.

Phénomènes de dépression :

- (6) hormones surrénaliennes (cortine et adrénaline).
- (7) hormones génitales (oestrine et testostérone).

Les modifications des *surrénales* et du *corps thyroïde* offrent moins de netteté. Selon certains auteurs, la croissance de la cortico-surrénale s'arrête vers la huitième année (GOLDZIEHER), selon d'autres, elle présente une nette poussée d'accroissement au moment de la puberté.

Dès la même époque, la thyroïde augmente son activité sécrétoire.

Notons cependant que des recherches récentes (SAXTON et GREEN, 1939) ont montré que l'activité thyroïdienne de l'hypophyse des animaux adultes était beaucoup plus faible que celle de l'hypophyse des animaux impubères. Il est donc probable que le lobe antérieur diminue simultanément la sécrétion du principe thyroïdienne et du principe de croissance.

Au total, si l'on ne tient compte que des faits certains, les modifications endocrines qui accompagnent le passage de la puberté à l'âge adulte traduisent donc une diminution dans la sécrétion des hormones thymo-stimulatrices (hormones somatotrope et thyroïdienne) et une augmentation considérable des hormones thymo-inhibitrices (oestrine, testostérone, gonadostimulines).

L'involution physiologique du thymus au voisinage de la puberté serait donc expliquée par la prédominance du système thymo-dépressif (surréno-génital) sur le système thymo-stimulateur (hormone somatotrope-thyroïdienne), qui dominait dans la période anté-pubertaire. Le déclenchement de cette modification de l'équilibre endocrinien paraît dû à une révolution dans l'activité du lobe antérieur de l'hypophyse ; celui-ci diminue la production d'hormone somatotrope pour augmenter celle des gonadostimulines.

D. — Etude histologique des modifications d'origine hormonale dans le thymus.

De nombreuses hormones exercent une action favorable ou défavorable sur la croissance du thymus. Les modifications histologiques qu'elles déterminent revêtent-elles des caractères histologiques particuliers, qui permettraient au besoin d'en identifier la cause ?

L'hypertrophie du thymus est provoquée indifféremment par les extraits hypophysaires et thyroïdiens, par la surrénalectomie double et la castration.

Les thymus hypertrophiques ainsi obtenus se présentent à l'examen microscopique avec tous les caractères d'un thymus normal, en pleine croissance : la seule différence qui les sépare du thymus d'un animal impubère normal est d'ordre pondéral, et non pas d'ordre histologique.

Dans quelques cas où l'accroissement de l'organe a été particulièrement rapide, quelques détails d'ordre cytologique méritent d'être retenus. Ce sont :

- l'accroissement du nombre des mitoses,
- la densité élevée des thymocytes dans la substance corticale,
- le faible développement des formations hassalliennes.

Dans la plupart des cas, lorsque l'hypertrophie a mis plusieurs semaines à se réaliser, ces symptômes ne sont même pas perceptibles, et aucun caractère histologique ne permet de séparer ces organes de ceux qu'on trouve chez des témoins impubères.

L'hypertrophie thymique expérimentale d'origine endocrinienne se présente donc, du point de vue histologique, avec tous les caractères d'un phénomène physiologique, et n'offre à considérer aucun caractère distinctif anormal.

L'atrophie du thymus a suivi, dans nos expériences, la thyroïdectomie totale, ainsi que l'administration d'hormone cortico-surrénale et d'hormones gonadotropes et sexuelles. Cette atrophie était également dépourvue de tout caractère histologique spécifique, et s'identifiait avec l'involution physiologique provoquée par l'âge :

- découpage des contours lobulaires, fragmentation et réduction du parenchyme ;
- développement progressif d'un tissu conjunctivo-graisseux de substitution ;
- réduction de la corticale avec raréfaction des thymocytes et de leurs mitoses, modifications variables des corpuscules de HASSALL ;
- rareté très grande des phénomènes pycnotiques.

Il s'agissait donc chaque fois d'une involution thymique du type chronique, physiologique, en rapport avec une diminution des phénomènes de prolifération cellulaire, et non pas d'une involution aiguë, du type accidentel ou toxique, liée à l'augmentation des phénomènes de destruction nucléaire.

L'étude histologique des modifications thymiques d'origine hormonale apporte donc un nouvel argument en faveur de l'existence de corrélations étroites, dans le domaine physiologique, entre les diverses glandes endocrines et l'évolution du thymus.

CONCLUSIONS

I

HISTOLOGIE COMPAREE

1° LE THYMUS DES MAMMIFÈRES a déjà fait l'objet d'un nombre considérable d'études dans tous les domaines de la morphologie et de la physiologie. Nous nous sommes efforcé d'apporter une introduction aussi documentée que possible à l'étude histophysiological du thymus, qui forme le principal objet de ce travail.

Dans ce but, nous avons particulièrement insisté sur les deux modalités de l'involution thymique et sur les tests morphologiques de l'activité de la glande.

Sur des séries importantes d'animaux, nous avons étudié l'involution pondérale du thymus avec l'âge. Du point de vue histologique, il nous est apparu que le phénomène essentiel dans ce type d'involution se trouve figuré par un *ralentissement progressif des mitoses de thymocytes, par une diminution progressive des phénomènes de prolifération dans le thymus*. C'est une involution chronique, de manifestation lente.

L'involution accidentelle, susceptible d'être déterminée par un grand nombre de causes, demeure essentiellement caractérisée, du point de vue histologique, par une *augmentation considérable des pycnoses de thymocytes, par une activation brutale des phénomènes de destruction cellulaire locale dans le thymus*. C'est d'autre part une involution rapide, aiguë, pouvant se manifester au bout de quelques heures.

La question des *tests morphologiques de l'activité du thymus* se heurte à une difficulté considérable : l'absence de tout critérium physiologique certain, permettant d'affirmer que la glande est en état d'hyperfonctionnement ou d'hypofonctionnement.

Cette réserve étant faite, il est possible de distinguer trois ordres de tests morphologiques :

a) *Des tests indiquant une activité prolifératrice marquée de l'organe* (augmentation pondérale du thymus en valeur absolue

et relativement au poids du corps, corticale très large dans les lobules, augmentation de la densité des thymocytes corticaux et de la fréquence des mitoses, etc....).

b) *Des tests indiquant une involution accélérée de la glande* (réduction pondérale, diminution du volume des lobules dont les contours deviennent irréguliers et polycycliques ; lobules homogénéisés ou intervertis ; diminution du nombre des mitoses, augmentation du nombre des pynoses, phénomènes de substitution scléro-graisseuse, etc....).

c) *Des tests d'interprétation discutable* : la congestion du thymus, l'augmentation ou la diminution du nombre et du volume des corpuscules de Hassall peuvent s'observer dans les circonstances physiologiques et pathologiques les plus opposées, et n'ont qu'une valeur très relative dans l'interprétation de l'évolution anatomique du thymus.

2° LE THYMUS DES OISEAUX. — *Dans le domaine anatomique*, il peut se présenter sous des aspects très différents :

— *suivant l'aspect extérieur de la glande*, il est possible de distinguer un *type rubanné*, constitué par deux bandes irrégulières étalées le long du paquet vasculo-nerveux du cou (ce type s'observe en particulier chez les Gallinacés et les Colombins) et un *type en chapelet*, dans lequel la bande continue de tissu thymique s'est divisée en un chapelet de grains (ce type, beaucoup plus répandu, est fréquent chez les Palmipèdes et les Passereaux) ;

— *suivant la situation topographique occupée par l'organe*, on peut distinguer des *thymus très étendus en hauteur* depuis le maxillaire inférieur jusqu'à la partie supérieure du thorax (Gallinacés et Colombins) et des *thymus n'occupant qu'une hauteur très restreinte*, localisés à une région étroite, variable suivant les espèces (Passereaux : *Turdus merula*, *Garrulus glandarius*).

Dans le domaine histologique, il faut retenir la lobulation interne souvent imparfaite de la glande aboutissant chez certains Passereaux à la formation d'un *type compact* : chaque grain thymique se présente sous une forme arrondie avec une substance médullaire centrale et une corticale périphérique, pri-

vées de toute lobulation. La capsule conjonctive reste en général très mince, la corticale est très étroite, la médullaire paraît souvent plus développée en étendue que chez les Mammifères.

A l'examen cytologique, le thymus aviaire s'individualise encore par deux caractères spéciaux :

— *l'abondance des cellules éosinophiles*, mononucléaires et polynucléaires, qui exercent un rôle phagocytaire très actif aux dépens des éléments sénescents du réticulum thymique ;

— *la variété des formes évolutives du réticulum*. Alors que, chez les Mammifères, l'évolution réticulaire se fait régulièrement depuis la périphérie du lobule jusqu'à la médullaire, où les éléments vieillis s'agglomèrent en bulbe d'oignon pour former les corpuscules concentriques de Hassall, qui représentent ainsi la « fosse commune du réticulum », l'évolution du réticulum thymique chez les Oiseaux provoque la constitution, dans la médullaire, de *vastes plasmodes épithéliaux*, tout à fait caractéristiques. De plus, les formes dégénératives du réticulum sont extrêmement nombreuses : à côté des *corpuscules de Hassall*, dont le rôle est beaucoup plus effacé que chez les Mammifères, on rencontre des *dégénérescences mononucléaires* à type de caryolyse et de caryorrhéxis, des *cavités kystiques* envahies par les éosinophiles, des *pseudo-myoïdes globuleux* à striations concentriques.

L'involution physiologique du thymus reste très discutable ; il est certain qu'elle n'existe pas, ou bien qu'elle est très tardive, chez les animaux de basse-cour.

3° LE THYMUS DES POISSONS OSSEUX, dont *l'embryologie* a été étudiée chez la Truite (*Salmo Fario L.*) naît aux dépens de bourgeons dorsaux détachés des 2^{me}, 3^{me} et 4^{me} poches branchiales, vers le 50^{me} jour de l'incubation. L'apparition des thymocytes est très rapide, et, vers l'époque de l'éclosion, l'organe possède une corticale et une médullaire nettement différenciées. Aucun phénomène d'immigration n'a été observé au cours de cette évolution, qui permette de penser à l'origine exogène des petites cellules thymiques.

Du point de vue anatomique, une classification peut être établie suivant la direction générale (horizontale ou verticale) du

grand axe de l'organe ; suivant sa forme extérieure (thymus massifs ou lobulés) suivant sa situation par rapport à la cavité branchiale (thymus adhérents à l'épithélium branchial externe ou s'enfonçant plus ou moins dans la profondeur des tissus).

Du point de vue histologique, le thymus des Poissons Osseux est d'une structure relativement très simple. Il donne à considérer :

— une atmosphère conjonctive périthymique, qui se condense plus ou moins pour donner naissance à une capsule, et renferme inconstamment des cellules pigmentaires et des leucocytes migrants ;

— une substance corticale, ainsi dénommée en raison de sa ressemblance avec la substance homologue du thymus chez les Vertébrés Supérieurs, et constituée par un réticulum étoilé renfermant dans ses mailles des thymocytes très denses ;

— une substance médullaire, avec des thymocytes plus clairsemés, et qui présente des aspects très variés de dégénérescence épithéliale : pseudo-myoïdes globuleux, cellules en dégénérescence vacuolaire ou muqueuse, corpuscules de Hassall paucicellulaires, cavités kystiques parfois très volumineuses ;

— l'épithélium branchial externe, dans les thymus superficiels, se continue directement avec les cellules du réticulum. Il comprend des cellules à mucus et des cellules de soutien.

L'involution thymique en rapport avec l'âge se manifeste nettement dans les espèces que nous avons étudiées. Elle est caractérisée par une diminution du volume de l'organe qui atteint son développement maximum chez les Poissons parvenus à peu près à la moitié de leur longueur définitive ; à l'examen histologique, on observe une diminution du nombre des thymocytes, liée à la disparition progressive des mitoses, et un ralentissement de l'activité du réticulum qui se traduit en particulier par la rareté des formes dégénératives : pseudo-myoïdes, cavités kystiques et corpuscules de Hassall.

II

HISTOLOGIE EXPERIMENTALE

1° ACTION DU RÉGIME ALIMENTAIRE SUR LE THYMUS. — Le thymus est sous la dépendance étroite de l'apport alimentaire. L'*inanition aiguë, totale*, provoque son atrophie, caractérisée par une pycnose en masse des petites cellules thymiques ; nous ne pensons pas qu'il se produise une émigration des thymocytes vers les tissus voisins ; quant au réticulum thymique, ses lésions sont beaucoup moins accentuées que celle des thymocytes. Chez le Rat, nous avons observé, dans un premier temps, une multiplication (sans hypertrophie) des corpuscules de Hassall ; dans un second temps, leur disparition rapide aux approches de la mort. La *suralimentation azotée*, déterminée par une nourriture carnée exclusive et surabondante, provoque l'hypertrophie du thymus et la prolifération intense des thymocytes. Quant aux *extraits thymiques désalbuminés*, administrés par voie parentérale de façon prolongée, ils provoquent une légère accélération de la croissance thymique, proportionnelle à l'accélération de la croissance somatique, et qui ne s'accompagne d'aucune modification histologique appréciable.

2° ACTION DES HYPERVITAMINOSES ET DES RÉGIMES CARENCÉS EN VITAMINES. — Une involution thymique plus ou moins marquée a été obtenue dans l'hypervitamine A, chez le Rat, dans la carence en vitamine A, chez le même animal, et dans la carence en vitamine C, chez le Cobaye. Par contre, les hypervitaminoses B₁, C, D, et E n'ont déterminé aucune altération du thymus.

Nous avons observé que dans les trois cas où une altération thymique était constatée, cette altération était proportionnelle aux troubles de la croissance somatique et de l'état général. Inversement, dans tous les cas où le thymus se montrait intact, l'état général de l'animal en expérience n'était pas touché.

Dans ces conditions, il ne semble pas possible de mettre en évidence une relation directe entre l'une ou l'autre des vitami-

nes étudiées et l'évolution anatomo-physiologique du thymus : on sait en effet que cet organe s'atrophie sous l'action des causes les plus diverses qui atteignent l'état général et la nutrition.

3° ACTION DES AGENTS STIMULANTS OU INHIBITEURS DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF. — La stimulation chimique du système sympathique (adrénaline) et la paralysie du pneumogastrique (atropine) provoquent toutes deux une involution thymique accélérée avec accroissement des phénomènes de pycnose.

Inversement, les substances qui paralysent le sympathique (prosympal), stimulent le pneumogastrique (vagotonine, gènesérine), ou exercent une action analogue à celle du pneumogastrique (acétylcholine, carbaminoylcholine), ne provoquent pas d'altérations thymiques, même lorsqu'elles sont administrées à doses toxiques. Ces résultats, qui complètent ceux qu'ont observé d'autres auteurs après section du pneumogastrique ou du sympathique, nous ont conduit à supposer que ces deux nerfs exerçaient une action antagoniste sur l'évolution des thymocytes : le pneumogastrique activant les phénomènes de mitose, et le sympathique accélérant les phénomènes de destruction nucléaire.

4° ACTION DES GLANDES ENDOCRINES SUR L'ÉVOLUTION ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DU THYMUS. — Cette action a été étudiée par les trois procédés classiques d'exploration en physiologie : administration d'extraits glandulaires et d'hormones cristallisées ou synthétiques, greffes répétées de fragments d'organes, extirpations de glandes. Les glandes endocrines étudiées peuvent se répartir sous trois chefs :

Dans un premier groupe, stimulateur de la croissance du thymus, se placent le lobe antérieur de l'hypophyse et la thyroïde.

L'activité du lobe antérieur de l'hypophyse est particulièrement complexe : il exerce directement une action thymo-stimulatrice par l'hormone de croissance, ou hormone somatotrope. Il exerce de plus indirectement des actions contradictoires sur le thymus, par l'intermédiaire des nombreux principes qu'il sécrète, et qui activent le fonctionnement de la plupart des glandes endocrines.

— *Dans un second groupe, thymo-dépresseur*, se placent les *glandes surrénales* par leurs deux substances : *corticale* et *médullaire*, et les *glandes génitales, mâle et femelle*. L'action dépressive des glandes surrénales est particulièrement puissante : la surrénalectomie double reste le seul procédé qui permette d'obtenir une reviviscence du thymus et son hypertrophie chez l'adulte âgé, longtemps après l'involution physiologique de l'organe.

— Un *troisième groupe* enfin, comprend les glandes dont il est demeuré impossible de mettre en évidence les corrélations fonctionnelles avec le thymus. En particulier, nous n'avons observé aucune modification thymique à la suite de l'injection d'extraits de lobe postérieur d'hypophyse et d'extraits parathyroïdiens.

III

**CONSIDERATIONS GÉNÉRALES
SUR L'HISTOPHYSIOLOGIE DU THYMUS**

I° LA RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ THYMIQUE. — Il ressort des paragraphes précédents que la croissance ou l'involution du thymus, et de façon plus précise encore la multiplication ou la destruction des petites cellules thymiques, sont sous la dépendance de trois mécanismes, indépendants les uns des autres et susceptibles de se manifester tous trois dans les conditions physiologiques :

— un *mécanisme alimentaire*, mis en évidence par l'action de l'inanition aiguë et de la suralimentation azotée. Ce mécanisme entre en jeu dans les modifications brutales de l'apport alimentaire et explique l'involution thymique de la faim ;

— un *mécanisme neuro-végétatif*, démontré par l'action dépressive de l'adrénaline et du sympathique et par l'action stimulatrice du pneumogastrique sur l'évolution des thymocytes. L'involution brutale provoquée par l'adrénaline ou l'atropine prouve que le système nerveux végétatif est susceptible de déterminer des lésions thymiques très rapides, tout à fait comparables à celles qu'on observe dans les involutions dites « accidentelles » et provoquées par de nombreux facteurs : le froid, les infections aiguës, les intoxications, etc... ;

— un *mécanisme endocrinien*, réalisé par un système thymostimulateur (hypophyso-thyroïdien), qui s'oppose au système thymo-dépresseur (surrénalo-génital). L'involution thymique provoquée par l'injection d'hormones ou par les ablations glandulaires est toujours du type chronique, physiologique, et ce fait nous a conduit à penser que l'involution physiologique, sous l'influence de l'âge, se présente en réalité comme un phénomène endocrinien.

Les trois mécanismes que nous venons d'envisager se superposent donc sans se confondre : à chacun d'eux répond l'un des aspects de l'histophysiologie du thymus.

2° LE MÉCANISME DE L'INVOLUTION THYMIQUE PHYSIOLOGIQUE. — Il nous apparaît que l'involution physiologique, qui se produit chez les Mammifères au voisinage de la puberté, est un

phénomène endocrinien : la cause première en est une révolution dans l'activité du lobe antérieur de l'hypophyse. Celui-ci réduit progressivement la production de l'hormone de croissance, pour augmenter la sécrétion des hormones gonadotropes. Il en résulte une modification de l'équilibre endocrinien : le système « hormone de croissance - hormone thyroïdienne » qui assurait la croissance du thymus et exerçait une influence prédominante dans la période antépubertaire, diminue d'importance et se trouve surclassé par le système thymo-dépresseur, surrénalogénital. Dès cette période, en effet, l'excrétion urinaire des hormones génitales (œstrone, testostérone et gonado-stimulines) devient considérable.

3° LE THYMUS REPRÉSENTE-T-IL UNE RÉSERVE DE NUCLÉO-PROTÉINES ?

Plusieurs arguments permettent de s'opposer à cette théorie, encore défendue à l'heure actuelle par de nombreux auteurs.

— D'autres organes comme la rate, le testicule, réagissent à l'inanition par une atrophie presque aussi considérable que celle du thymus. Il ne viendrait à personne l'idée de considérer que ce sont là des tissus de réserve : il s'agit seulement d'organes extrêmement fragiles.

— Les pycnoses de thymocytes, qui permettent la libération du matériel phosphoré dans le milieu intérieur, sont assez rares dans un thymus normal ou hypertrophique ; par contre, elles surviennent en masse dans une foule de circonstances pathologiques suraiguës : infections, intoxications, où l'inanition ne joue évidemment qu'un rôle très effacé. Il est d'ailleurs démontré que, dans ces conditions, l'atrophie du thymus fait partie d'un tableau anatomo-pathologique touchant de nombreux organes : la surcharge graisseuse du foie, les ulcérations gastriques en sont les témoins.

Il est fort difficile de donner une interprétation physiologique à tous ces bouleversements : nous ne sommes pas mieux instruits en ce qui concerne plus précisément les modifications thymiques.

— Rappelons enfin que des extraits de thymus, après désalbumination totale, ont fait preuve d'une action indiscutable sur la croissance et le développement sexuel.

L'accroissement considérable du nombre des pycnoses dans certaines conditions nous apparaît, non pas comme un phéno-

mène physiologique, mais comme un phénomène accidentel : la libération de nucléoprotéides qui résulte de ce mécanisme ne peut être regardée comme le mode habituel de l'activité thymique, et la signification exacte de ce phénomène nous reste inconnue.

4° LE THYMUS EST-IL UNE GLANDE ENDOCRINE ORDINAIRE ?

Plusieurs arguments nous inclinent à pencher en faveur de cette hypothèse.

— Dans le domaine morphologique, nous avons insisté sur la parenté étroite des origines du thymus avec celles du corps thyroïde et des parathyroïdes, et nous avons retrouvé plusieurs exemples de continuités tissulaires, thyroéo-thymiques et parathyroéo-thymiques, chez les Mammifères.

— Dans le domaine physiologique, nous avons noté que l'action des extraits thymiques et de la thymectomie placent le thymus, à côté de l'hypophyse et de la thyroïde, parmi les glandes qui jouent un rôle primordial dans la croissance et l'évolution sexuelle. De plus, des corrélations fonctionnelles indiscutables unissent le thymus à la plupart des glandes endocrines et permettent de définir la place occupée par la glande dans le système endocrinien.

L'hormone thymique proprement dite reste encore inconnue ; l'examen histologique ne permet pas de retrouver dans le thymus l'aspect habituel d'une glande à sécrétion interne. Mais nous sommes moins exigeants qu'au temps où GLEY demandait l'ensemble des trois preuves : histologique, physiologique et chimique, avant d'admettre un organe dans le système endocrinien. La preuve physiologique, appuyée par des données embryologiques, nous paraît aujourd'hui suffisante pour considérer le thymus comme une glande à sécrétion interne.

LILLE, 1934-1940.

Vu : le Président de Thèse,
MAIGE.

Vu : le Doyen,
MAIGE.

Vu :
Autorisation d'imprimer.
Le Recteur p. i. :
P. DUEZ.

ILLUSTRATIONS



MAMMIFÈRES



(PLANCHES I à VII)

PLANCHE I

FIG. 1. — Fœtus humain au 4^e mois.

Coloration : Hématoxyline ferrique éosine. Grossissement : 36 D. Coupe totale d'un lobe thymique. La lobulation est seulement ébauchée ; il est impossible de distinguer les deux substances, corticale et médullaire.

FIG. 2. — Fœtus de chien au 40^e jour de la gravidité. Même coloration que dans le dessin précédent ; grossissement 60 D. Lobules arrondis de faibles dimensions, séparés par de larges bandes de mésenchyme : la différenciation des deux substances, corticale et médullaire, n'est pas encore réalisée.

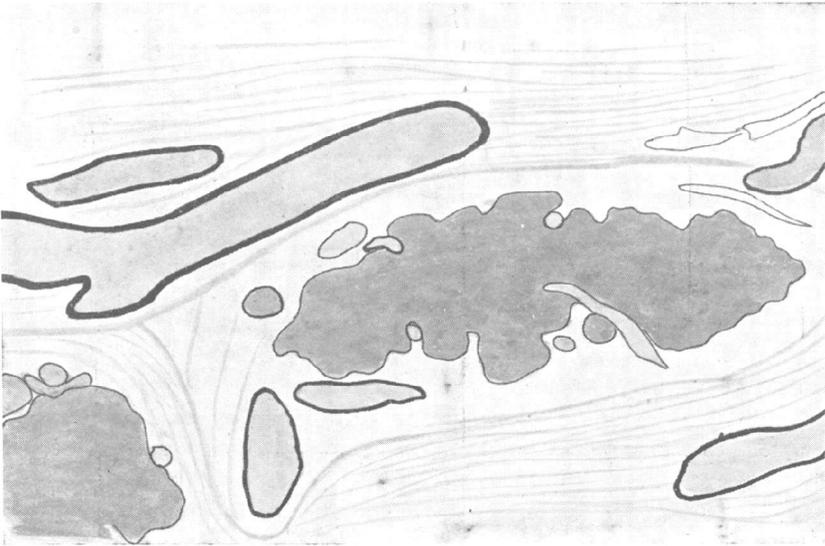


FIG. 1

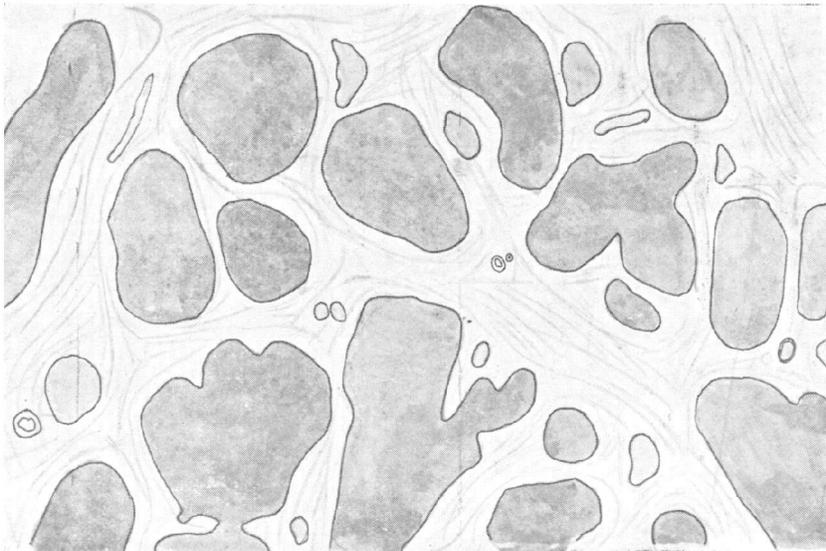


FIG. 2

PLANCHE II

FIG. 3. — Fœtus du Mouton au terme de la gravidité. Même coloration, grossissement : 24 D. Lobules serrés à contours géométriques.

L'opposition des teintes est manifeste entre la substance corticale très étendue et la substance médullaire, représentée par quelques taches plus claires au centre des lobules.

FIG. 4. — Fœtus humain, vers la fin du 9^e mois de la gravidité. Larges lobules à contours polyédriques ; tissu conjonctif interlobulaire très réduit.

Même coloration. Grossissement : 36 D.

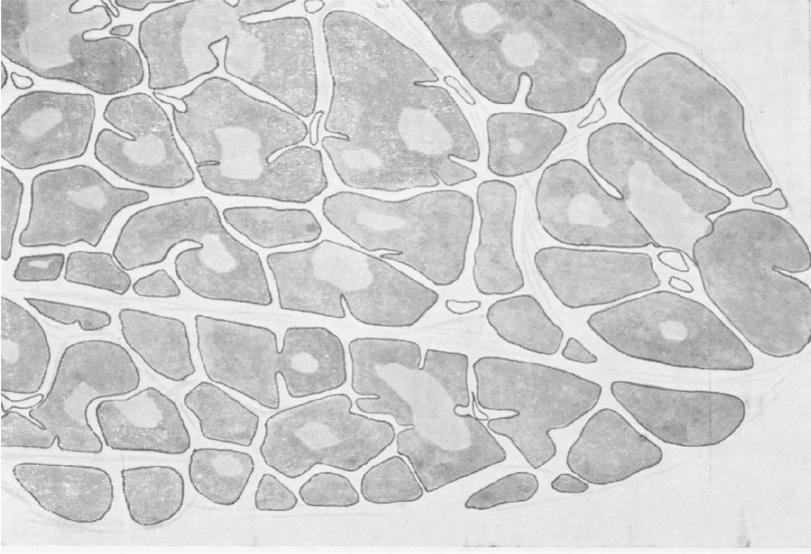


FIG. 3

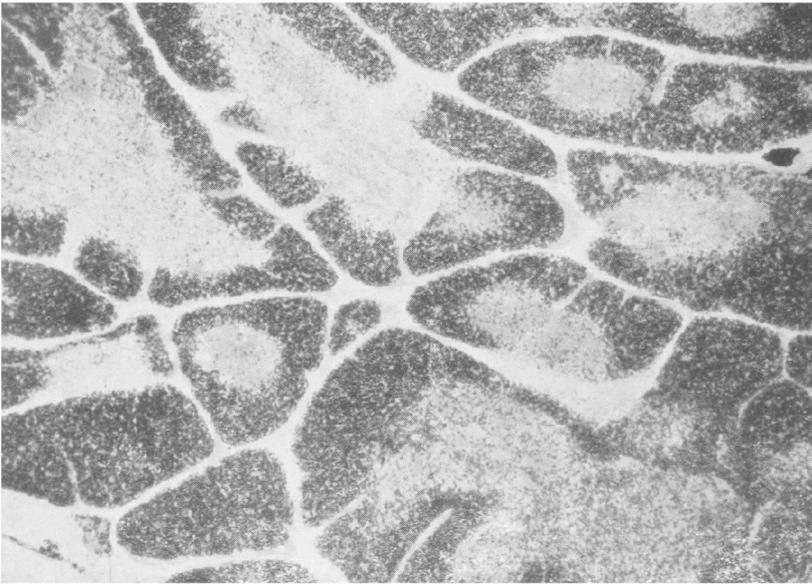


FIG. 4

PLANCHE III

FIG. 5. — Thymus d'un enfant de 4 ans. Les lobules ont une apparence plus fragmentée que dans la figure précédente ; la substance corticale est criblée d'orifices correspondant à des petits vaisseaux.

Coloration : Hématoxyline ferrique-picro-ponceau de Curtis.
Grossissement : 36 D.

FIG. 6. — Thymus d'un homme de 47 ans (supplicié). Involution très avancée : lobules extrêmement réduits, séparés par un tissu graisseux abondant et par des travées fibreuses. Nombreux vaisseaux de grand calibre ; corpuscules de Hassall géants.

Même coloration, même grossissement.

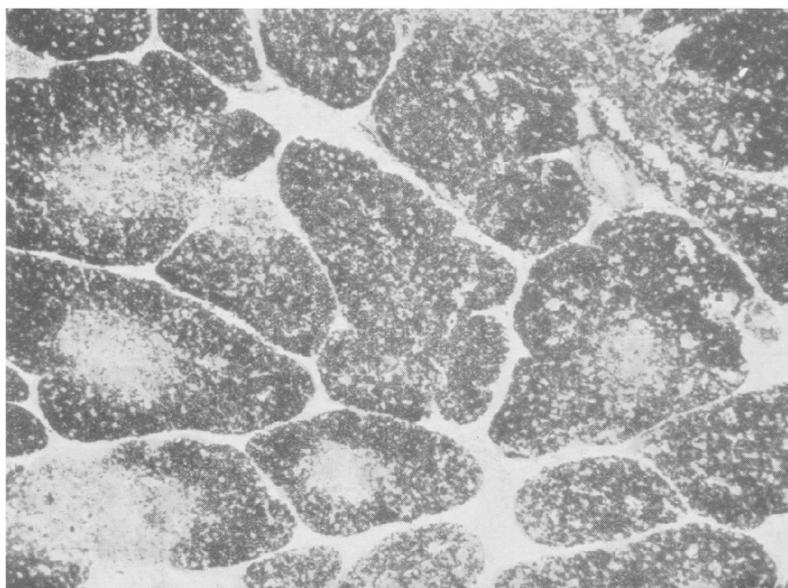


FIG. 5

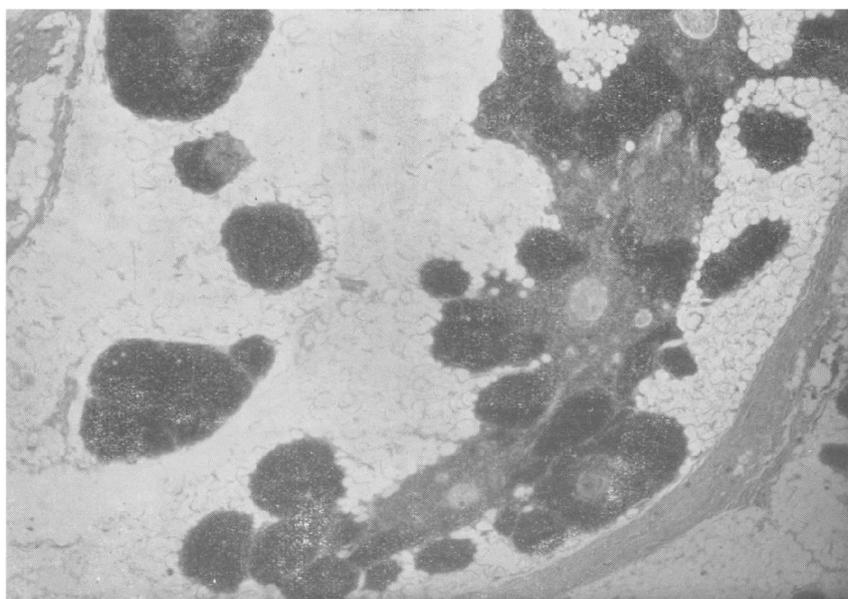


FIG. 6

PLANCHE IV

FIG. 7. — Thymus de Chat nouveau-né. Lobules de contours arrondis ou polycycliques, renfermant à leur centre de très gros corpuscules de Hassall et des cavités kystiques produites par la fonte des formations Hassaliennes.

Même grossissement. Coloration : Bleu de toluidine-érythrosine-orange G.

FIG. 8. - Thymus de chat âgé de 4 mois. Lobules arrondis, plus volumineux que dans la coupe précédente. La corticale est bien développée mais la médullaire ne renferme qu'un nombre très restreint de grands corpuscules de Hassall et de kystes.

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine.

Même grossissement.

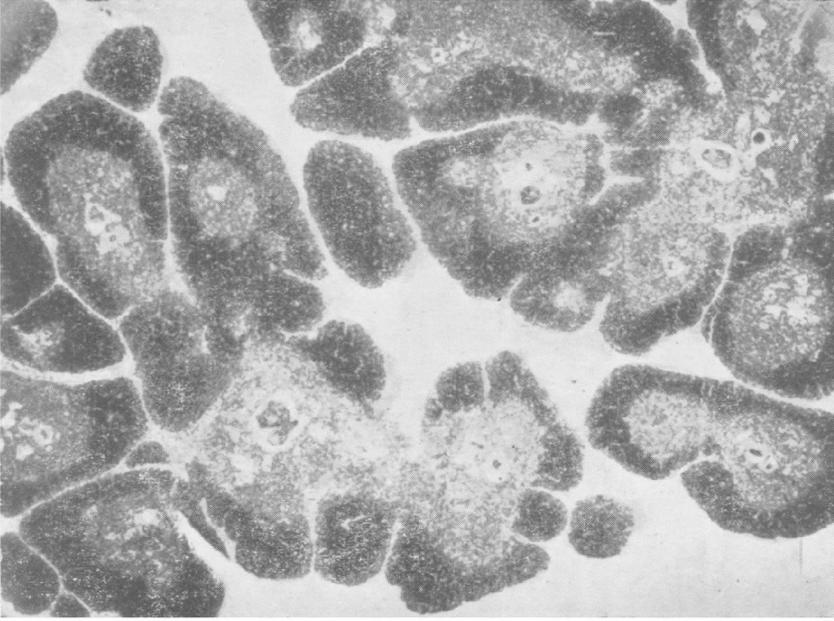


FIG. 7

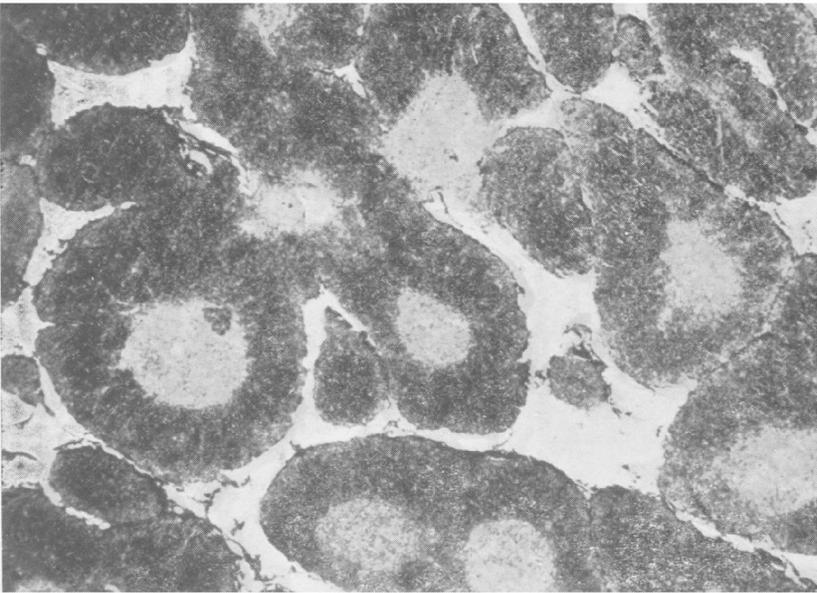


FIG. 8

PLANCHE V

FIG. 9. — Nodule Thymique accessoire chez le Lapin. Le thymus du Lapin est normalement situé à l'entrée du thorax. On observe ici un nodule thymique cervical très éloigné de la glande principale : il est situé dans la partie supérieure du cou, au voisinage du pôle supérieur d'un lobe thyroïdien latéral, dont on reconnaît la structure vésiculaire.

Coloration : Hémalum-picro-ponceau.

Grossissement : 72 D.

FIG. 10. — Complexe thyro-parathyréo-thymique chez un Cobaye de deux mois. On reconnaît au centre du champ microscopique une cavité irrégulière tapissée par un épithélium prismatique simple cilié, au contact de la médullaire d'un nodule thymique accessoire. De chaque côté s'étend le tissu parathyroïdien qui est lui-même entouré par les vésicules thyroïdiennes.

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine.

Grossissement : 160 D.

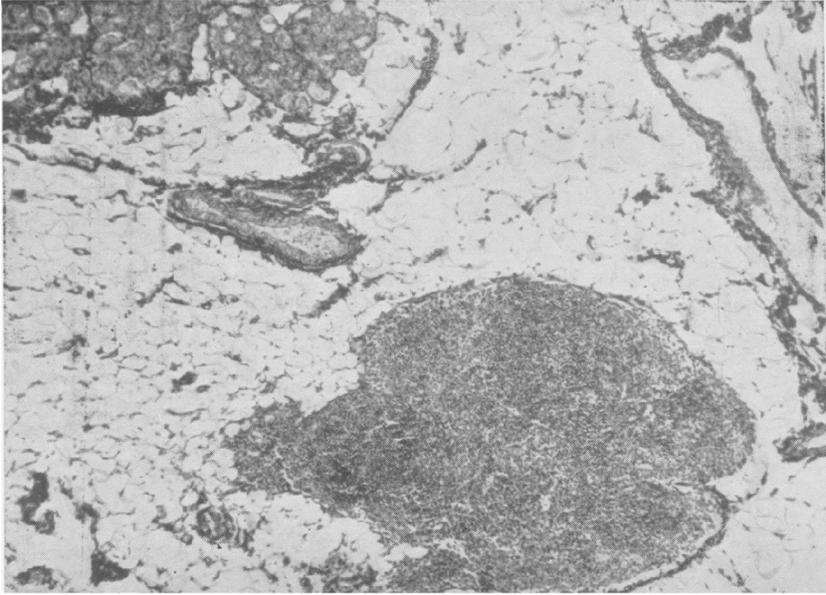


FIG. 9

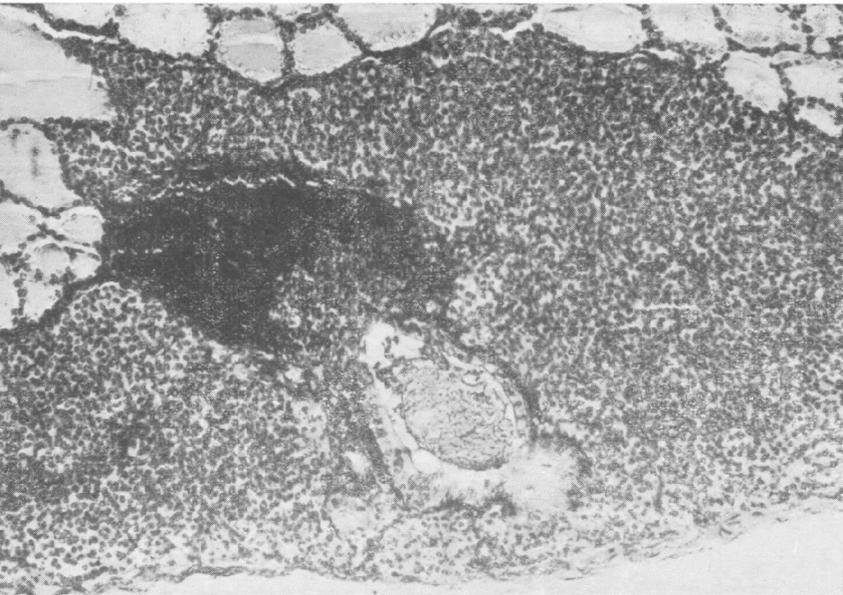


FIG. 10

PLANCHE VI

FIG. 11. — Thymus de Cobaye jeune.

Coloration : Dominici.

Grossissement : 550 D. Fragment de substance corticale montrant la paroi lobulaire, les noyaux des cellules du réticulum, les thymocytes à noyaux foncés dont trois présentent des images de mitoses.

FIG. 12. — Thymus de Rat après 48 heures de jeûne.

Même coloration, même grossissement.

Une mitose de thymocytes ; nombreuses pycnoses ; fragments chromatiques libres.

FIG. 13. — Thymus de Lapin âgé.

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine. Même grossissement. Thymus en voie d'involution physiologique : bande de tissu fibreux, capillaires, cellules graisseuses, rareté des thymocytes.

FIG. 14. — Thymus d'Homme adulte.

Coloration : Hémalum de Mayer picro-ponceau. Même grossissement. Fragment de médullaire montrant la prolifération des capillaires sanguins et la densité réduite des thymocytes.

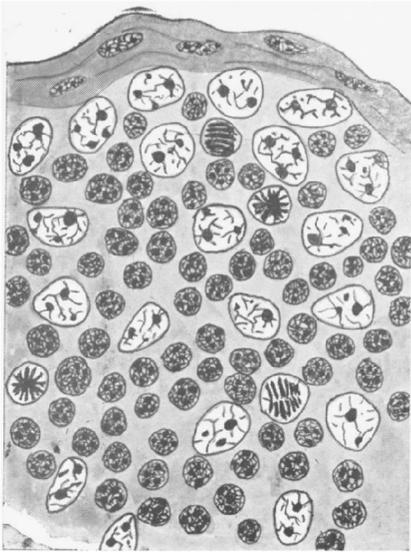


FIG. 11

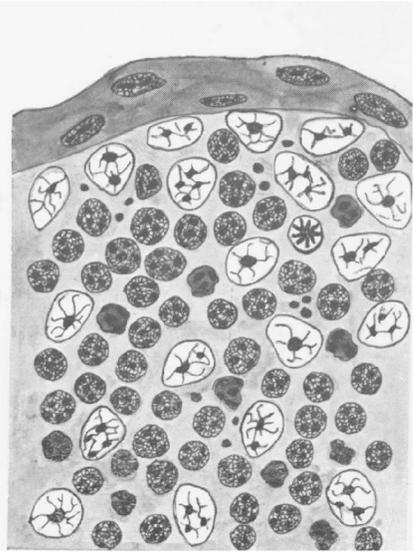


FIG. 12

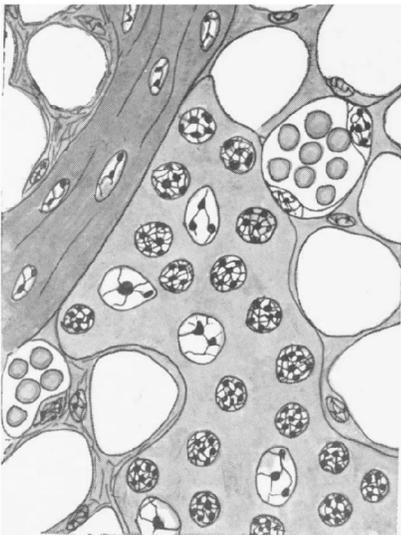


FIG. 13

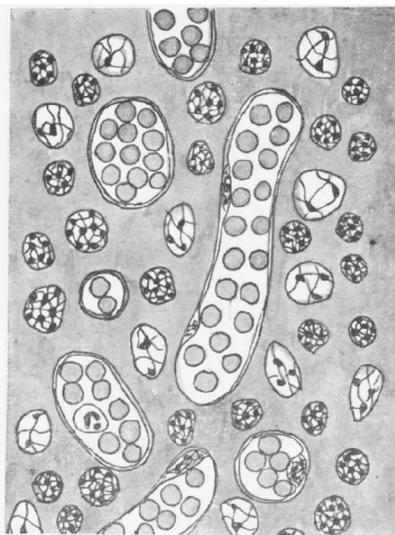


FIG. 14

PLANCHE VII

FIG. 15. -- Thymus de Chat nouveau né. Coloration : Dominici. Grossissement : 220 D. Corpucule de Hassall pluristratifié, isolé dans une cavité kystique.

FIG. 16. — Thymus de Cobaye jeune.

Coloration : Hémalum de Mayer-éosine. Grossissement : 550 D. cavité kystique limitée par un épithélium cubique, non cilié, dans la médullaire d'un lobule.

FIG. 17. — Thymus de Chat, âgé de 18 mois.

Coloration : Dominici, Grossissement : 35 D.

Dans la médullaire de lobules thymiques on observe des centres germinatifs présentant des vaisseaux à leur périphérie.

FIG. 18. — Thymus de Chien, âgé de 1 an.

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine. Grossissement : 180 D. Cavité kystique de forme tubuleuse, située dans la médullaire d'un lobule. Epithélium prismatique cilié. Vaisseaux volumineux au contact même de l'épithélium.

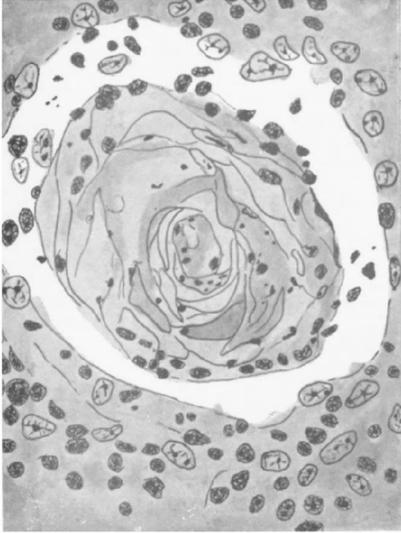


FIG. 15

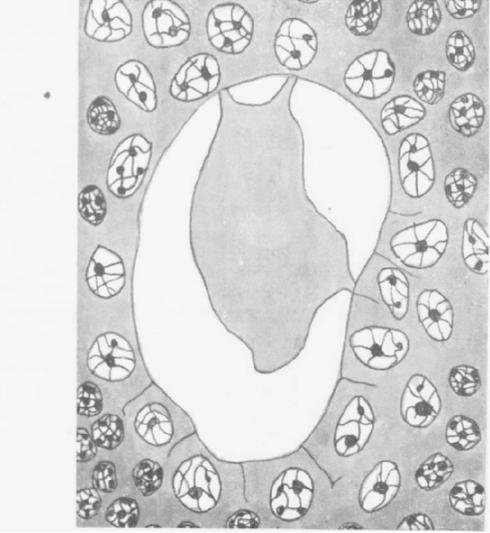


FIG. 16

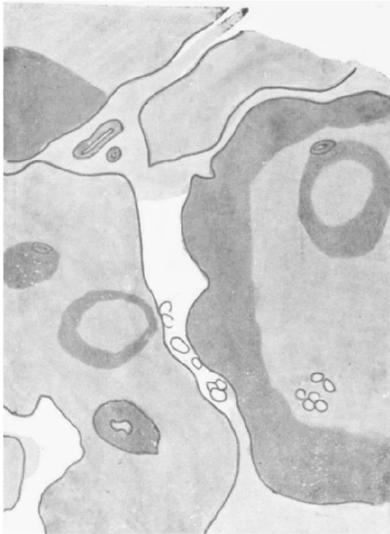


FIG. 17

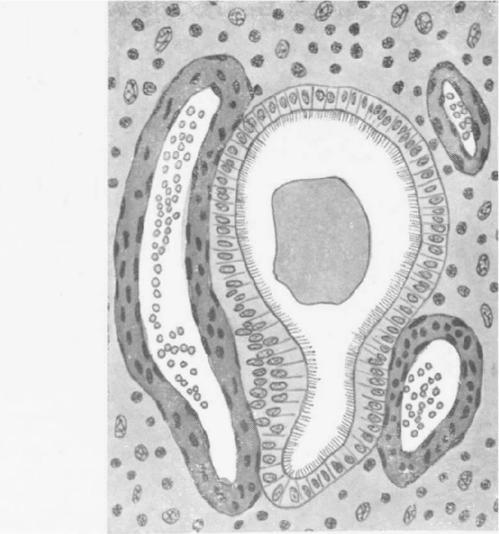


FIG. 18

OISEAUX



(PLANCHES I et II)

PLANCHE I

FIG. 1. — *Passer domesticus L.*

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine. Grossissement : 36 D. Grains thymiques sans ébauche de lobulation externe ou interne ; capsule mince ; corticale réduite ; nombreux placards épithéiaux apparaissant sous forme de taches claires dans la médullaire.

FIG. 2. — *Anas Boscas dom. L.*

Même coloration. Grossissement : 16 D. Grain thymique avec lobulation interne très nette. Remarquer la minceur de la corticale.

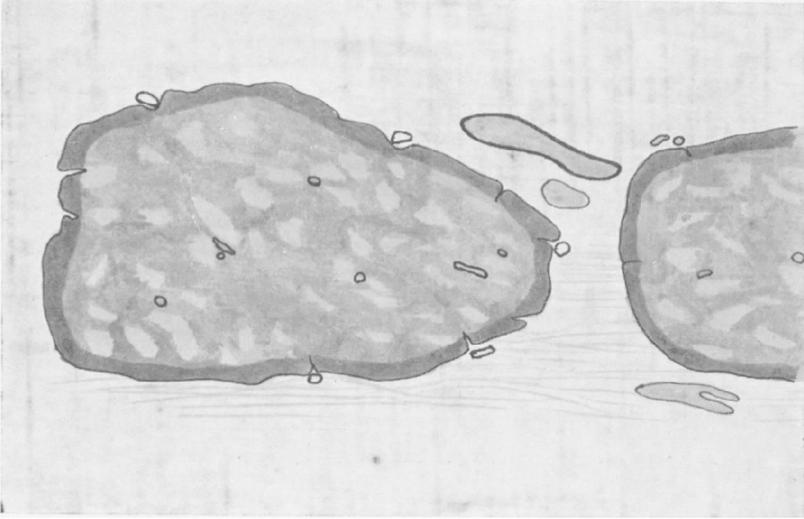


FIG. 1

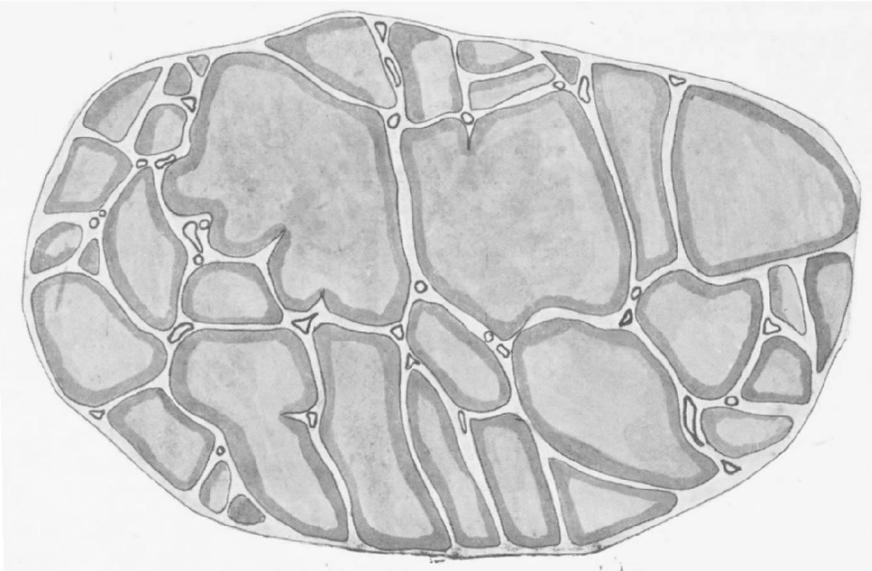


FIG. 2

PLANCHE II

FIG. 3. — *Anser anser dom. L.*

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine. Grossissement : 550 D.
Corpuscules de Hassall en relation directe avec le réticulum thymique.

FIG. 4. — *Gallus domesticus L.*

Même coloration. Même grossissement.

Placard épithélial au début de son invasion par les éosinophiles. En un point s'est constitué un petit kyste renfermant des débris nucléaires et un éosinophile.

FIG. 5 — *Anas boscas dom. L.*

Même coloration. Grossissement : 180 D.

Grand placard épithélial renfermant un corpuscule de Hassall, des pseudo-myoides globuleux et quelques noyaux en voie de dégénérescence isolée.

FIG. 6. — *Anas boscas dom. L.*

Même coloration. Grossissement : 550 D.

Kyste formé au dépens d'un placard épithélial envahi par des éosinophiles. Dans la lumière du kyste, on reconnaît des débris nucléaires, des noyaux pycnotiques, des pseudo-myoides globuleux et de nombreux éosinophiles.

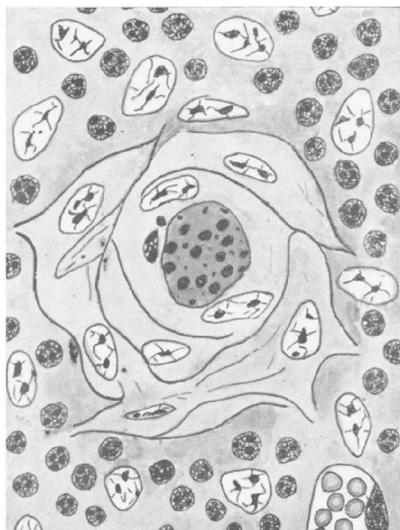


FIG. 3

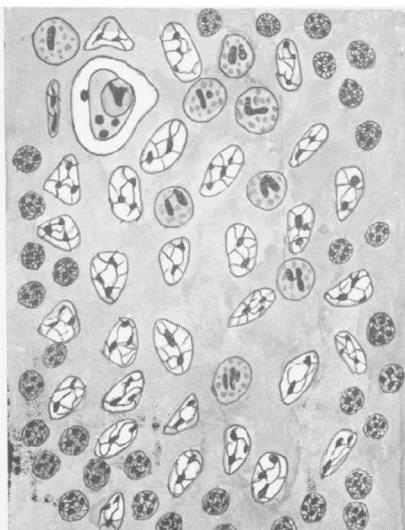


FIG. 4



FIG. 5

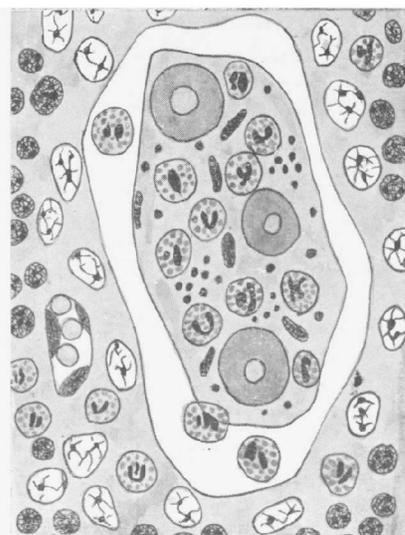


FIG. 6

POISSONS OSSEUX



(PLANCHES I à V)

PLANCHE I

FIG. 1. — Alevin de *Salmo Fario* L., deux jours après l'éclosion. Coupe transversale passant par le thymus (th.).

Coloration : carmin boracique. Grossissement : 30 D.

FIG. 2. — Alevin de *Salmo Fario* venant d'éclore. Coupe longitudinale passant par le thymus (th.).

Coloration : carmin boracique. Grossissement : 16 D.

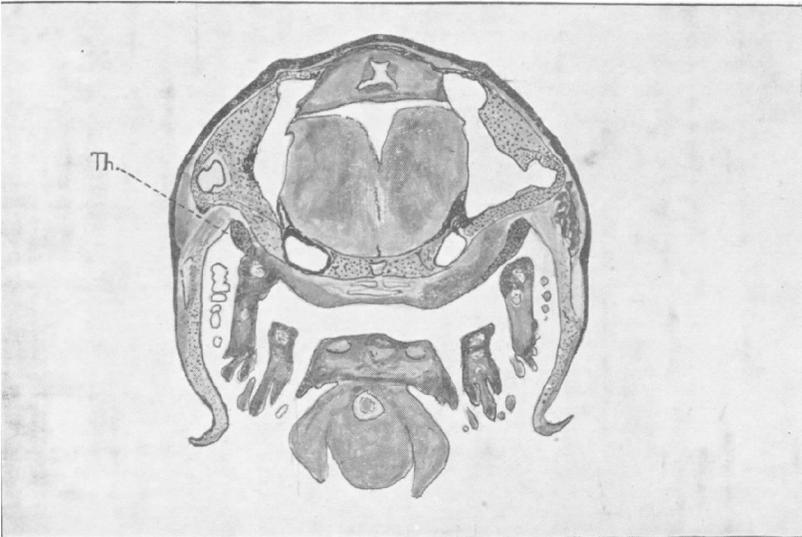


FIG. 1



FIG. 2

PLANCHE II

FIG. 3. — *Barbus terio* H.B. jeune.

Coupe transversale passant par le thymus (th.) et la 3^e fente branchiale.

Coloration : Hématoxyline de Masson-érythrosine orange G.

Grossissement : 40 D.

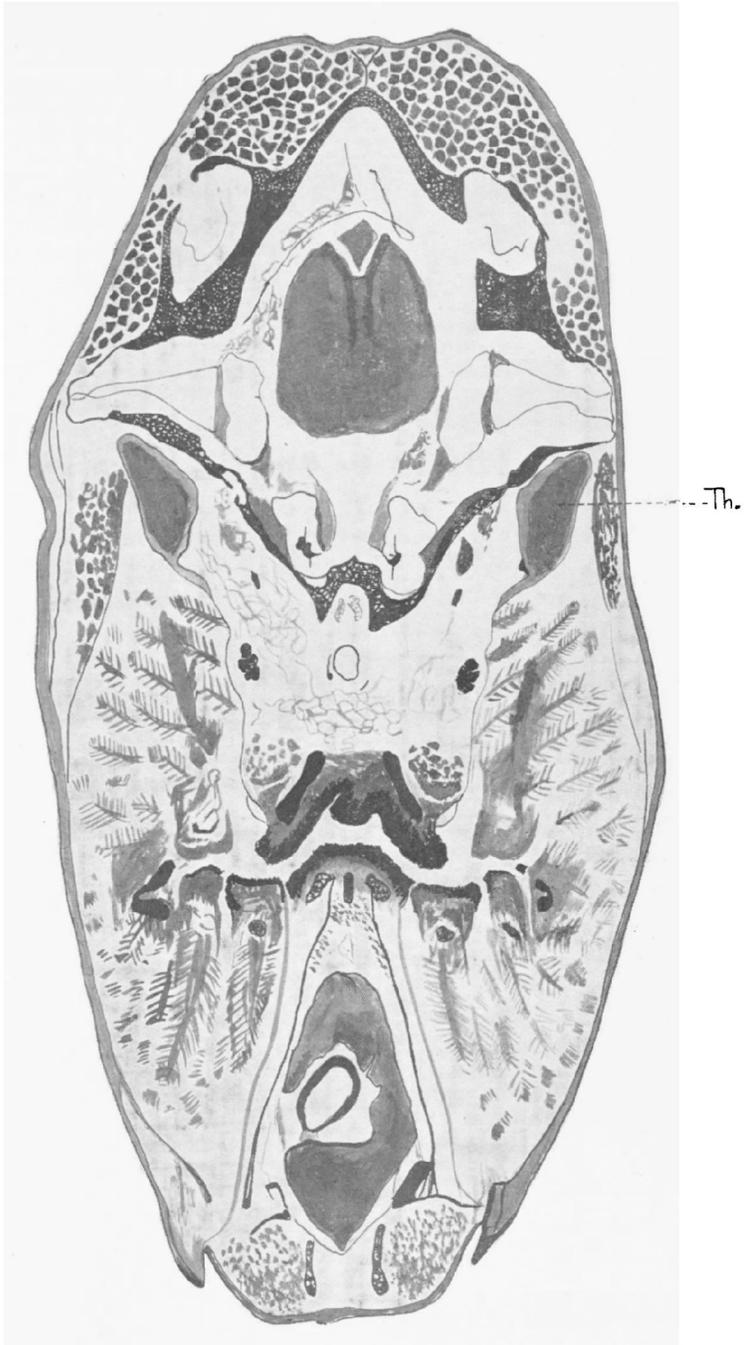


FIG. 3

PLANCHE III

FIG. 4. — *Ctenobrycon spirulus* C. et V.

Coupe transversale de la région supéro-interne de la cavité branchiale. Thymus à grand axe vertical.

Même coloration. Grossissement 30 D.

FIG. 5. — *Hemigranmus caudovittatus* Ahl.

Thymus à grand axe transversal. Corticale inféro-externe.

Même coloration, même grossissement.

FIG. 6. — *Moellinesia velifera* Reg.

Thymus triangulaire, à direction légèrement oblique par rapport à l'axe longitudinal du corps.

Même coloration. Même grossissement.

FIG. 7. — *Pterophyllum scalare* C. et V.

Thymus descendant le long du bord inférieur de la cavité branchiale. Nombreux kystes thymiques ; il n'est pas possible de distinguer une corticale et une médullaire.

Même coloration. Grossissement : 25 D.

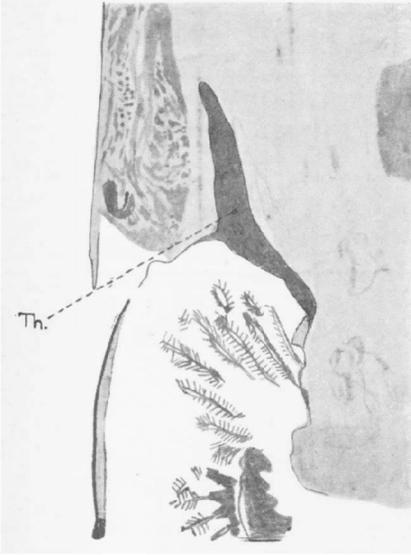


FIG. 4

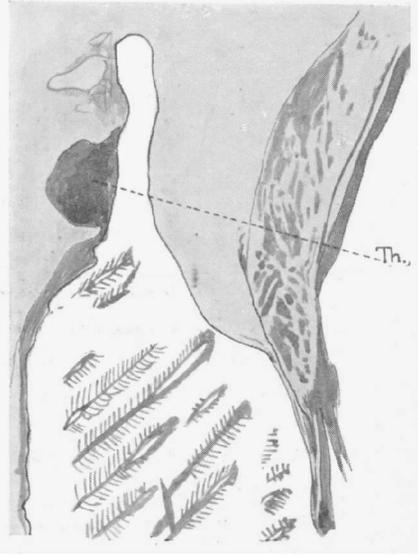


FIG. 5



FIG. 6

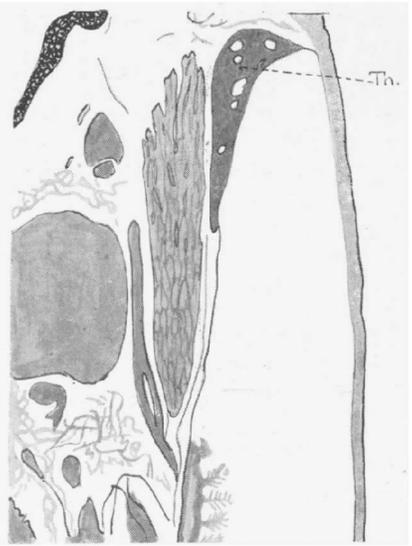


FIG. 7

PLANCHE IV

FIG. 8. — *Xiphophorus helleri* Heckel.

Le thymus est séparé du plafond de la cavité branchiale par une mince lame de tissu conjonctif.

Même coloration. Grossissement : 25 D.

FIG. 9. — *Lebistes réticulatus* Peters.

Thymus réduit, avec une tendance très nette à la lobulation externe, et séparé de l'épithélium branchial.

Même coloration. Même grossissement.

FIG. 10. — *Platyopocilus variatus* Blkr.

Le thymus est séparé de l'épithélium branchial externe par une large bande de tissu conjonctif.

Même coloration. Même grossissement.

FIG. 11. — *Macropodus opercularis* L.

Le thymus, en forme de fuseau à grand axe vertical, est situé à distance du plafond de la cavité branchiale.

Même coloration. Même grossissement.



FIG. 8



FIG. 9



FIG. 10



FIG. 11

PLANCHE V

FIG. 12. — *Salmo fario* L. Alevin éclos du jour.

Les thymocytes sont très denses dans la région externe du thymus et semblent avoir dissocié presque complètement l'épithélium branchial externe. Dans la région interne, les noyaux des cellules du réticulum thymique sont beaucoup plus apparents.

Coloration : carmin boracique. Grossissement : 250 D.

FIG. 13. — *Pterophyllum scalare* C. et V.

Nombreux kystes de faible dimension bordés par un épithélium cubique, non cilié.

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine. Grossissement : 150 D.

FIG. 14. - *Ctenobrycon spirulus* C. et V.

Très grand kyste revêtu d'un épithélium cubique ou aplati et renfermant de nombreux débris cellulaires.

Même coloration. Grossissement : 150 D.

FIG. 15. — *Macropodus opercularis* L.

Grosses cellules pseudo-myoïdes globuleuses à noyau hyalin dans la médullaire du thymus.

Même coloration. Grossissement : 220 D.

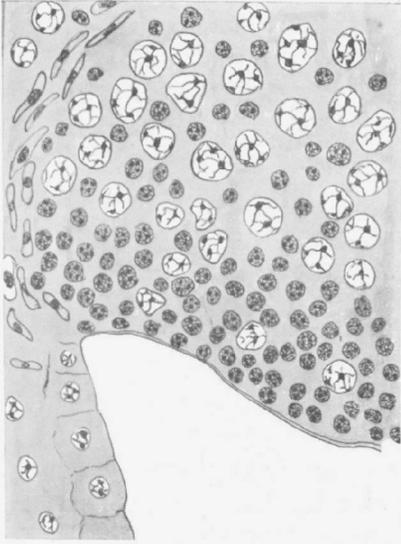


FIG. 12

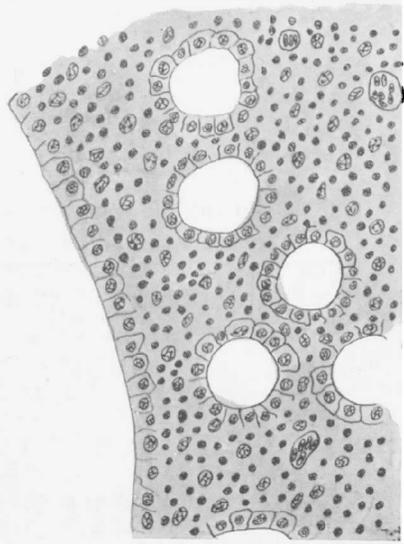


FIG. 13

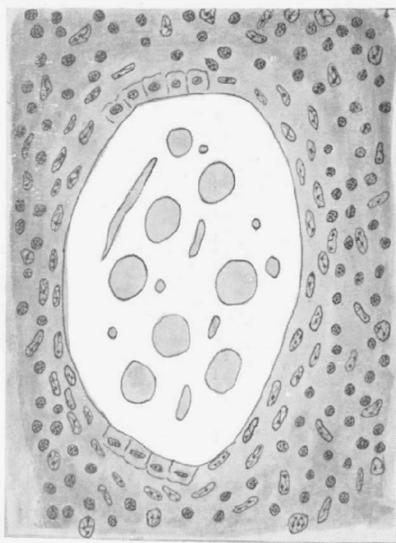


FIG. 14

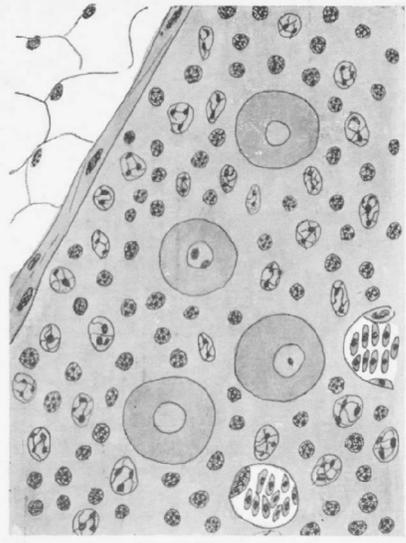


FIG. 15

HISTOPHYSIOLOGIE



(PLANCHES I à IV)

PLANCHE I

FIG. 1. — Thymus de Cobaye jeune scorbutique au 31^e jour de l'avitaminose. Début d'involution thymique avec de nombreux vaisseaux dilatés, criblant de trous la substance corticale des lobules.

Coloration : Hématoxyline-ferrique-éosine. Grossissement : 36 D.

FIG. 2. — Thymus de Rat jeune carencé en vitamine A, au 70^e jour de la carence. Involution thymique au début ; les deux substances, corticale et médullaire, deviennent difficilement distinctes dans chaque lobule.

Même coloration. Grossissement : 75 D.

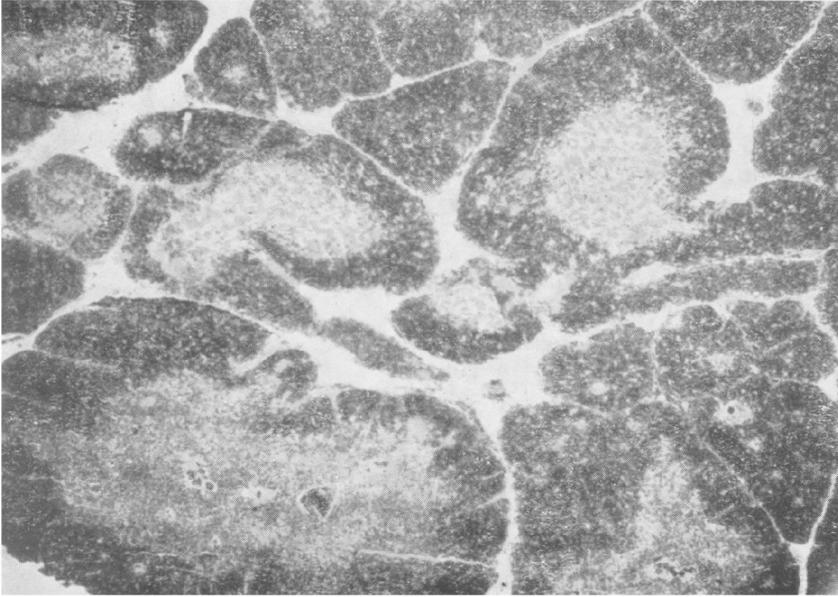


FIG. 1

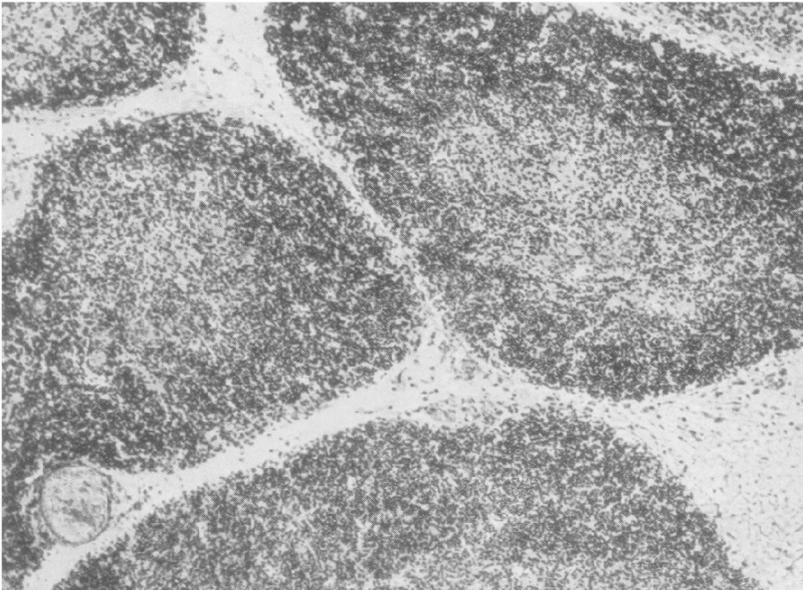


FIG. 2

PLANCHE II

FIG. 3. — Thymus de Lapin jeune thyroïdectomisé, trente jours après l'intervention. Involution avancée : lobules homogènes de dimensions réduites, séparés par de larges espaces de tissu graisseux.

Même coloration. Grossissement : 36 D.

FIG. 4. -- Thymus de Lapin jeune, traité pendant 20 jours par des injections de thyroxine (1/4 de milligramme par jour). L'organe est normal dans son aspect, sans aucun symptôme d'involution accélérée.

Même coloration. Même grossissement.

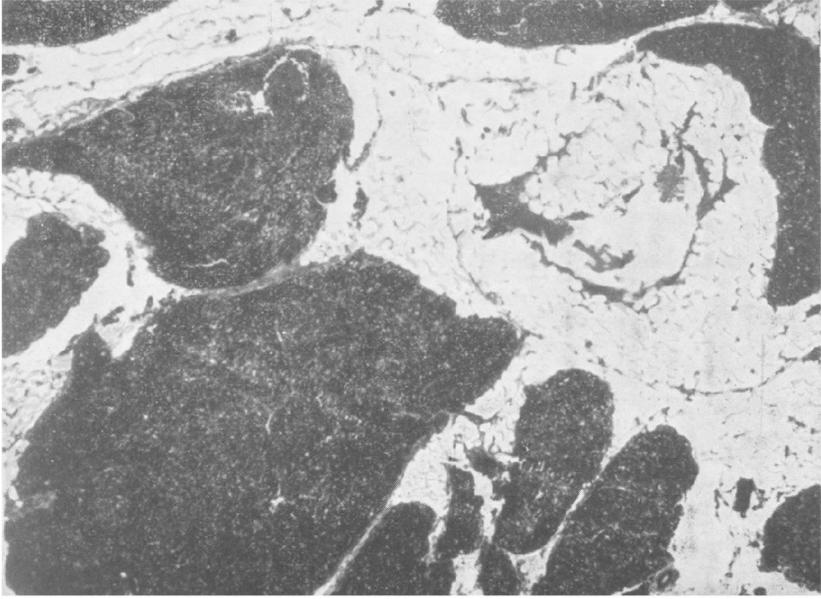


FIG. 3

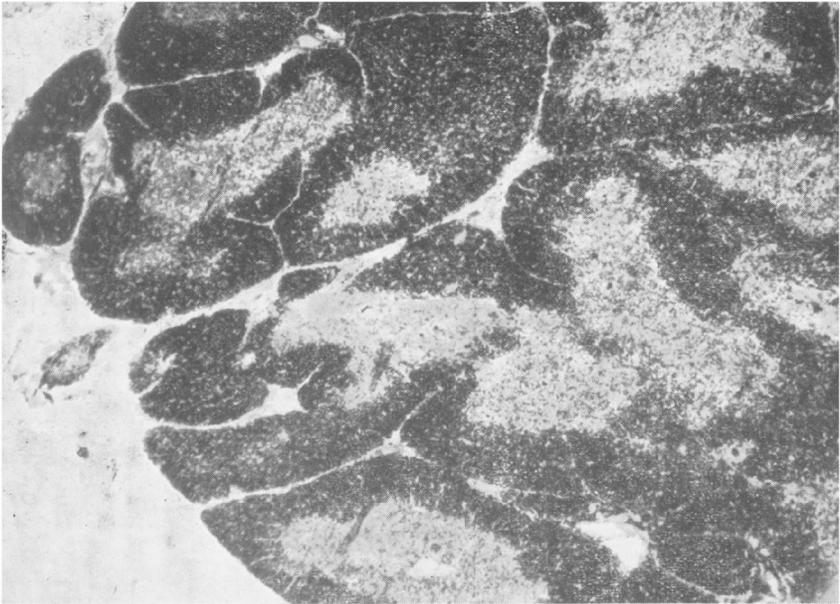


FIG. 4

PLANCHE III

FIG. 5. — Thymus de Lapin jeune, traité pendant 30 jours par des injections sous-cutanées d'adrénaline (1/2 milligramme par jour). Involution marquée de la glande, qui se trouve réduite à des lobules homogènes, de forme étroite et allongée, séparés par un tissu graisseux abondant.

Même coloration. Même grossissement.

FIG. 6. — Thymus de Rat adulte, 45 jours après surrénalectomie double. Régénération complète du thymus, qui présente l'aspect d'une glande jeune, antépubertaire.

Même coloration. Même grossissement.

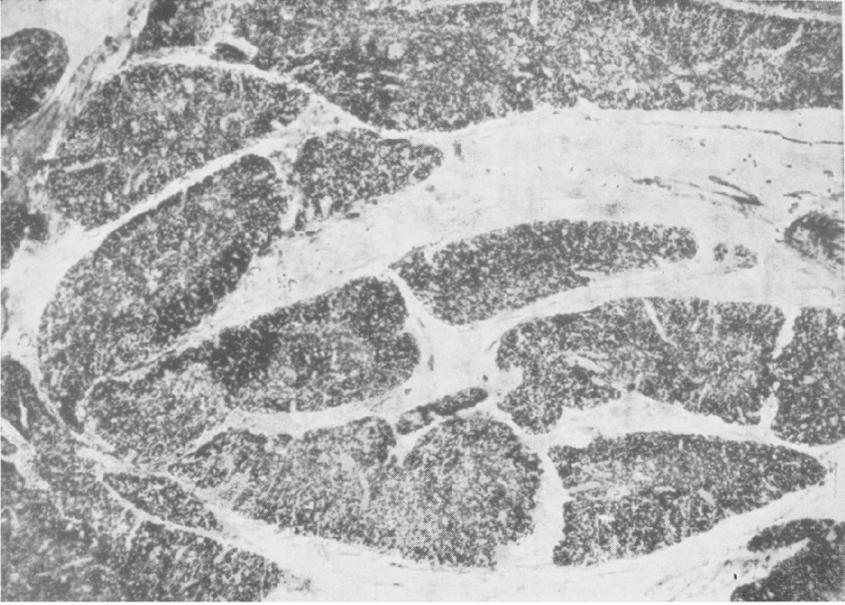


FIG. 5

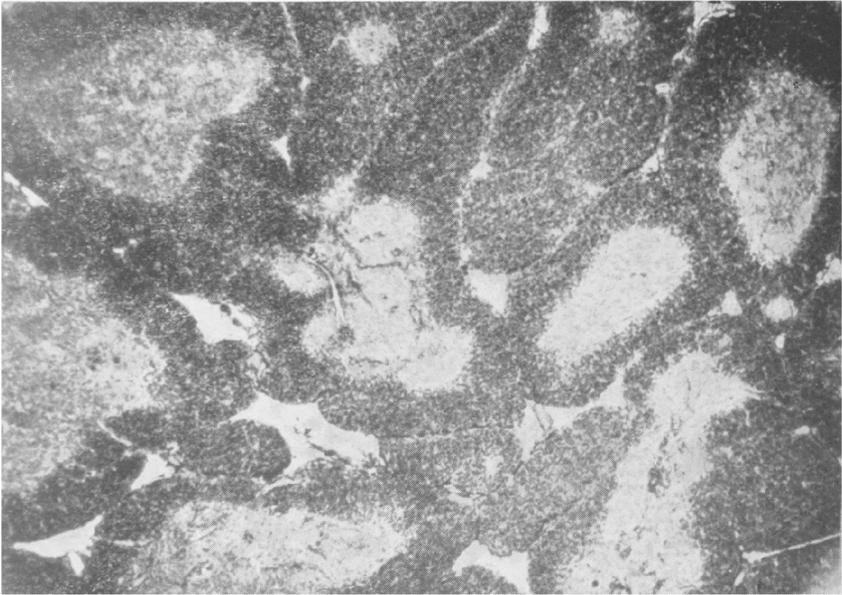


FIG. 6

PLANCHE IV

FIG. 7. — Thymus de Lapin pubère, traité depuis 4 mois par des injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse.

Le thymus est en plein développement histologique ; l'involution pubérale ne s'est pas produite.

Même coloration. Même grossissement.

FIG. 8. — Thymus de Rat jeune, thyroïdectomisé et soumis ensuite à des injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. La glande est profondément involuée. Le traitement hypophysaire n'a pas empêché l'involution qui suit habituellement la thyroïdectomie.

Même coloration. Même grossissement.

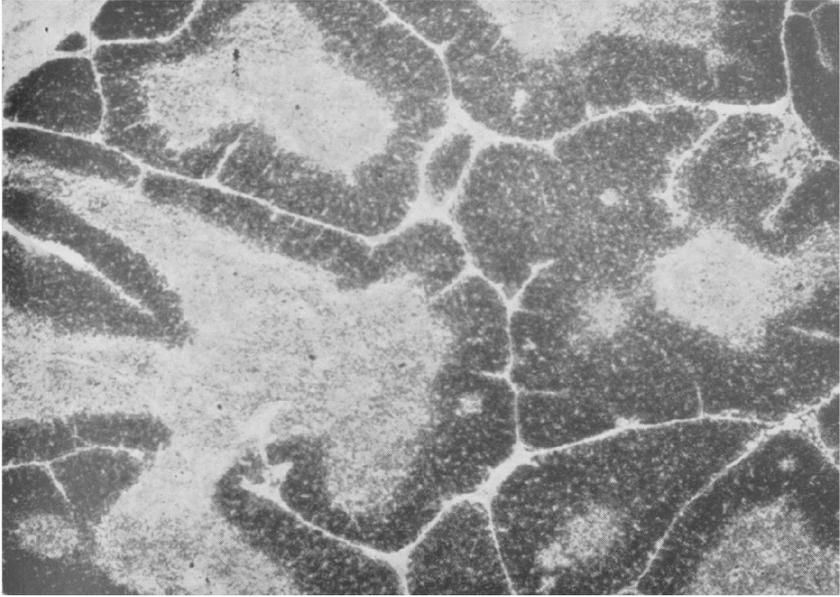


FIG. 7

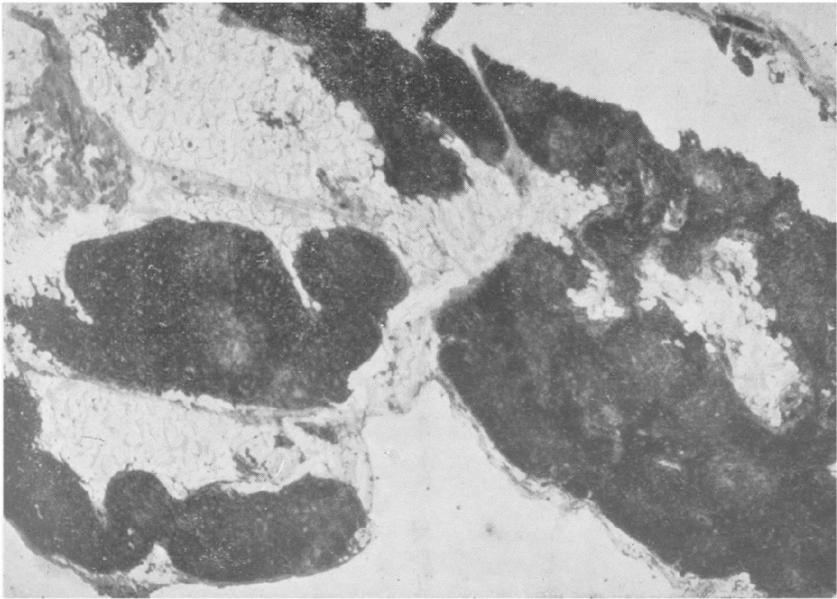


FIG. 8

BIBLIOGRAPHIE

I

GRANDS TRAITÉS, THÈSES, OUVRAGES D'ENSEMBLE

- BRACHET A. — Traité d'Embryologie des Vertébrés. — Masson, édit., Paris, 1922.
- DONALDSON H. — The Rat. — Memoirs of the Wistar Institute, N° 6, Philadelphie, 1915.
- FRIEDLEBEN. — Die Physiologie der Thymusdrüse. — Frankfurt am. Main, 1858.
- GHKA. — Etudes sur le Thymus. — Thèse de Paris (Médecine), 1901.
- HAMMAR J. A. — Fünfzig Jahre Thymusforschung. — Wiesbaden, 1910. — Die Menschen thymus, t. I et II. — Leipzig Akad. Verlagsges, 1926-1929.
- KLOSE et VOGT. — Klinik und biologie der thymusdruse. — Tübingen, 1910.
- LAGABRIELLE J. — Contribution à l'étude anatomique, histologique et embryologique du thymus chez les Téléostéens. — Thèse sc. nat. Bordeaux, 1938.
- LAUNOY L. — L'appareil thymo-thyroïdien. — Baillière, Paris, 1914.
- LEVIN S. — Etude de l'involution thymique par le jeûne. — Thèse Paris (Médecine), 1912.
- LUCIEN M., PARISOT J. et RICHARD G. — Traité d'endocrinologie : Les Parathyroïdes et le Thymus. — Doin, édit., Paris, 1927.
- MARINE D. — Thyroid, Parathyroids and Thymus. — In Spécial Cytology, Cowdry, New-York, 1928.
- ODINET J. — Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus. Leurs applications cliniques et thérapeutiques. — Thèse de Paris (Médecine), 1934.

- OLIVIER F. — Des rapports entre la morphologie du thymus et sa vascularisation artérielle. — Thèse de Sciences, Paris, 1923.
- SALKIND J. — Contributions histologiques à la Biologie Comparée du Thymus. — Arch. de Zool. expériment., 1915, t. 55, p. 81.
- VERDUN P. — Les dérivés branchiaux chez les Vertébrés Supérieurs. — Thèse de Toulouse (Médecine), 1898.
- WIEDERSHEIM R. — Comparative Anatomy of Vertebrates. Adapted by W. N. PARKER (2^me édition), 1897, p. 256.
- WORMS G. et KLOTZ H. P. — Le Thymus. Anatomie,, histologie, physiologie, clinique et thérapeutique. — Paris, 1935, Masson, édit.

II

MORPHOLOGIE COMPARÉE

(MAMMIFÈRES, OISEAUX, POISSONS OSSEUX)

- AFFANASSIEW. — Weitere Unters. über den Bau und die Entwicklung der Thymus. — Archiv. f. Mikr. Anat. 1877, t. XIV, p. 381.
- ARGAUD et PESQUE. — Rôle antixénique de la capsule du thymus. — C. R. Soc. Biol. 1930, t. 103, p. 749.
- CHOI M. H. — Experimental study about histogenesis of the amphibian thymus gland. — Fol. anat. Jap. 1931, 9, pp. 487 et 495.
- CORDIER et COULOUMA. — Les nerfs du thymus. — Ann. Anat. Path. 1933, 10, p. 1104.
- CIACCIO C. — Ricerche istologiche e citologiche sul timo degli Ucelli. — Anat. anz. 1905, t. 29, p. 597.
- CUENOT L. — Etudes sur le sang et les glandes lymphatiques dans la série animale. — Archiv. Zool. Expérimentale. 1889.
- DEANESLY R. — Structure and development of thymus in fish, with special reference to *Salmo fario*. — Quaterly journ. of microscop. science. 1927, t. 71, p. 113.
- Eperimental studies on the histology of the mammalian thymus. — Quart. J. mier. Sc. 1928, 72, p. 247.
- DUSTIN A. P. — Comment faut-il concevoir les fonctions du thymus ? — Arch. intern. Méd. expér. 1927, 3, p. 367.

- DUSTIN et GRÉGOIRE. — Contribution à l'étude de la mitose diminutive ou élassotique dans le thymus des Mammifères. — C. R. Soc. Biol. 1932, t. 108, p. 1159.
- Greffes de thymus de Mammifères aux différents stades de l'histogénèse. — Bull. Associat. des Anat. 1933, 32, p. 269.
- FISCHELIS Ph. — Beiträge zur Kenntnis der Entwicklungsgeschichte der gl. Thyroïdea und gl. thymus. — Arch. f. mikr. anat. (Bd. 25, 1885).
- GRÉGOIRE Ch. — Contribution expérimentale à l'étude du thymus des Mammifères. — Archiv. Internat. Méd. expér. 1932, 7, p. 513.
- Action des Rayons X sur le thymus au cours de l'histogénèse. — Bull. Associat. des Anat. 1932, N° 28, p. 328.
- HAMILTON B. — Zur Embryologie der Vogelthymus. II. Die Thymus entwicklung bei der Ente. — Anat. Anz. 1913, t. 54, p. 417.
- HAMMAR J. — Zur Kenntnis der Teleostier thymus. — Archiv. f. Mikr. Anat. 1908, t. 73, p. 1.
- HELGESSON C. — Zur Embryologie der Vogelthymus. I. Die Thymus entwicklung beim Sperling (*Passer domesticus*). — Anat. Anz. 1913, t. 53, p. 150.
- JOLLY et LIEURE. — Recherches sur la greffe du thymus. Phénomènes histologiques de la reconstitution du thymus greffé. — Archiv. d'Anat. microscop. 1932, N° 28, p. 159.
- JOLLY et DE TANNENBERG. — Centres germinatifs dans le thymus. — Archiv. anat. microscop. 1931, 27, p. 127.
- LEWIS T. — The avian thymus. — Journ. Physiologie, Londres, 1905.
- LEYDIG. — Untersuch. über Fische und Reptilien. — Anat. Histologische, Berlin, 1853.
- LIEURE et BONCIU. — Recherches sur l'histogénèse du Thymus. Reconstitution histologique du thymus greffé. — C. R. Soc. Biol. 1931, t. 106, p. 644.
- MAURER F. — Schilddrüsen und Thymus der Teleostiern. — Morpholog. Jahrb. 1886, t. II, p. 129.
- NUSBAUM J. et PRYMAK T. — Zur Entwicklungsgeschichte der lymphoiden Elemente der Thymus bei den Knochenfischen. — Anat. Anz. 1901, t. 19, p. 6.
- PARHON C. I. et CAHANE T. — Quelques observations sur la structure du thymus chez les Oiseaux et sur ses variations dans certains états physiologiques ou pathologiques. — Bull. sec. endocrin. Soc. Roumaine Neurol., déc. 1937, p. 266.

- PENSA A. — Osservazioni sulla struttura del timo. — *Anat. Anz.* 1905, t. 27, p. 529.
- PRYMAK T. — Beiträge zur Kenntnis des feinern Baues und der involution der Thymusdrüse bei den Teleostiern. — *Anat. Anz.* 1902, t. 21, p. 164.
- ROMIEU et MERLAND. — Sur la reconstitution histologique du thymus greffé. — *C. R. Soc. Biologie*, 1933, t. 112, p. 1689.
- SODERLUND und BACKMANN. — Studies über die Thymus involution. Die Alterinvolution bei Kaninehen. — *Arch. f. Mikr. Anat.* Bd. 73, 1909.
- SYMINGTON J. — The Thymus gland in the Masurpiala. — *Journ. Anat. a. Physiol.* 1898, t. 32, p. 273.
- TERNI T. — Les cellules myoïdes du thymus des Sauropsidés et leur innervation. — *C. R. Associat. Anat.* 1928, XXIII^{me} Réunion, p. 448.
- WATNEY H. — The minute anatomy of the thymus. — *Physiol. trans. R. Soc. London.* 1884, vol. 173, p. 1063.
- WEISSENBERG R. — Ueber die quergestreiften Zellen der Thymus. — *Arch. f. Mikr. Anat.* 1907.
- WINIWARTER H. (DE). — Recherches sur l'évolution des dérivés branchiaux et l'histogénèse du thymus. — *Arch. Biol.* 1933, t. 44, p. 741.
- ZOTTERMANN. — Die Schweinethymus als eine Thymus ecto-endodermales. — *Anat. anz.* 1911.
- ZUCKERKANDL E. — Die Entwicklung der Schilddrüse und der Thymus bei der Ratte. — *Anat. Hefte.* 1903, t. 21, pp. 3-28.

III

INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE ET DES EXTRAITS DE THYMUS

- AMATO N. — Ricerce sulla fisiopatologia del timo. — *Lo Spérimentale*, 1927.
- DUSTIN A. P. — Influence d'une alimentation riche en nucléines sur la régénération du thymus de la grenouille. — *C. R. Soc. Biologie*, 1919, t. 82, p. 1068.

- Thymocytes et lymphocytes. — Revue Franç. d'Endocrinologie, 1923, t. 1, p. 332.
- HAMMAR J. A. — Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. — Anat. Anz. 1905, t. 27, pp. 23 et 41.
- HART C. — *Thymusstudien*. — I. Über das Auftreten von Fett in der thymus. Die Pathologische involution der Thymus. — Virch. Archiv. 1912, t. 207.
- JOLLY J. et LEVIN S. — Sur les modifications histologiques du thymus à la suite du jeûne. — C. R. Soc. Biologie, 1911, t. 71, p. 374.
- Evolution des corps de Hassall dans le thymus de l'animal jeûneur. — C. R. Soc. Biologie. 1912, t. 72, p. 642.
- JONSON A. — Studien über die Thymus involution. Die akzidentelle Involution bei Hunger. — Archiv. f. mikr. Anat. 1909, t. 73, p. 390.
- KALLMARK F. — Zur Kenntnis des Verhaltens der weissen Blutkörperchen bei der inanition. — Fol. Haematol. 1911, t. II.
- STEFKO. — Les modifications des glandes à sécrétion interne à la suite d'une alimentation insuffisante chez l'homme. — Rev. Franç. d'Endocrinologie. 1928, t. 6, p. 103.
- VER EECKE. — Structure et modifications fonctionnelles du thymus de la grenouille. — Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique, 1894.
- WADA K. — The influence of the constituents of thymus gland cells parentally introduced into a living organism on its thymus gland and others organs. — Jap. med. World, 1927, p. 66.

IV

ACTION DES HYPERVITAMINOSES ET DES CARENCES EN VITAMINES

- ANDREWS V. L. — Infantile beriberi. — Philip. Journ. Sc. 1912, 7, B, p. 67.
- CARIDROIT F. — Effets de la thymectomie sur des Rats alimentés au riz poli. — C. R. Soc. Biol 1924, t. 90, p. 1330.
- CASTEL (DU) J. — Le thymus rachitique. — C. R. Soc. Biologie, Paris, 1908, t. 65, p. 725.
- CRAMER, DREW et MOTTRAM. — On the function of the lymphocyte and of lymphoid tissue in nutrition, — Lancet, 1921, t. II,

- EMMETT A. D. et ALLEN F. P. — Nutritional studies on the growth of frog larvae (*Rana pipiens*). — *Journ. Biol. Chem.* 1919, t. 38, p. 325.
- Pathogenesis due to vitamin deficiency in the rat. — *J. Biol. Chem.* 1920, p. 41, *Proceed.* LIII.
- FINDLAY G. M. — An experimental study of avian beriberi. — *Journ. Path. Bact.* 1921, t. 24, p. 175.
- The blood and blood vessels in guinea-pig scurvy. — *Journ. Path. Bact.* 1921, t. 24, p. 446.
- FUNK et DOUGLAS. — Studies on beriberi. VIII. The relationship of beriberi to glands of internal secretion. — *Journ. Physiol.* 1914, t. 47, p. 475.
- GHEDOSZ B. — Influence de la vitamine E sur l'aspect histologique des glandes endocrines. — *C. R. Société de Biologie*, 1938, t. 129, p. 342.
- La vitamine B₂ et les glandes endocrines. — *C. R. Société de Biologie*, 1938, t. 129, p. 335.
- GIOIA (C. di). — Comportamento del timo nell'avitaminosi sperimentale. — *Ann. di chir. e med. exper.* 1925, t. 15.
- GLICK D. et BISKIND G. R. — The concentration of vitamin C in the thymus in relation to its histological changes at different stages of development and regression. — *Journ. biol. chem.* 1936, 114, p. 1.
- HAMMAR J. A. — Vitaminforschung und Thymus fragen. — *Ztschr. Vitaminforsch.* 1937, t. 6, p. 162.
- Ueber die Lokalisation des C Vitaminus im Gewebe der Thymus und der Lymphknoten. — *Zeitz. mikr. anat. Forsch.* 1938, t. 48, p. 23.
- HART C. — Thymus und Rachitis. — *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1914, t. 51.
- HESS A. F. et SMITH P. E. — Excessive ultra-violet irradiation ; effect on the nutrition and the endocrine glands of rats. — *Am. J. Dis. Child.* 1931, 41, p. 775.
- HIROTA O. — Beziehungen Zwischen Thymus und Vitaminen. — *Folia. Endocrin. Jap.* 20 sept., 20 oct., 20 nov. 1937.
- Histologische Veränderungen der Thymus bei A, B, C und D Avitaminose. — *Folia. Endocrin. Jap.* janv. 1938, p. 69.
- ITOH M. — Ueber die Veränderungen der Hartgewebe und innersekretorischen Drüsen durch wiederholte Ueberdosierung von Vitamin D. — *Trans. jap. Path. Soc.* 1938, t. 28, p. 493.

- JACKSON C. M. et CARLETON R. — Organ weights in albino rats with experimental rickets. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 1922, t. 20, p. 181.
- JOLLY J. — Action des rayons ultra-violetes sur les organes lymphoïdes. — *C. R. Soc. Biologie, Paris*, 1925, t. 93, p. 999.
- KAUFMANN L. — Sur les modifications qui se produisent dans l'organisme des oiseaux nourris de graines privées de vitamines. — *Mémoires de l'Institut Polonais d'Economie Rurale de Pulawy*, t. 2, pp. 188-213.
- KLOSE H. — Thymusdrüse und Rachitis. — *Zentralbl. f. allg. Path. u. path Anat.* 1914, t. 25.
- KORENCHEWSKY V. — Glands of internal secretion in experimental avian beriberi. — *Journ. Path. Bact.* 1923, t. 26, p. 382.
- LOMBA J. L. — Prolongation de la survie dans le scorbut chez les Cobayes thymectomisés. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, p. 370.
- Modifications pondérales des organes du pigeon au cours de l'avitaminose B. — *C. R. Académie des Sciences*, 1923, t. 176, p. 1417.
- Etudes expérimentales et critiques sur l'avitaminose. — Thèse Sciences Naturelles, Paris 1923.
- Modifications pondérales des organes chez le Cobaye au cours de l'avitaminose C. — *C. R. Acad. Sciences*, 1923, t. 178, p. 1752.
- Mc. CARRISON R. — Involution of the thymus in birds. — *Indian J. Med. Research.* 1919, t. 6, p. 557.
- The pathogenesis of deficiency diseases — *Ind. J. Medic. Research.* 1919, t. 6, p. 275 ; *British. Med. Journ.* 1919, I, p. 177.
- The pathogenesis of deficiency diseases. V. Histopathology. — *Indian J. Med. Research.* 1919, t. 7, p. 269.
- Mc. COLLUM E. V. et DAVIS M. — Nutrition with purified food substances. — *Journ. Biol. Chem.* 1915, t. 20, p. 641.
- MIURA M. — Pathologisch-anatomischer Befund an den Leichen von Säuglingen mit der sog. Kakkee Dyspne. — *Virchow's Archiv.* 1899, 155, p. 316.
- MIZUNO M. et HIROTA O. — Ueber den Einfluss der Thymusdrüse auf den Gaswechsel. — *Folia. endocr. Jap.* févr. 1938, p. 75.
- NISHIMURA et TANAKA. — Ueber die Veränderung der innersekretorischen Organen bei den Hypervitaminösen Ratten. — *Folia Endocr. Jap.* 20 août 1929, p. 39.

- NITZESCO et BRATIANO — Les effets de fortes doses de vitamine D sur la structure histologique des glandes à sécrétion interne. — C. R. Soc. Biol. 1936, t. 121, p. 1533.
- PORTIER P. — Essai sur la nature des vitamines et leur mode d'action. — Bull. Soc. Sc. Hyg. Alim. 1920, t. 8, pp. 521 et 603.
- RANDOIN (M^{me} L.) et LOMBA J. L. — Contribution à l'étude de l'avitaminose B chez le pigeon. — C. R. Acad. Sciences, 1923, t. 176, p. 1249.
- Etude sur le scorbut produit par un régime complet biochimiquement équilibré et uniquement dépourvu de facteur C. — C. R. Acad. Sciences, 1923, t. 176, p. 1973.
- RANDOIN (M^{me} L.) et SIMONNET H. — Les données et les inconnues du problème alimentaire. — Tome II. La question des vitamines. — Les Presses Universitaires de France, Paris, 1927.
- RENTON et ROBERTSON. — Thymusectomy and its relationship to rickets. — Journ. of Path. and Bactériol. 1916, t. 21.
- SATO S. — Influence of overdosage of hepatoflavine (vitamin B₂) on physical development and on thymus, suprarenal, and other endocrine organs. — Tr. Soc. Path. Jap. (1938, t. 28, p. 500).
- SCHIEER K. — Hormone und Vitamine (I, II, et III). — Jahrb. f. Kinderheilk. 1925, t. 58 et 59.
- SHERMAN H. C. et PAPPENHEIMER A. M. — A diet producing rickets in white rats and its prevention by the addition of an organic salt. — Journ. Exp. Med. 1921, t. 34, p. 189.
- SIMONNET H. — Le facteur lipo-soluble A, la croissance et la reproduction. — Thèse Sciences Naturelles, Paris, 1925.
- Etude comparative des effets de la carence en facteur lipo-soluble A et des effets de la sous-alimentation totale sur le développement de l'organisme. — Bull. Soc. Sc. Hygiène Aliment. 1925, t. 13, p. 419-443.
- SPENCE A. W. — The effects of vitamin deficiency on the structure of the thyroid and thymus gland. — Brit. J. Experim. Path. 1932, p. 157.
- STOLTENBERG L. — Condition of endocrine organs in rickets and spasmodophilia. — Norsk mag. f. laevdensk. 1929, 90, p. 729 ; extrait in J.A.M.A. t. 93, p. 1036.
- SCHACHER, BROWNE et SELYE — Effects of various sterols on thymus in adrenalectomized rat (in relation to alarm reaction). — Proc. Soc. Exp. Biol, a Med. 1937, t. 36, p. 488-491.

- SURE B., THACHTER H. et WALKER D. — Avitaminosis. Pathologic changes in nursing and in weaned albino rat suffering from vitamin B deficiency. — *Archiv. Pathol.* 1931, t. II, p. 413.
- SURE B. — Influence of avitaminosis on weights of endocrine glands. — *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 575.
- THATCHNER H. S., SURE B. and WALKER D. — Avitaminosis ; pathologic changes in albino rat suffering from vitamin G deficiency. — *Archiv. Path.* 1931, t. II, p. 425.
- WILLIAMS et CROWELL. — The Thymus gland in beriberi. — *Philipp. Journ. Sc.* 1915, 10, B., p. 121.
- WOLBACH S. B. et HOWE P. R. — Tissue changes following deprivation of fat soluble A vitamin. — *J. Exp. Med.* 1925, t. 42, p. 753.

V

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

- ADLER L. — Thymus und Adrenal system. — *Virchow's. Archiv. f. pathol. anat. u. Physiol.* 1913, t. 214, p. 91.
- BARONI. — Influence des substances vagotropes et sympathicotropes sur les cultures de tissus embryonnaires et néoplasiques. — *C. R. Soc. Biol.* 1929, t. 101, p. 885.
- GOLDNER. — Action de l'adrénaline sur le thymus. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1923, t. 88, p. 545.
- FLORENTIN, FONTAINE et HENNEQUIN. — Modifications du thymus et des organes lymphoïdes consécutives à la gangliectomie cervicale supérieure chez le Lapin. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. 123, p. 424.
- LEBLOND C. P. — Le Syndrome non spécifique (Réaction d'alarme de Selye). — *Annales d'Endocrinologie*, 1939, t. I, N° 2, p. 179.
- KUROKAWA et TSUNODA. — Experimentelle Studien über die Veränderungen der endokrinen organe bei sympathiko-oder vagotonischen Zustände. — *Trans. jap. path. Soc.* 1930, 20, p. 246.
- PIGHINI G. — Studi sul timo : II. Glandole endocrine e sangue nei polli iniettati con adrenalina e con colina. — *Riv. Sper. di Fren.* 1921, t. 45, fasc. 1-2.
- Alterazioni del timo nella vagotomie unilaterale nei polli. — *Patologica.* 192, t. 16.

- SELYE H. — Studies on adaptation. — *Endocrinology*. 1937, t. 21, p. 169.
- TERNI et MURATORI. — Sulla innervazione del timo e del corpo ultimobranchiale dopo estirparzione del ganglio nodoso del vago. — *Mon. Zool. ital.* ; Supplé. 43, 1933, p. 85.

VI

PHYSIOLOGIE. ACTIONS DES GLANDES ENDOCRINES
SUR LE THYMUS (GÉNÉRALITÉS)
ETUDES TRAITANT DE L'ACTION DE PLUSIEURS GLANDES

- CASTEGNA P. — Relations entre le pancréas, le thymus et l'appareil génital femelle ; étude expérimentale. — *Rassegna d'ost. e ginec.* 1935, t. 44, p. 579 et 626.
- CHIODI H. — Action de la thyroïdectomie et de la surrénalectomie sur le thymus du Rat blanc castré. — *Rev. Soc. Argent. de Biol.* 1938, t. 14, p. 322.
- COMSIA J. — Conséquences de la thymectomie chez le Cobaye mâle. — *C. R. Soc. Biol.* 1938, t. 127, p. 903.
- DOWNES et EDDY. — Effect of subcutaneous injections of thymus substance in young rabbits. — *Endocrinology*, 1920, t. 4, p. 420.
- EINHORN N. H. — The biological effects of thymus implantation in thymectomized rats. — *Endocrinology*, 1938, t. 22, p. 435.
- EINHORN et ROWNTREE. — The biological effects of thymectomy. — *Endocrinology*, 1937, t. 21, p. 659.
- HOSKINS E. R. — The growth of the body and organs of the albino rat as affected by feeding various ductless glands (thyroid, thymus, hypophysis, and pineal). — *J. Exp. Zool* 1916, t. 21, p. 295.
- LEVIE, UYLERT et DINGEMANSE. — Influence of growth promoting and sex hormones and diethylstilboestrol on thymus weight. Effects of thymus extract upon growth. — *Act. Brev. Neerl. Physiol. Pharmacol.* 1939, t. 9, p. 50.
- LOW F. N. — Negative effects of endocrine extracts on the thymus in the white rat. — *Endocrinology*, 1938, t. 22, p. 443.
- MENDELEEFF P. — Les tréphones et les hormones de tissus embryonnaires. — *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXIII, p. 1219.

- MORGAN A. H. et GRIERSON. — The effect of thymectomy on young fowls. — *Anat. Rec.* 1930, t. 47, p. 101.
- OHNISHI Y. — Ueber den Einfluss der endokrinen Drüsen auf die Entwicklung der Hühnerembryonen. III. Ueber den Einfluss der Keimdrüsen. *Folia Endocrin. Japon.* 20 Sept. 1931, p. 59.
- PATON D. N. and GOODALL A. — Contribution to the physiology of the thymus. — *Journ. of Physiol.* 1904, t. 31, p. 49.
- POUSSEP. — De l'action de la thymectomie sur l'organisme en général et les glandes à sécrétion interne, en particulier l'épiphyse et l'hypophyse. — *Folia neuro-pathol. Esthonia.* 1924, t. II, f. I.
- ROWNTREE L. G. — The thymus. — *J. of the Americ. Med. Associat.* 1935, vol. 105, p. 592-595.
- SCHULTZE H. — Expe. Unters. üb. Beziehungen des Thymus zum endokrinen und lymphatischen System. — *Virchov. Arch.* 1933, 291, p. 451.
- SHAY, GERSHON-COHEN, FELS, WERAUZE et MERAUZE. — The thymus ; studies of some changes in the gonads and pituitary following its destruction by roentgen irradiation. — *J. of the Am. Med. Associat.* 1939, t. 112, p. 290.
- SOLI U. — Contribution à la connaissance de la fonction du thymus chez le Poulet et chez quelques mammifères. — *Archiv. Ital. de Biol.* 1909, vol. 52, p. 353.

VII

ACTION DE LA GLANDE THYROÏDE

- ABDERHALDEN E. — Ueber das Wesen der Wirkung der Verfütterung von Thymusgewebe auf Wechstum und Entwicklung von Froschlärven. — *Arch. f. ges. Physiol.* 1926, t. 211, p. 324.
- ANDREASEN E. — Thymus interaction with thyroid ; further studies. — *Acta path. et microbol. Scandinav.* 1938, t. 15, p. 259.
- BASCH K. — Beziehung d. Thymus zur Schilddrüse. — *Z. F. exp. Path. u. therap.* 1915, t. 12, p. 180.
- BAVER R. — Zur Histologie des Basedowthymus. — *Beitr. Z. Klin. Chir.* 1912, t. 82.

- BIRCHER E. — Zur experimentallen Erzeugung des Morbus Basedowii.
— Zentr. f. Chir. 1912, t. 39, N° 5.
- BLUMREICH et JACOBY M. — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus. — Archiv. f. d. gesammte Physiol. 1896, Vol. 64, p. I.
- BOCCIO C. — Stato istologico del timo dopo la tiroidectomia, paratiroidectomia e tiroparatiroidectomia. — *Pediatria*, 1911, t. 19, série 2, p. 680.
- CADEAC et GUINARD. — Action de la thyroïdectomie sur le thymus. — C. R. Soc. Biologie, 1894.
- CALVIN D. B. — Effect of thyroid and thyroidectomy on thymus size in new born rat. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1936, t. 34, p. 724.
- CAPELLE. — Ueber die Beziehungen der thymus zum Morbus Basedow. — Beitr. z. Klin. Chir. 1908, t. 58, p. 353.
- CHOUKE, WHITEHEAD et PARKER. — Is there a closed lymphatic system connecting the thyroid and thymus glands. — Sur. gyn. a. Obst. 1932, 54, p. 865.
- COURRIER. — Action sur le thymus de l'ingestion de glande thyroïde. — C. R. Soc. Biol. 1921, t. 84, p. 226.
- Action de l'ingestion de corps thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. — Rev. Franç. d'Endocrin. 1928, 6, p. 10.
- CRISAN C. — Die Entwicklung des thyreo-parathyreo-thymischen Systems der weissen Maus. — Zeit. Anat. 1935, t. 104, p. 327.
- CROTTI. — Thyroid and Thymus. — Lea and Febiger, 1918, Philadelphie et New-York.
- CRUICKSHANK M. M. — Significance of thyro-thymic lymph system. — Indian. Med. Gaz. 1934, t. 69, p. 334.
- DUSTIN A. P. — Thymus et thyroïde. — Bull. Soc. Roy. Scienc. méd. et nat. de Bruxelles. 1914, p. 126.
- DUSTIN A. P. et ZUNG E. — A propos des corrélations fonctionnelles entre le thymus et le corps thyroïde. — J. Physiol. et path. gén. 1917-1918, t. 17, p. 905.
- ERDHEIM J. — Ueber Schilddrüsenaplasie. — Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 1904, t. 35, p. 366.
- GLEY. — Thyroïde et thymus. — C. R. Soc. Biologie, 1909, 19 juin, p. 1017.

- GUDERNATSCH J. F. — Feeding experiments on tadpoles : II) A further contribution to the knowledge of organs with internal secretion. — *Americ. J. Anat.* 1914, t. 15, p. 431.
- GROEBBELS. — Die Beziehungen Zwischen unzureichender Ernharung und Thymuswirkung bei Larven von *Rana temporaria*. — *Zeitsch. f. Biol.* 1922, N° 77, p. 249.
- HAMMET F. S. — Studies of the thyroïd apparatus XIV. The effects of thyro-parathyroïdectomy and parathyroïdectomy at 100 days of age on the growth of the glands of internal secretion of male and female albino rats. — *Americ. J. Anat.* 1923-1924, t. 32, p. 53.
- Studies on the thyroïd apparatus. XXXVII. The role of the thyroïd apparatus in the growth of the thymus. — *Endocrinology*, 1926, t. 10, p. 369.
- HANKE et WIDMANN. — Hyperthymisation et hyperthyréose expérimentales. — *Deuts. Zeits. f. Chir.* 5 nov. 1934, p. 772.
- HAUSHALTER et JEANDELIZE. — Retard de développement et état crétinoïde à la suite de la thyroïdectomie. — *C. R. Soc. Biologie*, 1902, t. 54, pp. 597 et 600.
- HOFMEISTER F. — Zur physiologie der Schilddrüse. — *Fortschritte d. Med.* 1892, vol. IX.
- Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. — *Beitr. Klin. Chir.* 1894, t. II, p. 441.
- HOSKINS R. G. — Congenital hyperthyroïdism ; an experimental study of the thyroïd in relation to others organs of internal secretion. — *Am. J. Physiol.* 1919, t. 26, p. 426.
- JEANDELIZE P. — *Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne*. — Thèse de Nancy, 1901.
- JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT. — Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie chez le lapin. — *C. R. Soc. Biologie*, 1909, t. 66, N° 942.
- KAHN R. H. — Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. — *Arch. ges. Physiol.* 1915-1916, t. 163, p. 384.
- KLEIN F. — Relations entre la thyroïde et le thymus. — *Virchows Archiv. f. Path. Anat.* 1938, t. 301, t. 736.
- KRIZENECKY J. — Nouvelles recherches sur l'antagonisme du thymus et du corps thyroïde au point de vue de leur influence sur le poids du corps. — *C. R. Soc. Biol.* 1931, t. 106.

- LUCIEN M. et PARISOT J. — Modifications du poids de la thyroïde après la thymectomie. — C. R. Soc. Biologie, 1909, t. 66, p. 406.
- MARGOLIS H. M. — Possible significance of thymus in syndrome of hyperthyroidism. — Ann. Int. Med. 1931, t. 4, p. 1112.
- MATTI. — Ueber die Kombination von Morbus Basedow mit thymicus hyperplasie. — Deutsch. Zeitsch. Chirurgie, 1912, t. 126, p. 425.
- DE MOURA CAMPOS F. A. — Accao do thymo e thyroide sobre o crescimento, métamorphose e metabolismo de larvas de batrachios. — O Hospital, mai 1937.
- NEUMEYER G. — Relations entre le thymus et la thyroïde sur la base d'études expérimentales. — Zentralbl. f. Chir. 1938, t. 65, p. 690.
- PINELES F. — Ueber Thyreoplasie und infantiles Myxoedem. — Wien. Klin. Wochens. 1902, t. 15, p. 1129.
- ROCAZ et CRUCHET — Myxoedeme congénital. — Archiv. méd. enf. 1903, t. 6, p. 97.
- ROELANDTS et DE WAELE. — L'antagonisme entre le thymus et la thyroïde. — Annales de physiol. 1936, t. 12, p. 784.
- ROMEIS B. — Die Wirkung der Verfütterung frischer Thymus auf Froschlarven. — Arch. f. Mikros. Anat. 1925, t. 104, p. 273.
- SCAMMON R. E. — A note on the relation between the weight of the thyroid and the weight of the thymus in man. — Anat. Rec. 1921, t. 21, p. 25.
- SCHILDER P. — Ueber Missbildungen der Schilddrüse. — Virchows Arch. path. anat. 1911, t. 103, p. 246.
- SCHULZE H. — Atrophie du thymus après des injections de thyroxine ; études expérimentales chez divers mammifères. — Beitr. Z. path. Anat. u z. allg. Path. 1933, t. 92, p. 329.
- SKLOWER A. — Ueber Beziehungen zwischen Thyroid and Thymus. — Zeits f. vergl. Physiol. 1927, N° 2.
- STAHNKE E. — Experimentelle Untersuchung über die Entwirkung der Thymusextirpation auf Kropferzeugung. — Deutsche. Ztochr. f. Chir. 1930, 224, p. 129.
- TAKAO TOKURIU. — Zur frage des antagonischen Verhaltens von Thymus und Thyreoida. — Arch. f. d. gest. Phys. 1926, p. 192.
- TATUM L. — Morphological studies in experimental cretinism. — Journ. of Experiment. Med. 1913, t. 17, p. 636.

- UHLENHUTH E. — Nature of the retarding influence of the thymus upon amphibian metamorphosis. — *J. Gen. Physiol.* 1918-1919, t. I, p. 305.
- VAN HEERSWYNGHELIS J. — Développement d'un nodule thymique à partir de la thyroïde et de la parathyroïde. — *C. R. Soc Biol.* 1931, t. 107, p. 1560.
- WILLIAMSON et PEARSE. — Anatomy of special thyroid lymph system showing relation to thymus. — *Brit. J. of Surgery*, 1930, 17, p. 529.
- WINIWARTER II. (DE). — Ilôts thymiques des thyroïdes et parathyroïdes. — *Bull. Associat. des Anat.* 1932, N° 28, p. 579.

VIII

ACTION DES GLANDES SURRÉNALES SUR LE THYMUS

- AUB, FORMAN et BRIGHT. — The effect of adrenalectomy upon the total metabolism of the cat. — *Americ. J. Physiol.* 1922, 61, p. 326.
- AULD A. G. — Additional observations on the function of the suprarenal gland. — *Brit. Med. J.* 1899, I, p. 1327.
- BOINET E. — Recherches expérimentales sur les fonctions des capsules surrénales. — *C. R. Soc. Biologie*, 1899, t. 51, p. 671, 673.
- CALOGERO J. M. — Etude des capsules surrénales, avec recherches expérimentales. — Thèse de Médecine, Paris, 1901.
- CROWE S. J. et WISLOCKI G. B. — Experimental observations on the suprarenal glands with special reference to the functions of their interrenal portions. — *Bull. Johns Hoskins Hosp.* 1914, 25, p. 287.
- EVANS, MOON, SIMPSON et LYONS. — Atrophy of thymus of the rat resulting from administration of adreno-corticotropic hormon. — *Proc. Soc. exp. biol. a. med.* 1938, t. 38, p. 419.
- HART K. — Thymushyperplasie bei Morbus Addisonii. — *Wien. Klin. Wochens.* 1908, XXI, p. 1119.
- HEDINGER E. — Über die Kombination von Morbus Addisoni mit status lymphaticus. — *Frankf. Z. Path.* 1907, I, p. 527.

- INGLE D. J. — Atrophy of thymus in normal and hypophysectomized rats following administration of cortin. — *Proc. Soc. exp. Biol. a Med.* 1938, t. 38, p. 443.
- JAFFE H. L. — The influence of the suprarenal gland on the thymus. — *J. Experimental. Med.* 1924, t. 40, p. 325, 619 et 753.
- LEBLOND C. P. et SEGAL G. — Action des agents toxiques (rayons X et colchicine) sur le thymus de l'animal surrénalectomisé. — *C. R. Soc. Biologie*, 1938, t. 129, p. 838.
- MARINE D. — Relation of suprarenal cortex to thyroid and thymus glands. — *Archiv. Pathol. a Labor. Med.* 1926, p. 175.
- MARINE D. et BAUMANN E. J. — Influence of glands with internal secretion on the respiratory exchange. II. Effect of suprarenal insufficiency in rabbits. — *Americ. J Physiol.* 1921, 57, p. 135.
- PAPPENHEIMER A. M. — A contribution to the normal and pathological histology of the thymus gland. — *J. Med. Research.* 1910, XXII, p. 1.
- PARHON C. I. et CAHANE T. — Considérations sur les variations morphologiques du thymus chez les rats surrénalectomisés. — *Bull. Sect. Endocrin. Soc. Roumaine de Neurol. déc.* 1937, p. 270.
- PALTAUF A. — Ueber die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tod. — *Wien. Klin. Wochens.* 1889, 2, p. 877 ; 1890, 3, p. 172.
- PENDE N. — Patologia dell' apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici. — Milano, Soc. edit. lib. 1909. Tommasi 4, n° 31, 1909.
- SCOTT W. J. et BRADFORD W. L. — Effect of extract of adrenal cortex upon thymic weight and resistance to bacterial intoxication in chronic adrenal insufficiency. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.* 1931, t. 28, p. 428.
- SELYE H. — Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. — *Brit. J. exp. Path.* 1936, t. 17, p. 234.
- STAR P. — An unusual case of Addison's disease ; sudden death ; remarks. — *Lancet*, 1895, II, p. 284.
- SUZUE, MOROZUMI et KITAHARA. — Ueb. das Wachstum des ins Hirn implantierten Kaninchenembryos bei Thymus und Nebennieren funktionsstörungen, etc... — *Trans. Soc. Path. japonical*, 1935, 25, p. 644.
- SWINGLE et PFIFFNER. — Preparation and properties of the cortical hormone. — *American J. of Physiol.* 1931, N° 98, p. 144.

- TAKE N. M. et MARINE D. — The effect of suprarenalectomy in rabbits on hemolysin formation. — *J. Infect. diseases.* 1923, 33, p. 217.
- WIESEL J. — The anatomy, physiology and pathology of the chromaffin system, with special reference to Addison's disease and status thymicus. — *Internat. Clin.* 1905, II, série 15, p. 288.

IX

ACTION DES GLANDES GÉNITALES

- ALLEN E. — Reactions of immature monkeys to injections of ovarian hormone. — *J. Morphol.* 1928, 46, p. 479.
- ANDERSEN D. H. — The relationship between the thymus and reproduction. — *Physiol. Rev.* 1932, 13, p. 1.
- BILLETER C. A. — The effect of spaying and theelin on body growth and organ weight of the albino rat. — *Americ. J. Anat.*, 15 mars 1937, p. 367.
- BUHLER. — Ueber den Einfluss der keimdrüsenhormone auf den Geschlechtsapparat, den Thymus und die Hypophyse infantiler Ratten. — *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.* 1936, t. 98, p. 151.
- BUTCHER E. O. et PERSIKE E. C. — The effect of antuitrin S on the thymus of the young albino rat. — *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 501.
- CALZOLARI A. — Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. — *Archiv. It. d. Biol.* 1898, t. 30, p. 71.
- CANDELA N. — Incretoterapia follicolare, luteinica, mammaria e sue influenze sul tratto genitale e sul sistema endocrino. — *Archiv. ost. e. ginec.* mars 1930, p. 97.
- CARRIÈRE, MOREL et GINESTE. — Modifications histophysiologiques du thymus du Rat albinos sous l'influence de la folliculine, de la progestine et de l'hormone gonadotrope (antélobine). — *C. R. Société de Biologie*, 1937, t. 126, p. 44.
- CHIODI H. — El timo en relacion con el crecimiento y la funcion sexual. — *El Ateneo*, edit. Buenos Ayres, 1938.
- Action de la castration des adultes sur le poids du thymus. — *C. R. Soc. Biologie*, 1939, t. 130, p. 457.

- Action de la castration prépubérale sur le thymus. — C. R. Soc. Biologie, 1938, t. 129, p. 866.
- Influence des hormones sexuelles sur le thymus. — C. R. Soc. Biologie 1938, t. 129, p. 1258.
- DA RE O. — Comportamento del timo et dell' ipofisi in seguito della istero-ovario-annessectomia. — Congrès Italien d'Obstétrique et de Gynécologie, Modène, 10-14 octobre 1926.
- EVANS H. M. et SIMPSON M. E. — Reduction of the thymus by gonadotropic hormone. — Anat. Rec. 1934, t. 60, p. 423.
- FREUDENBERGER et BILLETTER. — The effect of spaying on body growth and the organ weights of the albino rat. — Endocrinology, 1935, t. 19, p. 347.
- FREUDENBERGER et CLAUSEN. — The effect of continued theelin injections on the body growth and organ weights of young female rats. — Anat. Rec. 1937, t. 68, p. 133.
- FREUDENBERGER et HASHIMOTO. — A summary of data for the effects of ovariectomy on body growth and organ weights of the young albino rat. — Americ. J. Anat. 1937, I, p. 93.
- FULCI F. — Die restitutions-fähigkeit des Thymus der Säugetierte nach der Schwangerschaft. — Cent. F. Allg. Path. u. Path. Anat. 1913, 24, p. 968.
- GELLIN O. — Die Thymus nach Extirpation bezw. Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen. — Z. f. exp. Path. u. Ther. 1911, 8, p. 71.
- GOLDING et RAMIREZ. — Ovarian and placental hormone effects in normal immature albino rats. — Endocrinology 1928, t. 12, p. 804.
- GOODALL A. — The postnatal changes in the thymus of guinea pigs and the effect of castration on thymus structure. — J. Physiol. 1905, t. 32, p. 191.
- GRANEL. — Les corrélations thymo-testiculaires. — Montpellier Médical, mai 1937, p. 203.
- GREENWOOD A. W. — Some observations on the thymus gland in the fool. — Proc. roy. Soc. Edinburgh, 1930, 50, p. 26.
- HATAI S. — The growth of organs in the albino rat as affected by gonadectomy. — J. Exper. Zool. 1915, 18, p. 1.
- HENDERSON J. — On the relationship of the thymus to the sexual organs. I) The influence of castration on the thymus. — J. Physiol. 1904, t. 31, p. 322.

- IGURA S. — Einfluss der Ovarial-substanz und die Schilddrüse und andere endokrine Organe, etc... — *Folia Endocrin. Jap.* 1927, 20 octobre, p. 38.
- JOLLY et LIEURE. — Influence de la castration sur l'involution du thymus. — *C. R. Soc. Biol.* 1929, t. 102, p. 762.
- Influence de la gestation sur le thymus. — *C. R. Soc. Biol.* 1930, t. 104, p. 451.
- KAHR H. — Le thymus dans la grossesse. — *Zentralbl. f. Gynäk.* 1936, t. 60, p. 1751.
- KLEIN Fr. — Ueber den Einfluss von Schwangerenharn und Prolan auf die Meerschweinchen-thymus. — *Klin. Wochenschr.* 1936, t. 15, p. 371.
- KORENCHEWSKY et DENNISON. — Effect of oestrone on normal and castrated male rats. — *Biochem. J.* 1934, t. 28, p. 1474.
- KORENCHEVSKY, DENNISON et SIMPSON. — The prolonged treatment of male and female rats with androsteron and its derivatives. — *Bioch. J.* 1935, t. 29, p. 2534.
- KUNDE, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON. — The effect of oestrin administration on the reproductive and blood vascular systems. — *Amer. J. Physiol.* 1931, t. 96, p. 677.
- LAUSON, HELLER et SEVRINGHAUS. — The effect of graded doses of oestrin upon the pituitary, adrenal and thymus weights of mature ovariectomized rats. — *Endocrinology*, nov. 1937, p. 735.
- LAWLESS J. J. — Castration in rat with and without removal of epididymides. — *Anat. Rec.* 1936, 66, p. 455.
- LEONARD, MEYER et HISAUW. — The effect of oestrin on development of the ovary in immature female rats. — *Endocrinology*, 1931, t. 15, p. 17.
- LÈREBOULLET P. — Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitales. — *Journées Médicales de Bruxelles*, juillet 1935 ; *Cours Médical*, 28 juillet 1935, N° 30, p. 2193.
- MAC LENNAN A. — An experimental investigation into the function of the thymus gland. — *Glasgow. Med. J.* 1908, t. 72, p. 97.
- MARINE D. et MANLEY O. T. — Transplantation of the thymus in rabbits ; relation of the thymus to sexual maturity. — *J. Labo. and Clin. Med.* 1917, 3, p. 48.
- MATTEACE F. — Rapporti fra timo e organi genitali femminili. — *Atti Soc. ital. di. ost. e ginec.* 1937, t. 33, p. 61.

- NENCEVA N. — La modificazione del timo, della milza e delle linfoghiandole in animali trattati con urina di donna gravida. — Soc. Méd. Chirurg. Pavia, 31 janvier 1939, t. 53, p. 101.
- PARHON C. I. et CAHANE M. — L'influence de la thymectomie et de cette dernière associée au traitement thyroïdien sur les gonades des oiseaux. — Bull. sect. endocr. soc. Roumaine neurol., déc. 1937, p. 263.
- PATON D. N. — Relationship of the thymus to the sexual organs. — Journ. of Physiol. 1905, t. 32.
- RONDISVALLE A. — Le modificazioni istologiche del timo di coniglie impuberi trattate con ormone gravidico aspecifico. — Archiv. ost. e gin. 1930, p. 643.
- SAKAMATO M. — Action stimulante du sperme injecté sur la croissance de la souris et l'interrelation avec quelques organes à sécrétion interne. — Fol. Endocrin. Jap. 1936, t. XI, p. 60.
- SELYE, BROWNE et COLLIP. — Effect of large doses of progesterone in the female rat. — Proc. Soc. exp. biol. 1936, 34, p. 472.
- SELYE, HARLOW et COLLIP. — Ueber die Auslösung der Alarmreaktion mit Follikelhormon. — Endokrinologie, 1936, t. 18, p. 81.
- TERNI T. — Sulle modificazioni istologiche prodotte nel timo dalla castrazione e dall'età. — Monit. Zool. Ital. 1928, t. 38, p. 300.

X

ACTION DE L'HYPOPHYSE

- ALONCEE. — Synergie des hormones hypophysaire et thymique. — C. R. Acad. des Sciences, 1931, t. 193, p. 199.
- ALTMANN F. — Ueber einen Fall von hypophysärer kachexie. — Frankf. Z. f. Path. 1928, t. 36, p. 393.
- ARVIN C. C. et ALLEN H. E. — Variation in weight of thymus gland following administration of ovarian hormone and anterior hypophysis. — Anatomie. Rec. 1928, p. 39.
- ASCHNER B. — Ueber die Funktion der hypophyse. — Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, t. 146, p. 1.
- ASCOLI et LEGNANI. — L'hypophyse est-elle un organe indispensable à la vie ? Archiv. Ital. di Biol. 1913, t. 59, p. 235.

- ATKINSON F. R. B. — Acromegaly. — John Bale, Sons et Danielson, Ltd., London, 1932.
- BELL W. B. — Experimental operations on the pituitary. — *Quat. J. exp. Physiol.* London, 1917, t. II, p. 77-126.
- BENEDIKT, PUTNAM et TFEEL. — Early changes produced by the injections of a sterile active extract from the anterior lobe of the hypophysis. — *Americ. J. Med. Sc.* 1930, 179, p. 489.
- BERBLINGER. — Die Korrelationen Zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. — *Klin. Wochenschr.* 1932, t. II, p. 1329.
- BINOTTO A. — Correlazioni ormoniche fra timo e preipofisi. — *Endocr. e patol. constit.* 1938, 13, p. 237.
- CLARK, STEINBERG et ROWNTREE. — Differential cell counts of pituitary in thymus-treated strain of rats. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 1936, t. 35, p. 239.
- CUSHING H. — Concerning the symptomatic differentiation between disorders of the two lobes of the pituitary body. — *Améric. J. M. Sciences*, 1913, t. 145, p. 318.
- DANDY W. E. et REICHERT F. L. — Experimental hypophysectomy in dogs ; somatic, mental and glandular effects. — *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 1938, t. 62, p. 122.
- HOUSSAY B. A. et LASCANO GONZALEZ. — Le thymus des Chiens hypophyprivés. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. CVII, p. 463.
- KEMP T. — Die Wirkung des Wachstumshormons der Hypophyse auf erblichen Zwergwuchs der Maus. — *Klin. Wochens.* 1934, t. 13, p. 1854.
- LUCIEN et PARISOT. — Contribution à l'étude des fonctions du thymus. Thymus et Hypophyse. — *Archiv. de méd. expériment.*, janvier 1910.
- MATTEACE F. — Rapporti fra timo, organi genitali ed ipofisi (ricerche sperimentali). — *Ann. di Oste. e ginecol.* 1936, t. 58, p. 1715
- MERZ W. — Beitrag zur Frage der Entstehung der hypophysären Kachexie. — *Frankf. z. Path.* 1930, t. 40, p. 452.
- OHNISHI Y. — Ueber die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe bei mit Hypophysenvorderlappen und Hypophysenhinterlappen gefurterten jungen Ratten. — *Folia Endocr.* Jap. 20 avril 1932, p. 1.

- SCHOCKAERT J. — Action spécifique des extraits préhypophysaires de bœuf sur le poids du thymus du jeune Canard. — C. R. Soc. Biologie, 1930, t. 105, p. 226.
- SMITH P. E. — The effect of hypophysectomy upon the involution of thymus in the rat. — Anat. Rec. 1930, t. 47, p. 119.
- UYLDERT et FREUD J. — Thymus weight of normal and hypophysectomized rats and influence of anterior pituitary extracts. — Acta brev. Neerland. 1938, t. 8, p. 188.
- WATRIN et FLORENTIN. — Etude des glandes endocrines après implantation de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle impubère. — C. R. Soc. Biologie, 1932, t. 110, p. 1161.

XI

EPIPHYSE, PANCRÉAS, PARATHYROIDES

- AIMÉ F. — Note sur les glandules parathyroïdiennes et parathymiques de la tortue grecque. — C. R. Soc. Biologie, 1911, t. 70, p. 209.
- ANDERSON D. H. et WOLF O. — Pinealectomy in dog, with a critical survey of the literature. — J. Physiol. 1934, t. 84, p. 49.
- BENTIVOGLIO G. C. — Sui rapporti tra timo e funzione endocrina del pancreas. — Riv. clin. pediatr. juillet 1937.
- BENTIVOGLIO G. C. et FUMI C. — Gli effect dell' irradiazione del timo sulla struttura del pancreas. — Archiv. di Biol. Sperimente, 1937, t. 91, p. 219.
- BREWER L. A. — The occurrence of Parathyroid tissue within the thymus ; report of four cases. — Endocrinology, 1934, t. 18, p. 397.
- COLLIN, DROUET, WATRIN et FLORENTIN. — Action histophysiological de l'hypoglycémie sur les glandes thyroïde et parathyroïdes, le pancréas, les glandes salivaires et le thymus. — C. R. Soc. de Biologie, 1931, t. 108, p. 64.
- DUPERIÉ R. — Ilôts parathyroïdiens intra-thymiques et glandule parathyroïdithymique chez le nourrisson. — C. R. Soc. Biol. 1928, t. 99, p. 324.

- DUSTIN A. P. et GERARD P. — Sur l'existence de rapports de continuité directe entre parathyroïdes, thyroïde et nodules thymiques chez les Mammifères — C. R. Soc. Biologie, 1921, t. 85, p. 876.
- ERDHEIM J. — I. Ueber Schilddrüsenaplasie ; II. Geschwülste des Ductus thyreo-glossus ; III. Ueber einige menschliche Kiemenderivate. — Beitr. z. path. Anat. u. z. all. Path. 1904, t. 35, p. 366.
- FORSYTH D. — The parathyroid glands. — Quart. J. Med. 1907-1908, t. I, p. 150.
- GERARD P. — Sur une continuité tissulaire entre thymus et parathyroïde chez l'homme. — Bull. Acad. roy. méd. Belgique, 1928, 8, p. 26.
- HOFMANN E. — Zur Frage der inneren Sekretion der Zirbeldrüse bei der Ratte, 1925, t. 209, p. 685.
- JELIFFE S. E. — The pineal body. — Nelson's Loose Leaf Medicine, mai 1928.
- IZAWA Y. — A contribution to the study of the pineal body. — Am. J. Med. Scienc. 1923, t. 166, p. 184.
- KOANA A. — Influence of parathyroid hormone on the thymus ; experimental studies. — Tr. Soc. path. jap. 1936, t. 26, p. 483.
- LEBOUX, MARANON, RICHEL et PERGOLA. — Tétanie de l'adulte et persistance du thymus. — Annales d'Endocrinol. 1939, t. I, p. 152.
- LONGO A. — Sull' azione del trattamento insulinico sui genitali femminili e sul timo. — Archiv. Ost. e ginee. 1932, mars, p. 97.
- MEYER A. W. — The occurrence of intrathoracic parathyroid glands. — Anat. Record. 1909, t. 3, p. 272.
- NICOLAS et SWINGLE. — Parathyroid extirpation in the cat. — Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 1923-1924, t. 21, p. 160.
- NITZESCU et BENETATO. — Sur la physiologie du thymus. Action des extraits thymiques sur le calcium et le phosphore du sang. Antagonisme de ces extraits et de la parathyrone. — C. R. Soc. Biologie, 1932, t. III, p. 339.
- SHAPIRO S. et JAFFE H. L. — On the occurrence of accessory parathyroids and their relation to survival of animals after parathyroidectomy. — Endocrinology, 1923, t. 7, p. 720.
- UHLENHUTH. — The antagonism between thymus and parathyroid glands. — Journ. of gen. Physiol. 1918, t. 23.

- DE WINIWARTER H. — Développement de foyers thymiques aux dépens des corps thyroïdes et parathyroïdes. — C. R. Associat. Anatomistes, 1926, XXI^{me} Réunion.
- Foyers thymiques chez la Souris. — C. R. Soc. Biologie, 1929, t. 100, p. 433.
- Origine des thymus et des parathyroïdes chez le Cobaye. — C. R. Soc. Biol. 1933, t. 113, p. 414.
- УОНОН А. — Experimentale Untersuchungen über die Doppelsextirpation der Epiphyse und der Keimdrüse. — Ztschrift. f. ges. exper. Med. 1927, 55, p. 349.
-

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--------------------|---|
| AVANT-PROPOS | 7 |
|--------------------|---|

PREMIÈRE PARTIE

Recherches sur l'Histologie Comparée du Thymus

| | |
|---|----|
| CHAPITRE I. — Le thymus des Mammifères | 13 |
| CHAPITRE II. — Le thymus des Oiseaux | 39 |
| CHAPITRE III. — Le thymus des Poissons Osseux | 55 |

DEUXIÈME PARTIE

Action de la nutrition et des substances stimulantes et inhibitrices du système nerveux végétatif sur le Thymus des Rongeurs

| | |
|---|-----|
| CHAPITRE I. — Action de l'inanition, de la suralimentation azotée et des extraits de thymus administrés par voie parentérale | 85 |
| CHAPITRE II. — Action des hypervitaminoses et des régimes élective- ment carencés en vitamines | 103 |
| CHAPITRE III. — Action des substances stimulantes ou inhibitrices du système nerveux végétatif | 123 |

TROISIÈME PARTIE

Action des glandes endocrines sur l'évolution anatomique et histologique du Thymus des Rongeurs

| | |
|---|-----|
| CHAPITRE I. — Introduction à l'étude des corrélations thymo-endocri- niennes | 139 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| CHAPITRE II. — Action de la glande Thyroïde sur le thymus | 147 |
| CHAPITRE III. — Action des glandes surrénales sur le thymus | 161 |
| CHAPITRE IV. — Action des glandes génitales sur le thymus | 175 |
| CHAPITRE V. — Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur le thymus | 199 |
| CHAPITRE VI. — Action du lobe postérieur de l'hypophyse, du Pancréas endocrine, des Parathyroïdes et de l'Épiphyse sur le thymus | 213 |
| CHAPITRE VII. — Tableau d'ensemble de l'action des diverses glandes endocrines sur l'évolution anatomique du thymus | 223 |
| CONCLUSIONS | 233 |
| ILLUSTRATIONS | 245 |
| <i>Planches I à VII.</i> (Mammifères) | 247 |
| <i>Planches I à II.</i> (Oiseaux) | 263 |
| <i>Planches I à V.</i> (Poissons Osseux) | 269 |
| <i>Planches I à IV.</i> (Histophysiologie) | 281 |
| BIBLIOGRAPHIE | 291 |
| I. — Ouvrages d'ensembles, thèses, grands traités | 293 |
| II. — Morphologie comparée (Mammifères, Oiseaux, Poissons Osseux) | 294 |
| III. — Influence du régime alimentaire et des extraits de thymus | 296 |
| IV. — Influence des hypervitaminoses et des régimes carencés en vitamines | 297 |

| | |
|--|-----|
| V. — Influence du système nerveux végétatif | 301 |
| VI. — Action des glandes endocrines en général sur le thymus. Physiologie du thymus | 302 |
| VII. — Action de la glande thyroïde sur le thymus | 303 |
| VIII. — Action des glandes surrénales | 307 |
| IX. — Action des glandes génitales | 309 |
| X. — Action de l'hypophyse | 312 |
| XI. — Epiphyse, Parathyroïdes, Pancréas endocrine | 314 |
