

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DES SCIENCES

*A monsieur le Doyen Defretin
qui m'a fait l'honneur de présider
le jury de cette thèse en hommage
respectueux*

Mazzuca

THÈSES PRÉSENTÉES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
(MENTION SCIENCES)

par

Marc MAZZUCA

PREMIÈRE THÈSE

**CONTRIBUTION A L'ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE
DE LA REGION INFUNDIBULAIRE
CHEZ QUELQUES MAMMIFERES**

(Essai d'identification des terminaisons nerveuses périvasculaires)

DEUXIÈME THÈSE

Proposition donnée par la Faculté

**STRUCTURE FINE DE L'EPIDERME DE LA PEAU PLANTAIRE
HUMAINE**

Présentées le 18 Décembre 1968 devant la Commission d'examen

Président : M. R. DEFRETIN
Examineurs : MM. M. DURCHON
E. VIVIER

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

DOYENS HONORAIRES : MM. H. LEFEBVRE, M. PARREAU, J. TILLIEU

PROFESSEURS HONORAIRES : M.M. ARNOULT, BEGHIN, BROCHARD,
CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE,
DOLLE, FLEURY, P. GERMAIN, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF,
LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, M.M. MAZET, MICHEL, NORMANT,
PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE,
ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY.

DOYEN : M. DEFRETIN, Professeur de Biologie marine
Directeur de l'Institut de Biologie
Maritime de WIMEREUX.

ASSESSEURS : MM. HEUBEL, Professeur de Chimie Minérale
LEBRUN, Professeur de Radioélectricité

PROFESSEURS :

M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BONNEMAN Pierre	Chimie industrielle
M. BECART Maurice	Physique
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BONTE Antoine	Géologie appliquée
M. BOUCHON Pierre	Mathématiques

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. BOURIQUET Robert	Physiologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Radioélectricité
M. CORSIN Pierre	Paléontologie végétale
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques
M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. DEHORS Roger	Physique Industrielle
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELEAU Paul	Géologie et Minéralogie
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale
M. DERCOURT Jean Michel	Sciences de la terre
M. DESCOMBES Roger	Mathématiques
M. DURCHON Maurice	Biologie et Physiologie animale
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radioélectricité
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides
M. HEIM DE BALSAC Henri	Zoologie
M. HOCQUETTE Maurice	Botanique
Melle LENOBLE Jacqueline	Physique
M. LIEBART Robert	I.U.T.
M. LINDER Robert	Biologie Végétale
M. LUCQUIN Michel	Chimie-Physique
M. MARTINOT-LAGARDE André	Mécanique des Fluides
Melle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Minérale Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. MORIAMEZ Michel	Physique
M. MOUVIER Gérard	Chimie
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. PEREZ Jean-Pierre	Physique
M. PHAM MAU QUAN	Mathématiques

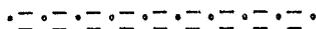
M. POUZET Pierre	Calcul Numérique
M. PROUVOST Jean	Géologie et Minéralogie
M. SAVARD Jean	Chimie Générale
M. SCHILTZ René	Physique
M. SCHALLER François	Zoologie
Mme SCHWARTZ Marie HÉlène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée
M. VAILLANT Jean	Mathématiques
M. VIVIER Emile	Biologie et Physiologie Animale
M. WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Générale

MAITRES DE CONFERENCES.

M. BELLET Jean	Physique
M. BENABOU Jean	Mathématiques
M. BILLARD Jean	Physique
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BUI TRONG LIEU	Mathématiques
M. CHERRUAULT Yves	Mathématiques
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
Mme DRAN Raymonde	Chimie Organique
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAUT Pierre	Physiologie Animale
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HERZ Jean-Claude	Calcul Numérique
M. HUARD de la MARRE Pierre	Calcul Numérique
M. JOLY Robert	Zoologie
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Générale
M. LACOSTE Louis	Botanique
M. LAMBERT Gérard	Physique

M. LANDAIS Jean	Chimie Organique
M. LEHMAN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMAN Josiane	Mathématiques
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MABS Serge	Physique
M. MOUDEL Marc	Physique
M. NGUYEN PHONG GHAN	Mathématiques
M. PANEF Marius	Electromécanique
M. PARSY Fernand	Mathématiques Appliquées
M. RACZY Ladislas	Physique
M. SAADA Georges	Physique
M. SEGARD Emile	Chimie Biologique
M. VIDAL Pierre	Physique Industrielle
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Mathématiques

S O M M A I R E



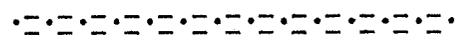
	PAGE
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE	4
I . HISTORIQUE DE LA MISE EN EVIDENCE DES RELATIONS NEURO-VASCULAIRES HYPOTHALAMO- ADENO-HYPOPHYSAIRES.....	5
II . DONNEES MORPHOLOGIQUES GENERALES - TERMINOLOGIE.....	11
III . ETUDE DE LA PARS TUBERALIS.....	16
IV . ETUDE DE L'EMINENCE MEDIANE.....	17
A. Structure générale.....	17
B. Vascularisation.....	18
C. Innervation - Le tractus hypothalamo- hypophysaire.....	22
D. Données Histologiques.....	25
1) La zone épendymaire et sous- épendymaire.....	25
2) La zone fibrillaire.....	26
3) La zone infundibulaire externe	28
4) Les zones de contacts neuro- vasculaires.....	30
E. Données Histo-chimiques et Histo-enzymologiques.....	33
1) Les épendymocytes.....	33
2) Les fibres et terminaisons nerveuses.....	34
3) Le noyau infundibulaire.....	35

F. Les hormones hypophysiotropes.....	36
V. CONCLUSION.....	37
DEUXIEME PARTIE - TRAVAIL PERSONNEL.....	38
I. STRUCTURE FINE DE L'INFUNDIBULUM.....	39
Choix du matériel.....	39
A. Le noyau infundibulaire et ses affé- rences.....	40
1) Méthodes d'étude.....	41
a) fixation.....	41
b) prélèvement, inclusion, examen des coupes.....	50
2) Résultats.....	53
a) les cellules infundibulaires	53
b) afférences.....	56
c) éléments exogènes.....	58
d) vascularisation.....	59
3) Discussion.....	60
4) Conclusion.....	63
B. L'éminence médiane.....	64
1) Méthodes d'étude.....	64
2) Résultats.....	70
a) les cellules épendymaires.	70
b) les autres gliocytes.....	71
c) les fibres nerveuses.....	71
d) vascularisation.....	77
e) les extrémités nerveuses et les éléments névrogliaux péricapillaires.....	81
f) rapports inter-axoniques..	84

g) rapports axones-névroglio.	84
3) Discussion.....	85
4) Conclusion.....	96
C. Les artérioles infundibulaires affé- rentes au plexus porte primaire.....	98
1) Méthodes d'étude.....	98
2) Résultats.....	98
3) Discussion.....	100
4) Conclusion.....	101
D. La Pars tubéralis.....	102
1) Méthodes d'étude.....	102
2) Résultats.....	102
3) Discussion.....	105
4) Conclusion.....	107
II. ESSAI D'IDENTIFICATION DES TERMINAISONS NERVEUSES PERIVASCULAIRES.....	109
Techniques d'études.....	109
A. Action de la Réserpine.....	109
1) Méthodes expérimentales.....	110
2) Résultats.....	110
3) Discussion.....	111
4) Conclusion.....	115
B. Etude autoradiographique.....	116
1) Matériel et méthodes.....	116
2) Résultats.....	117
3) Discussion.....	117
4) Conclusion.....	118
C. Action de la Métopirone.....	119
1) Méthodes expérimentales.....	120

2) Résultats.....	121
3) Discussion.....	122
4) Conclusion.....	124
D. Action du Basdène.....	124
1) Méthodes expérimentales.....	124
2) Résultats.....	125
3) Discussion.....	127
4) Conclusion.....	129
Tableau Récapitulatif.....	130
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	I à XXVI

I N T R O D U C T I O N



De nombreux travaux effectués dans des disciplines apparemment éloignées les unes des autres, physiologie, endocrinologie, pharmacologie, biochimie, histologie, embryologie ont contribué durant ces trois dernières décennies à montrer que l'hypophyse, longtemps considérée comme le "chef d'orchestre du concert endocrinien", est sous la dépendance du système nerveux central et en particulier de la région basale du diencéphale appelée hypothalamus.

L'existence d'un système vasculaire porte reliant l'hypothalamus à l'hypophyse, la mise en évidence de la neurosécrétion qui permet de préciser l'origine hypothalamique des hormones dites post-hypophysaires, l'absence de rapports nerveux directs, importants, entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse, tous ces faits laissèrent entrevoir la possibilité d'un contrôle hypothalamique des activités de la préhypophyse par voie neuro-humorale.

C'est dans l'Infundibulum que s'établit l'articulation neuro-vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

Le but de ce travail a été d'examiner la région infundibulaire au microscope électronique en nous attachant plus particulièrement à l'étude de la structure fine des fibres nerveuses, issues des noyaux hypothalamiques, et des dispositifs vasculaires transportant le sang vers l'adéno-hypophyse.

DANS UNE PREMIERE PARTIE.

Nous nous efforcerons de rappeler par un bref historique les différentes étapes qui ont permis de mettre en évidence les relations neuro-vasculaires hypothalamo-hypophysaires dans l'Infundibulum. Puis à l'appui de quelques données morphologiques sur cette région, des apports récents de la microscopie optique nous tenterons de dégager les différents problèmes encore insuffisamment précisés, obscurs ou controversés.

DANS UNE SECONDE PARTIE nous exposerons :

1) Les résultats de nos observations en microscopie électronique relatifs à la structure des différentes parties de

la région infundibulaire en nous attachant plus particulièrement à l'individualisation morphologique de différents types de terminaisons nerveuses périvasculaires.

2) Nos tentatives d'identification fonctionnelle de ces extrémités neuronales en utilisant d'une part certaines drogues et d'autre part des méthodes autoradiographiques.

I. HISTORIQUE DE LA MISE EN EVIDENCE DES RELATIONS NEURO-
VASCULAIRES HYPOTHALAMO-ADENOHYPOPHYSAIRES.

Dès les années 1912-1913, à la suite des observations de ASCHNER, de CAMUS et ROUSSY, qui constatent que des lésions hypothalamiques chez le chien entraînent une atrophie génitale, on soupçonne l'existence de relations physiologiques entre l'hypothalamus et les glandes endocrines.

Ces premiers travaux sont d'ailleurs à l'origine de nombreuses recherches actuelles qui utilisent, comme technique expérimentale, les lésions ou les stimulations stéréotaxiques de régions bien déterminées du Système nerveux.

Il faudra attendre 1935 pour que s'établisse d'une façon plus précise la conception d'une commande hypothalamique des glandes endocrines "cibles" par l'intermédiaire de l'hypophyse. De nombreuses observations expérimentales sont à la base de cette théorie, nous ne citerons que les principales :

Existence de réflexes opto-pituito-gonadiques :
(BISSENETTE 1932 sur les gonades des Etourneaux, HILL et

PARKES 1933 chez le Furet femelle, BENOIT 1935 chez le Canard domestique ...)

Production de l'ovulation chez la lapine par stimulation électrique de l'hypothalamus : (HATERIUS et DERBYSHIRE 1937, HARRIS 1936-1937 etc...)

Mais les bases morphologiques manquaient encore pour préciser le mécanisme de ce contrôle hypothalamique des activités préhypophysaires.

Deux découvertes essentielles ont permis d'envisager l'hypothèse d'un contrôle "neuro-humoral" :

- l'observation d'un système vasculaire particulier entre l'hypothalamus et l'hypophyse et la notion d'une circulation descendante dans le sens hypothalamo-hypophysaire, d'une part,

- la mise en évidence de sécrétion glandulaire par certaines cellules nerveuses de l'hypothalamus (en d'autres termes la neurosécrétion hypothalamique) d'autre part.

1) En 1930, POPA et FIELDING établissent l'existence chez l'Homme d'un système vasculaire particulier reliant l'hypo-

thalamus et l'hypophyse que les auteurs dénomment "système porte". Mais ils supposent une circulation sanguine se faisant de l'hypophyse vers l'hypothalamus, ce qui concordait mal avec une théorie du contrôle hypothalamique de l'adéno-hypophyse. Cette interprétation inexacte devait différer l'exploitation immédiate de cette découverte.

Les années suivantes, plusieurs chercheurs vérifient la présence de ce système chez de nombreuses espèces de Mammifères et, au moyen d'expérimentations et surtout d'observations "in vivo" suggèrent le sens descendant du courant sanguin dans les vaisseaux portes ; cette dernière hypothèse est d'abord avancée par WISLOCKI et KING en 1936 et confirmée par la suite par différents auteurs, en particulier par MORATO en 1939, LANDSMEER en 1947, GREEN et HARRIS de 1947 à 1949, BENOIT et ASSENMACHER en 1950, XUEREB, PRICHARD et DANIEL en 1954, TORÓK de 1954 à 1960 JEWELL en 1956, MIRAGLIA en 1959 etc...)

Cette notion de sens descendant du courant sanguin dans le système porte hypophysaire peut être actuellement considérée comme définitivement acquise.

La description des relations morphologiques neuro-vasculaires entre l'hypothalamus et l'hypophyse faisait encore défaut.

Malgré la rareté de relations nerveuses importantes, susceptibles d'avoir une valeur fonctionnelle (BROCKS et GERSCH 1941 chez le Rat, HAIR 1938 chez le Chat, ROUSSY et MOSINGER 1938 chez l'Homme, HILLARP et JACOBSON 1943, TRUSCOTT 1944 chez le Rat, STUTINSKY 1955 chez le Lapin et le Mouton ...)) la plupart des auteurs concevaient un contrôle hypothalamique de la préhypophyse lié à une innervation directe du lobe antérieur par des fibres issues du tractus hypothalamo-hypophysaire.

Toutefois il est intéressant de souligner que dès 1933, HINSEY et MARKEE ont été les premiers à émettre l'hypothèse d'un contrôle hypothalamique de la préhypophyse par voie neuro-humorale.

Mais ils pensaient que cette commande se faisait indirectement par l'intermédiaire de fibres nerveuses aboutissant au lobe postérieur de l'hypophyse.

En 1947, GREEN et HARRIS constatent que de nombreuses fibres nerveuses appartenant au tractus hypothalamo-hypophysaire cessent pratiquement d'être observables dans la tige hypophysaire. Ils déduisent de cette observation que ces fibres se terminent dans l'éminence médiane et plus particulièrement autour des capillaires du système porte.

Ce sont ces travaux qui ont permis d'associer sur des bases solides la théorie d'un contrôle neuro-humoral des régulations hypothalamo-hypophysaires telles que nous la concevons actuellement.

2) Enfin à partir de 1949 grâce à l'introduction par BARGMANN de la technique de Gomori à l'hématoxyline phloxine et à la fuchsine paraldéhyde, la neurosécrétion est mise en évidence de façon élective et l'étude histologique des phénomènes neurosécrétoires devient possible.

Cette technique donne en outre la possibilité de tirer un grand parti des observations accumulées depuis 1928 par Ernst SCHARRER sur la neurosécrétion diencephalique.

Depuis cette importante découverte les recherches sur

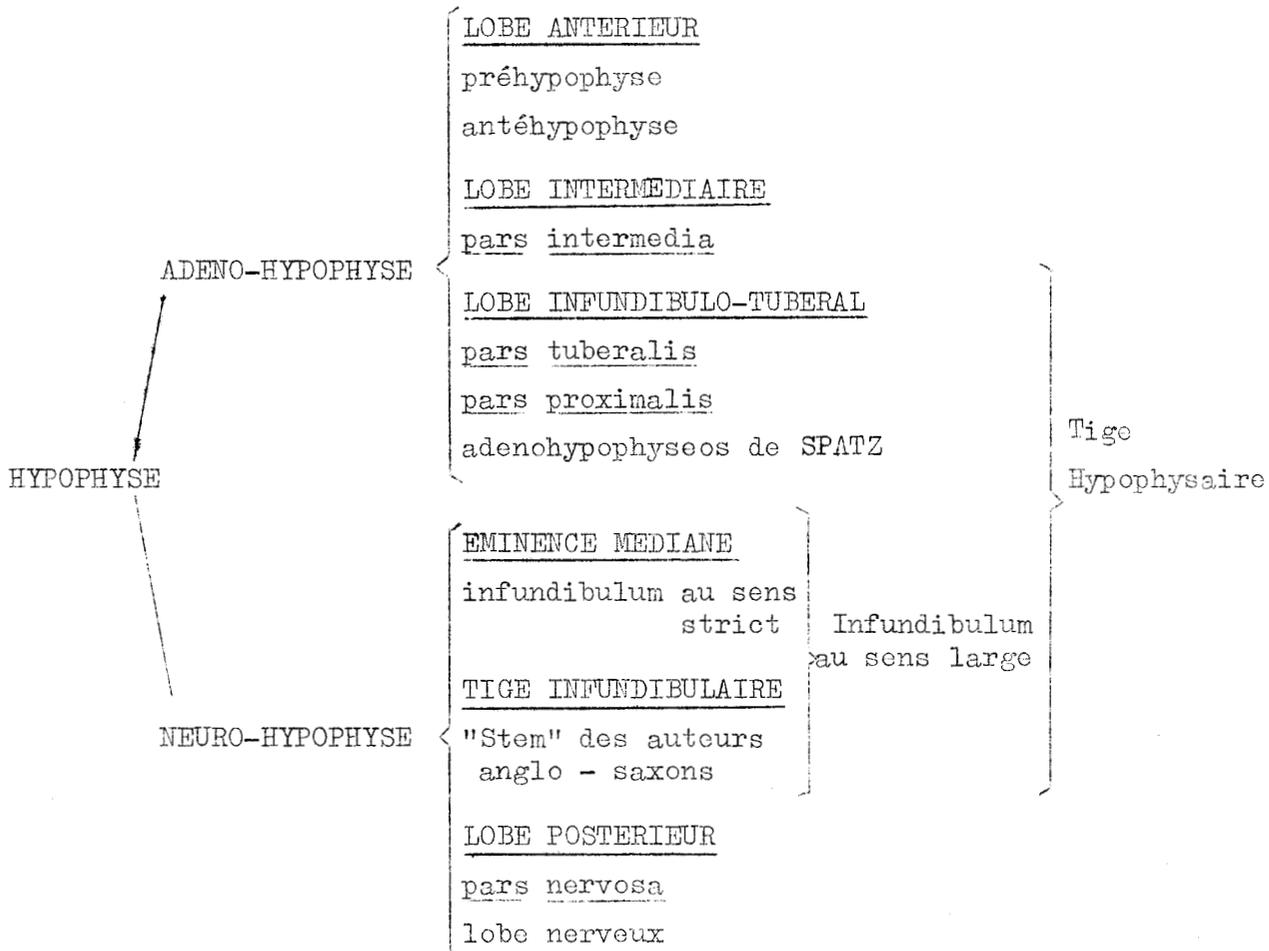
les relations hypothalamo-hypophysaires sont envisagées sous un jour nouveau et de nombreux travaux ont confirmé que la commande hypothalamique d'activité adénohypophysaire se fait :

a) Grâce à des contacts neuro-vasculaires entre des fibres nerveuses issues de noyaux hypothalamiques et des capillaires du plexus porte primaire hypophysaire au niveau de l'éminence médiane, région particulière de l'infundibulum.

b) par l'intermédiaire de médiateurs chimiques sans doute, mais surtout de véritables hormones hypothalamiques plus communément appelées facteurs hypophysiotropes ou "releasing factors".

II. DONNEES MORPHOLOGIQUES GENERALES - TERMINOLOGIE (Pl n°I)

En 1935 la commission internationale de nomenclature anatomique a fixé une terminologie pour l'"hypophyse", reprise et adoptée par BENOIT et ASSENMACHER en 1955. Nous la résumons dans le tableau suivant :



La Pars Tuberalis et plus particulièrement l'éminence médiane feront l'objet de notre étude au microscope électronique.

1) Le lobe Infundibulo-Tubéral ou Pars Tuberalis

Entrevu par LUSCHKA en 1860 qui le décrit comme un simple prolongement du lobe antérieur de l'hypophyse, il reçoit plus tard le nom de lobe linguiforme. C'est en 1913 que TILNEY lui donne le nom de Pars Tuberalis. Ce lobe infundibulo-tubéral présente des développements variables suivants les espèces. Il est très important chez le Rat et tapisse toute l'éminence médiane jusqu'au voisinage du chiasma optique.

2) L'éminence médiane ou Infundibulum au sens strict

Sous ce nom TILNEY décrit en 1915 la portion rétro-chiasmatique du plancher du troisième ventricule, région plus ou moins évasée et élargie, correspondant à ce que RETZIUS avait appelé antérieurement "éminence sacculaire".

Selon SPATZ et coll (1958) cette région qui appartient au plancher du diencephale peut être subdivisée en 3 zones :

- La Pars Infundibularis entourant la zone

d'insertion de l'infundibulum,

- La Pars Oralis Tuberis comprise entre le chiasma optique et l'infundibulum

- La Pars Caudalis Tuberis comprise entre l'infundibulum et les corps mammillaires

- Disposition anatomique :

Il est difficile de préciser les limites exactes de l'éminence médiane. Toutefois on peut considérer :

a) Une limite supérieure répondant au sillon infundibulaire ou Sulcus infundibularis ; lorsque ce sillon fait défaut on admet avec SPATZ (1958) que c'est le bord supérieur du lobe infundibulo-tubéral qui correspond à cette limite supérieure; morphologiquement d'ailleurs on peut faire commencer l'éminence médiane là où s'arrête la limitans gliae (glia externa) du plancher diencéphalique. Au dessous de cette ligne, vers l'infundibulum on observe en effet:

- une architecture vasculaire ayant des caractères particuliers que nous examinerons plus loin.

PLANCHE I.

Fig. a : SCHEMA MONTRANT LA STRUCTURE GENERALE DE LA REGION INFUNDIBULAIRE.

C.B.A.: commissure blanche antérieure, C.M. : corps mammillaire, Ch. O. : chiasma optique, N.S.O. : noyau supra-optique, N.P.V. : noyau paraventriculaire, T.S.O.H. : tractus supra-optico-hypophysaire, L.A. : lobe antérieur de l'adéno-hypophyse L.I. : lobe intermédiaire, L.P. : lobe postérieur de la neurohypophyse.

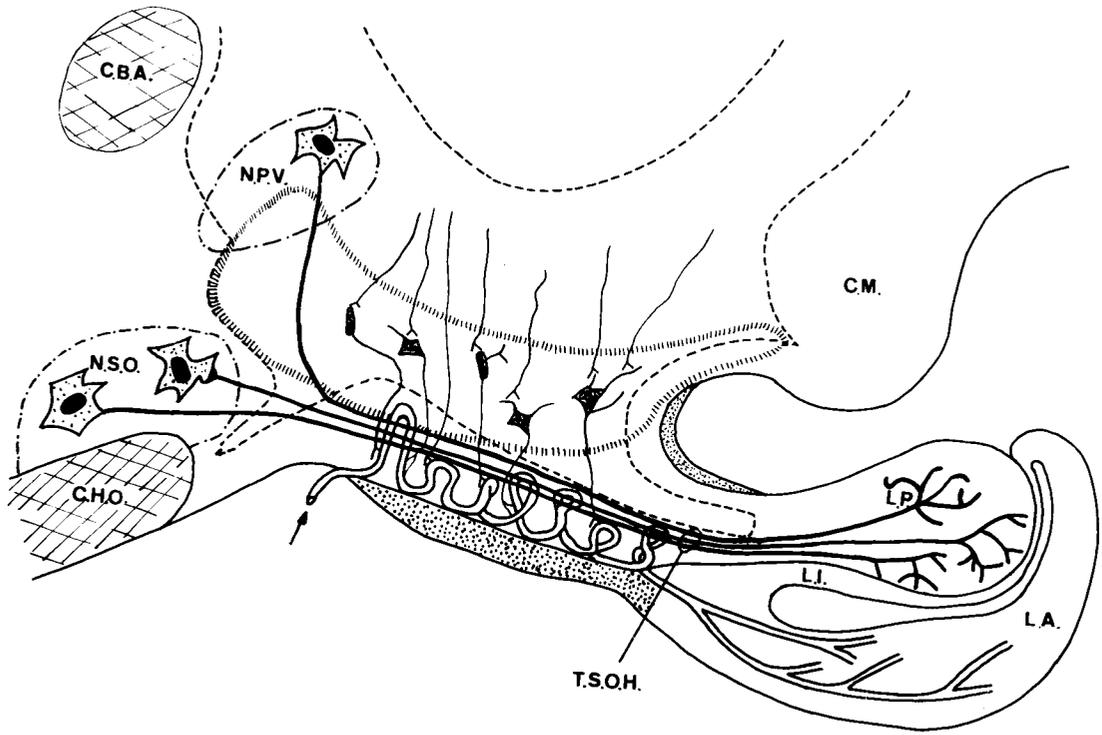
La zone en pointillés correspond à la Pars tuberalis (lèvre ventrale, lèvre dorsale). Les petites cellules nerveuses représentent les cellules du noyau infundibulaire avec leurs afférences, quant à leurs axones ils forment la majeure partie du tractus tubéro-hypophysaire et se terminent autour des vaisseaux du plexus porte primaire (indiqués par une flèche).

-Les tirés figurent la limite du troisième ventricule et de ses recessus.

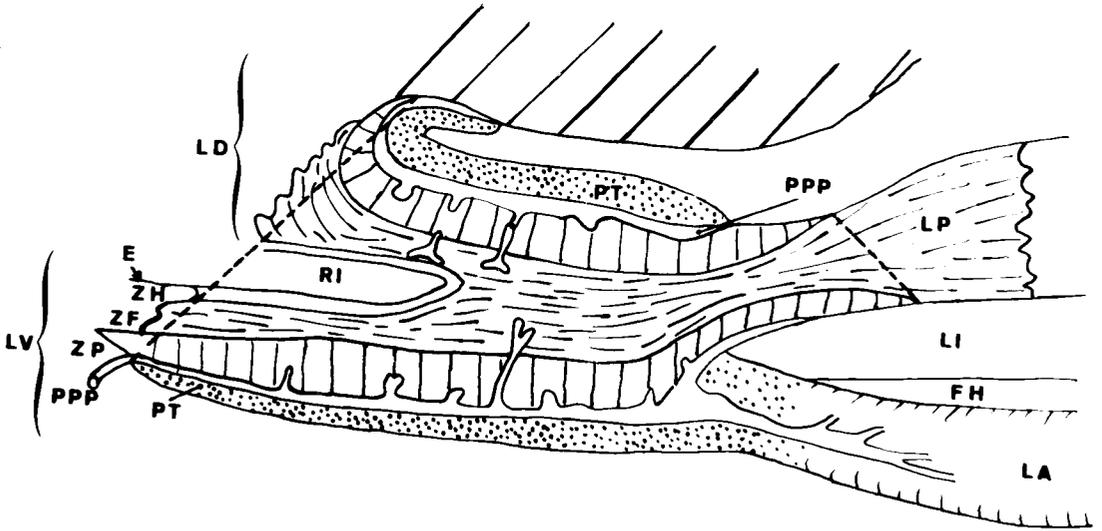
-Les hachures circonscrivent l'aire hypophysiotrope de HALASZ et SVENTAGOTHAI.

Fig. b : SCHEMA INDIQUANT LES LIMITES SUPERIEURES ET INFERIEURES DE LA REGION INFUNDIBULAIRE (INDIQUEES PAR DES TIRES) ET SA CONSTITUTION GENERALE.

P.T. : Pars tuberalis, L.P. : lobe postérieur de la neurohypophyse, L.I. : lobe intermédiaire, F.H. : fente hypophysaire, L.A. : lobe antérieur de l'adéno-hypophyse, L.D. : lèvre dorsale de l'éminence médiane, L.V. : lèvre ventrale, R.I. : recessus infundibulaire, E. : épendyme, Z.H. : zone hypendymaire, Z.F. : zone fibrillaire, Z.P. : zone palissadique, P.P.P. : plexus porte primaire.



(a)



(b)

- Une zone où la perméabilité capillaire est accrue. Ceci a été montré après injection de colorants vitaux (CAPPELL 1929, WISLOCKI et KING 1936)

- Des cellules névrogliques différentes de celles de la limitans gliae.

b) Une limite inférieure plus difficile à préciser sur le plan anatomique et seulement définissable sur le plan microscopique : elle correspond à la région où disparaît la zone infundibulaire externe (voir plus loin) ce qui entraîne parfois une diminution brusque de l'épaisseur de la paroi infundibulaire. (Pl. I, fig. b)

L'éminence médiane est creusée en son centre par un prolongement inférieur du troisième ventricule, le récessus infundibulaire qui peut, selon les espèces, se poursuivre plus ou moins loin dans la tige infundibulaire au sens strict et même à l'intérieur du lobe nerveux de l'hypophyse (Chat). Chez le Cobaye et le Rat il est particulièrement important et partage l'éminence médiane en deux portions :

Un bras antérieur ou lèvre ventrale qui se raccorde vers l'avant à la pars oralis tuberis.

Un bras postérieur ou lèvre dorsale qui se rattache vers l'arrière à la pars caudalis tuberis.

Et des lèvres latérales.

III. ETUDE DE LA PARS TUBERALIS

Elle est formée de cellules d'aspect chromophile décrites sous le nom de petites cellules tubérales par PIETSCH (1930), de cellules pâles, ou de cellules à granulations cyanophiles dispersées dans un cytoplasme acidophile d'où le nom de "cellules pseudobasophiles" donné par GIUZZETTI.

Ces cellules peuvent former la paroi de petits kystes dont le contenu d'aspect colloïde est fortement P.A.S.(+).

MORATO et FERREIRA ont étudié en 1960 ces cellules en microscopie électronique chez le Chat. Ils ont décrit deux types cellulaires : de cellules claires et de cellules pâles.

D'après les récentes observations de STUTINSKY et coll. (1964) les cellules de la pars tuberalis chez le Rat seraient des cellules "indifférenciées". Après hypophysectomie l'étude au microscope électronique du lobe infundibulo-tubéral restant montre que ces cellules "indifférenciées" se sont transformées en éléments rappelant morphologiquement les cellules gonadotropes F.S.H. et les cellules corticotropes antéhypophysaires.

IV. ETUDE DE L'EMINENCE MEDIANE

A. STRUCTURE GENERALE (Pl n°I)

En deça du noyau infundibulaire, on décrit dans l'éminence médiane deux zones comportant elles mêmes plusieurs couches. C'est ainsi que depuis le Recessus Infundibulaire vers la Pars Tuberalis on distingue :

- Une zone infundibulaire interne (NOWAKOWSKI 1951) dans laquelle MARTINEZ (1960) distingue :

- une couche épendymaire constituée par le revêtement épendymaire du recessus infundibulaire et par une mince couche sous-épendymaire individualisée par certains auteurs (HANSTROM et WINGSTRAND 1951, CHRIST 1951, DIEPEN 1962) en une véritable zone, la zone hypendymaire ou sous-épendymaire qui fait défaut dans la région du noyau infundibulaire.

- une couche fibrillaire épaisse occupée par un faisceau important de fibres nerveuses disposées parallèlement à la surface épendymaire dont les éléments sont souvent fortement imprégnés par l'argent et très riches en matériel Gomori positif.

- Une zone infundibulaire externe (NOWAKOWSKI 1951)
 ou zone palissadique de MARTINEZ (1960) striée verticalement
 par les prolongements des cellules épendymaires qui viennent se
 terminer en pinceaux sur la limite externe de l'Eminence Médiane.
 LEFRANC (1961)^{lui} décrit deux couches :

- une couche profonde, la zone palissadi-
que interne qui contient des fibres nerveuses fines s'imprègnant
 difficilement à l'Argent et en général très pauvre en matériel
 Gomori positif.

- une couche superficielle ou zone palis-
sadique externe encore plus pauvre en éléments argyrophiles ou
 Gomori positifs.

B. VASCULARISATION (Pl II fig a)

Le système vasculaire porte de POPA et FIELDING
 est représenté dans l'éminence médiane par le plexus porte pri-
 maire. Le sang de ce plexus porte provient des artères hypophy-
 saires supérieures dont les branches anastomosées ou non donnent
 naissance à des artérioles infundibulaires qui pénètrent dans l'é-
 minence médiane au niveau de sa limite supérieure c'est-à-dire

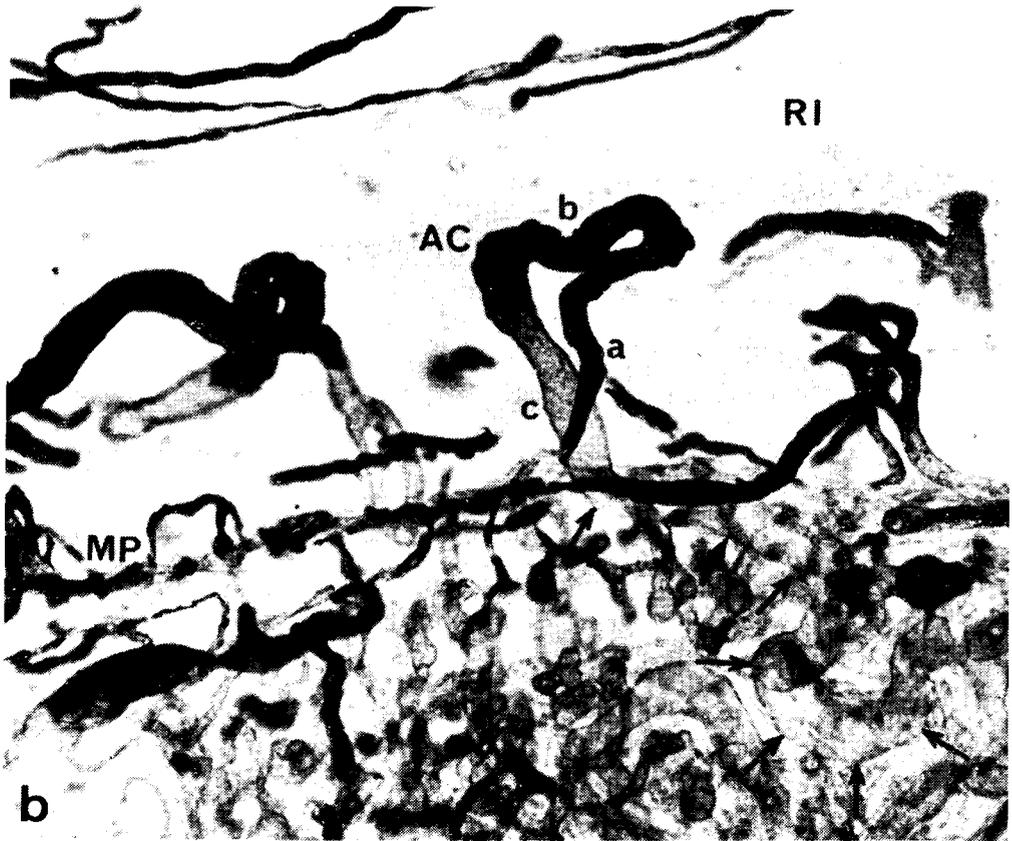
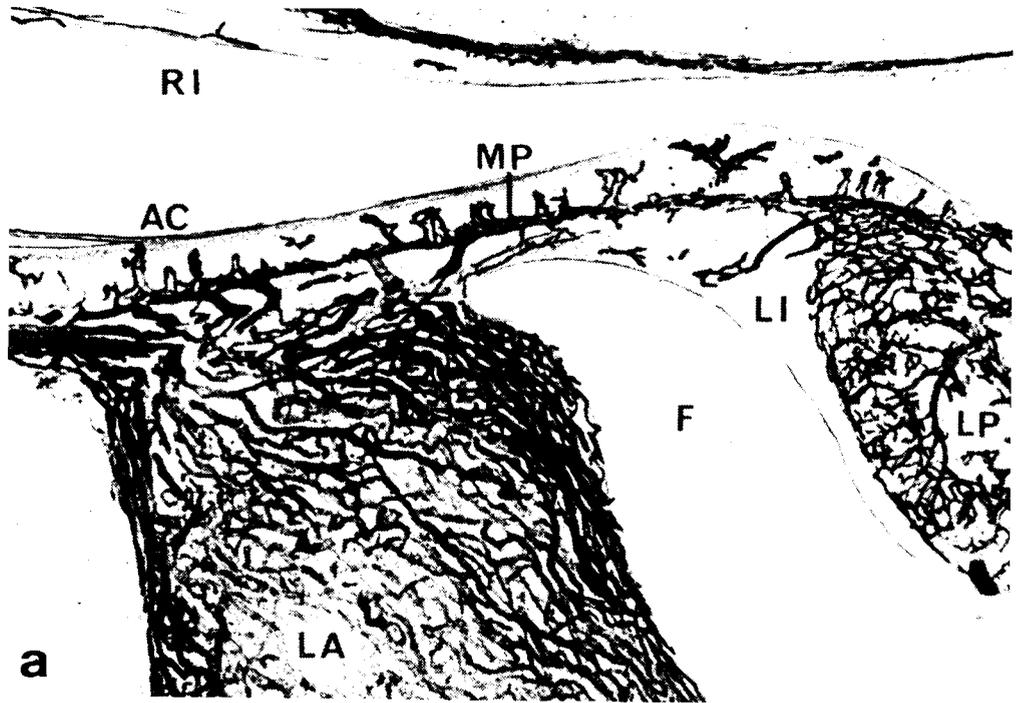
PLANCHE II.

Fig. a : COUPE SAGITTALE DE L'HYPOPHYSE DE CHAT
(INJECTION VASCULAIRE D'ENCRE DE CHINE).

M.P. : Mantel plexus de Romeis, plexus intercalaire,
A.C. : anses capillaires, L.A. : lobe antérieur de l'adéno-hy-
pophyse, L.I. : lobe intermédiaire, L.P. : lobe postérieur de
la neurohypophyse, R.I. : recessus infundibulaire.
(cliché de H. DUVERNOY et J.G. KORITKE).

Fig b : ANSES CAPILLAIRES DE L'EMINENCE MEDIANE DU
CHIEN (INJECTION INTRAVASCULAIRE D'ENCRE DE CHINE).

R.I. : recessus infundibulaire, M.P. : mantel ple-
xus de Romeis, A.C. : anse capillaire longue avec, a : bran-
che ascendante fine, b : étalement de la boucle sous l'épen-
dyme du recessus infundibulaire, c : branche descendante épais-
se de l'anse infundibulaire longue.
(cliché de H. DUVERNOY et J.G. KORITKE).



au début de la zone de contact entre pars tuberalis et éminence médiane.

Tout au long de ce système vasculaire afférent au plexus porte primaire de nombreuses structures histologiques ont été décrites : anastomoses artério-veineuses de type glomique, bourrelets et sphincters artériels, cellules musculaires épithélioïdes de certaines artères hypophysaires (LEGAIT et coll 1953, HERLANT 1954, WINTERSTEIN 1938, ROMEIS 1940). De tels dispositifs auxquels on peut ajouter la musculature lisse des artères hypophysaires et de leurs branches, plaident en faveur d'une régulation quantitative et peut être même préférentielle du débit circulatoire dans le plexus porte primaire et par voie de conséquence de l'hypophyse.

Cette régulation serait sous la dépendance d'une double innervation végétative :

- une innervation sympathique par des fibres orthosympathiques post-ganglionnaires du ganglion cervical supérieur, cheminant dans le plexus caverneux et le plexus carotidien,

- une innervation parasympathique par

les ganglions vidien et sphéno-palatin et par le plexus carotidien.

Chez la plupart des espèces le plexus porte primaire est formé (Pl. II, fig. b) :

1) Par un réseau capillaire intercalé entre pars tuberalis et éminence médiane à la surface de laquelle il est étroitement accolé. C'est le plexus intercalaire ou "mantelplexus" de ROMEIS.

Issues de ce plexus intercalaire deux catégories de capillaires pénètrent plus ou moins profondément dans l'infundibulum :

2) Les anses intra-infundibulaires courtes qui ne se rencontrent que dans la zone infundibulaire externe

3) Les anses intra-infundibulaires longues, beaucoup plus développées, parfois très complexes qui peuvent selon les cas atteindre la couche épendymaire du recessus infundibulaire.

Le sang de ce plexus porte primaire est drainé vers

les capillaires pré-hypophysaires (plexus porte secondaire) par des vaisseaux portes généralement bien individualisés.

Les capillaires du plexus porte primaire sont caractérisés par une lumière large. Ils sont limités par une paroi qui en dehors de l'endothélium vasculaire est composée :

- d'éléments conjonctifs (fibres collagènes, réticulées) colorables par le bleu d'aniline,
- d'une bande claire, chromophile sur les préparations traitées par la technique de Gomori, généralement dépourvue de matériel neurosécrétoire Gomori positif faiblement colorée en rose par la phloxine. ("Neuroglia like spaces" MARTINEZ 1960, gaine péricapillaire: BARRY 1960). Après imprégnation argentique cette zone apparaît argyrophobe, limitée par un fin lacis de fibres nerveuses.

Comme nous le verrons dans le chapitre consacré aux relations neuro-vasculaires, ces gaines péricapillaires sont en réalité constituées de terminaisons nerveuses et d'éléments névrogliaux.

Enfin il faut noter que des capillaires de type classique, dépourvus de gaine périvasculaire, semblables aux autres capillaires du système nerveux s'observent dans la zone infundibulaire interne et dans la région du noyau infundibulaire. Ces capillaires auraient essentiellement un rôle nutritif.

Bien que ne faisant pas partie de l'éminence médiane, il est intéressant de signaler que les vaisseaux portes afférents au réseau capillaire de la pré-hypophyse possèdent, de même que les artères afférentes au plexus porte primaire, des dispositifs vasculaires spéciaux et une innervation motrice végétative. Ces éléments permettent d'envisager une régulation quantitative du débit sanguin, mais aussi qualitative par la mise en jeu d'une vaso-motricité sur tel ou tel territoire pré-hypophysaire (PASTEELS 1960, BENOIT 1962).

C. INNERVATION : LE TRACTUS HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE (Pl III)

L'existence de fibres nerveuses reliant l'hypothalamus à l'hypophyse est connue depuis longtemps (KRAUSE 1876, CAJAL 1894), mais ce n'est qu'en 1925 que PINES décrit le

"Fasciculus Hypophyseus" né du noyau supra-optique, faisceau qui était retrouvé l'année suivante et décrit par GREVING sous le nom de tractus supra-optico-hypophysaire (T.S.O.H.). A peu près à la même époque NICULESCU et RAILEANU individualisent un autre contingent de fibres dont l'origine est le noyau infundibulaire. Puis LARUELLE (1934) chez l'Homme, FISHER et coll (1935) chez le Singe montrent l'existence d'un groupement de fibres provenant de divers noyaux du tuber : le tractus-tubero-hypophysaire (T.T.H.). On arrive ainsi par paliers à la notion d'un tractus hypothalamo-hypophysaire (T.H.H.), terme créé par ROUSSY et MOSINGER en 1933, pour désigner l'ensemble des fibres qui se rendent de l'hypothalamus à l'hypophyse. Ces fibres ont une morphologie très variable, des origines différentes et plusieurs destinées.

Actuellement on distingue dans le tractus hypothalamo-hypophysaire deux composantes principales: le tractus supra-optico-hypophysaire et le tractus-tubéro-hypophysaire

1) Le tractus supra-optico-hypophysaire :

Il est constitué essentiellement de fibres axoniques provenant

des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires (noyaux hypothalamiques, magno-cellulaires, Gomori positifs) et destinées principalement au lobe nerveux de l'hypophyse.

La presque totalité de ce contingent axonique est située dans la couche fibrillaire de la zone infundibulaire interne.

2) Le tractus tubéro-hypophysaire :

Il comprend les axones issus des éléments parvo-cellulaires des noyaux ventro et dorso-médians, des noyaux infundibulaire et latéraux du tuber, des noyaux pré-mammillaires et tubéro-mammillaires (DELLMANN 1962) et peut être, chez le Cobaye, du noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel (N.H.L.D.I.) (BARRY et LEFRANC 1962). De plus il semble que des dendrites de certains neurones du noyau infundibulaire participent à la formation de ce tractus. Il y aurait là des voies assurant de véritables reflexes hypothalamo-hypophyso-hypothalamiques.

Les fibres du tractus tubéro-hypophysaire cheminent dans la zone infundibulaire externe de l'éminence médiane.

Les résultats obtenus après coloration par la méthode de Gomori d'une part, les techniques neuro-histologiques d'im-

prégnation par l'argent ou l'or d'autre part permettent de donner une description morphologique plus fine de l'éminence médiane que nous essaierons de résumer dans le paragraphe suivant.

D. DONNEES HISTOLOGIQUES

1) Les zones épendymaire et sous-épendymaire.

Les épendymocytes tapissent la cavité infundibulaire ; ils présentent quelques caractéristiques qui les différencient de ceux qui bordent le troisième ventricule. Ils sont en effet pratiquement dépourvus de cils apicaux et prennent parfois un aspect endothéliforme.

DELLMANN (1959) et ISHIZAKI (1960) ont décrit entre ces cellules des terminaisons nerveuses Gomori positives ainsi que des images de passage de corps de Herring dans la lumière infundibulaire évoquant des processus d'hydrencéphalocrinie (COLLIN 1954).

Les cellules épendymaires émettent des prolongements qui peuvent atteindre la périphérie de la zone infundibulaire externe.

Dans la zone sous épendymaire cheminent de petits faisceaux de fibres nerveuses Gomori positives; de plus, au niveau de cette même région on observe de nombreux noyaux appartenant le plus souvent à des cellules névrogliques semblables aux pituicytes fibreux de la neuro-hypophyse.

2) La zone fibrillaire

Après imprégnation argentique, elle apparaît formée comme son nom l'indique, de gros faisceaux de fibres lisses qui appartiennent pour la plupart à la voie neurosécrétoire-hypothalamo-hypophysaire (BARGMANN et coll 1950). En effet après coloration par la méthode de Gomori, cette zone apparaît riche en fibres Gomori positives.

On peut observer, par endroits, des accumulations de matériel neurosécrétoire qui se présentent sous la forme de corps de Herring dont la localisation est très variable : autour des anses capillaires longues (BARGMANN 1949, STUTINSKY 1951, PALAY 1953, SCHARREER 1954, BARRY 1959), entre les vaisseaux (BARRY 1960) et même dans les gaines péricapillaires (BARRY 1959). En utilisant la technique de BIELCHOWSKY-GROS-SCHULTZE (technique argentique neurofibrillaire), LENYS (1962) individualise

dans la zone fibrillaire quatre types de fibres.

a) Des fibres lisses épaisses, de gros calibre, fortement imprégnées par l'argent, d'aspect lisse et continu, groupées en fascicules à trajet ondulé qui constituent la majeure partie de la zone fibrillaire et qui semblent correspondre aux fibres Gomori positives issues des noyaux supra-optiques et paraventriculaires.

La plupart des grosses fibres lisses sont amyéliques, cependant chez le Cobaye et la Souris on a pu mettre en évidence, à l'aide de techniques classiques, des fibres myélinisées, qui ont été retrouvées en microscopie électronique par BARRY et COTTE (1961), leur nature neurosécrétoire n'a cependant pas pu être montrée par ces auteurs.

b) Des fibres lisses de calibre moyen, situées dans la région moyenne de la zone fibrillaire, généralement moins bien groupées en faisceaux que les précédentes, souvent isolées qui "peuvent changer de direction pour s'orienter obliquement vers le bas et constituer des anses larges dans la zone palissadique".

c) Des fibres variqueuses épaisses, cheminant isolément, s'individualisent surtout à la limite inférieure de la zone fibrillaire, elles pourraient être des modifications pré-terminales des fibres lisses.

d) Des fibres nodulaires en petit nombre

A la lumière de ces résultats on est en droit de penser, comme le souligne LENYS (1962), que les fibres du T.S.O.H. ne proviennent pas uniquement des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires mais ont d'autres origines qu'il reste cependant à déterminer.

Enfin la zone fibrillaire contient en dehors des anses capillaires, des éléments névrogliaux sous forme de "pieds vasculaires" de certains pituicytes de la zone sous-épendymaire et des épendymocytes.

3) La zone infundibulaire externe ou zone palissadique.

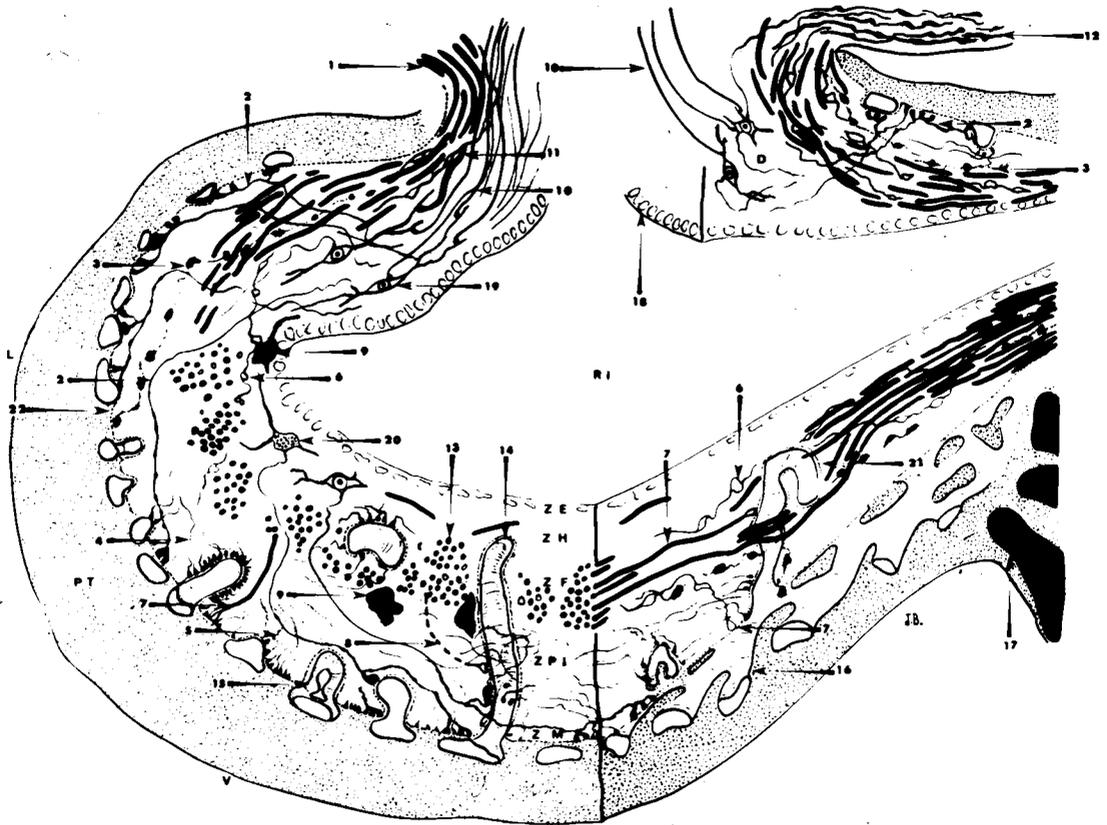
Elle a longtemps été considérée comme névrogliale et sans importance fonctionnelle : de nombreux prolongements des épendymocytes et des pituicytes viennent en effet se terminer sous forme de

PLANCHE III.

VUE CAVALIERE DE LA REGION INFUNDIBULAIRE (SCHEMA DE MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BARRY).

L.V. : lèvre ventrale , L.D. : lèvre dorsale de l'éminence médiane, R.I. : recessus infundibulaire, Z.E. : zone épendymaire, Z.H. : zone hypendymaire, Z.F. : zone fibrillaire Z.P.I. : zone palissadique interne, Z.M. : zone marginale, P.T. : Pars tuberalis.

1. : tractus hypothalamo-hypophysaire, 2. : fibres hypothalamo-infundibulaires à terminaison hédériforme, 3. : fibre nodulaire, 4. : fibre lisse fine, 5. : segment préterminal d'une extrémité péricapillaire (triple imprégnation de Golgi) 6. : fibre myélinique moliniforme, 7. : fibre lisse épaisse, 8. : terminaison de fibre lisse épaisse péricapillaire, 9. : corps de Herring, 10. : fibres afférentes aux cellules du noyau infundibulaire, 11. : fibres neurosécrétoires, 12. : fibres lisses variqueuses, 13. : coupe transversale d'un faisceau de la zone fibrillaire, 14. : Anse intra-infundibulaire longue, 15. : anse intra-infundibulaire courte, 16. : plexus intercalaire, 17. : vaisseau porte, 18. : épendymocytes, 19. 20. : cellules du noyau infundibulaire, 21. : espace périvasculaire, 22. : limite externe de l'éminence médiane.



pinceaux dans cette zone et contribuent ainsi à lui donner son aspect palissadique caractéristique. Ces prolongements névrogliques prennent souvent l'aspect de pieds vasculaires.

Après coloration par la méthode de Gomori, on peut observer que quelques fibres Gomori positives quittent la zone fibrillaire et se terminent vraisemblablement à proximité des anses capillaires courtes.

Après imprégnation argentique on constate la présence dans cette zone de :

a) Fibres lisses fines (étudiées par de nombreux auteurs : KNOCHE 1953, STUTINSKY 1955, MARTINEZ 1960, BARRY 1960, LEFRANC 1961, LENYS 1962) faiblement argyrophiles qui occupent essentiellement la "zone palissadique interne" et qui constituent la majeure partie du tractus tubéro-hypophysaire. Leur trajet grossièrement parallèle sur une certaine distance aux grosses fibres lisses est capricieux et irrégulier, sans toutefois présenter des images d'anastomoses. A proximité des capillaires ces fibres changent d'orientation et paraissent entrer dans la constitution des gaines péricapillaires. La diminution de leur nombre en direction caudale semble plaider en faveur de leur terminaison au niveau de la zone palissadique, peut-être au contact des anses vasculaires courtes ou des parties inférieures

des anses longues (LENYS 1962).

b) Fibres variqueuses fines à trajet ondulé, tantôt parallèles à la surface de l'infundibulum, tantôt franchement verticales en direction de la surface externe. Elles s'observent dans les 2/3 internes de la zone palissadique.

c) Fibres nodulaires découvertes en 1953 par KNOCHE assez nombreuses dans la portion externe de la zone palissadique interne.

d) Fibres "granuleuses" ou "nodulaires fines" très nombreuses qui semblent se localiser uniquement dans la zone palissadique externe. Elles présentent, comme les fibres lisses fines avec lesquelles elles sont mélangées, des trajets capricieux et irréguliers autour des vaisseaux.

4) Les zones de contacts neuro-vasculaires.

L'existence de terminaisons de fibres nerveuses d'origine hypothalamique autour des capillaires de l'éminence médiane fut suggérée comme nous l'avons vu par GREEN et HARRIS dès 1947, mais la description de contact neuro-vasculaire

manquait encore, étant donné la difficulté de leur mise en évidence par les techniques classiques d'imprégnation argentique. Quelques neuro-histologistes décrivirent cependant des images de terminaisons des fibres tubéro-hypophysaires au contact de ces capillaires (KNOCHE 1953, DELLMANN 1959-1962, BARRY 1960, ISHIZAKI 1960). Il fallut attendre la mise au point de techniques spécialisées pour observer au microscope optique "ces articulations neuro-vasculaires". C'est ainsi que la technique de RASMUSSEN utilisée pour la mise en évidence "des boutons terminaux", modifiée par BARRY(1960 b) pour les coupes à congélation a permis à ce dernier de montrer que les différents capillaires du plexus porte primaire (plexus intercalaires, anses intrainfundibulaires courtes et longues) sont entourés par une quantité considérable de terminaisons massuées. Puis LEFRANC en 1964 avec la méthode de "triple imprégnation de Golgi" réussit à objectiver non seulement la portion terminale mais aussi la portion pré-terminale des fibres du tractus tubero-hypophysaire autour des capillaires de la zone infundibulaire externe.

Enfin les premières observations au microscope électronique (BARRY et COTTE 1961) de fibres nerveuses amyéliniques

contenant des vésicules de type synaptique vinrent confirmer l'existence de terminaisons nerveuses péricapillaires dans la zone externe de l'éminence médiane.

5) Le noyau infundibulaire

L'infundibulum renferme la majeure partie des cellules du noyau infundibulaire ou noyau arqué. Avec les techniques de coloration classique, ces cellules de petites tailles présentent un aspect fusiforme ou arrondi, à noyau volumineux par rapport au cytoplasme, contenant un nucléole central. Les corps de Nissl sont généralement peu abondants, souvent rejetés à un pôle de la cellule. Bien étudiées par LENYS (1962) et surtout par LEFRANC (1965) après triple imprégnation argentique les cellules infundibulaires apparaissent :

a) soit comme des éléments fusiformes donnant naissance à deux dendrites opposito-polaires relativement courtes ou à deux troncs dendritiques épais se divisant rapidement en deux branches; l'axone émerge du cytone ou d'une dendrite

b) soit comme des cellules de forme étoilée donnant des dendrites plus longues, au nombre de trois ou quatre

ne se divisant généralement pas ; l'axone naît alors du corps cellulaire.

La plupart des fibres issues du noyau infundibulaire se rendent à l'éminence médiane et fournissent le principal contingent des fibres nerveuses qui contribuent à la formation du tractus tubéro-hypophysaire.

Le noyau infundibulaire reçoit de nombreuses afférences nerveuses (fronto-corticales directes CLARK , LE GROS et MEYER 1947 etc...`temporo-corticales ADEN et MEYER 1952, hippocampiques, amygdaliennes ADEN et MEYER 1952, NAUTA 1955 etc du faisceau de SCHUTZ, BUCHER et BURGI 1953, de la région mammillaire , BARRY et LEFRANC 1961.)

E. DONNEES HISTOCHIMIQUES et HISTO-ENZYMOLOGIQUES

1) Les épendymocytes

Ils sont riches en glycogène. P.A.S. positif ; De plus, plusieurs auteurs ont décrit dans ces cellules des granules Gomori positifs (BARRY 1954) que VIGH (1964) considère comme le résultat d'une épendymosécrétion.

Cependant ces techniques à l'hématoxyline chromique ou à la fuchsine paraldéhyde colorent un matériel très hétérogène (lysosomes, lipopigments) et sont insuffisantes, à elles seules, pour démontrer un processus sécrétoire et établir sa polarité.

De récents travaux en microscopie électronique ont montré le caractère glandulaire de ces cellules (LEVEQUE, STUTINSKY, PORTE et STOECKEL 1966)

2) Les fibres et terminaisons nerveuses

a) activité cholinestérasique : elle est variable dans la zone infundibulaire interne, mais particulièrement marquée dans la zone infundibulaire externe (LEONARDELLI 1966)

b) activité monoamine-oxydasique : elle est importante dans la zone infundibulaire externe et plus particulièrement dans les gaines péricapillaires intra infundibulaires (MATSUI et KOBAYASHI , 1965 chez le Rat, LEONARDELLI , 1966 chez le Cobaye).

c) catécholamines : la présence de catécholamines a été établie dans la zone infundibulaire externe de l'émience médiane au moyen d'une technique spécifique de mise en évidence des monoamines par la fluorescence (FUXE 1964). De plus au cours de l'implantation et de la lactation chez le Rat, FUXE et HOKFELT en 1966 ont montré des variations quantitatives de ces monoamines à la périphérie des vaisseaux de la zone infundibulaire externe.

3) Le noyau infundibulaire

Il possède une activité acétylcholinestérasique nette (LEONARDELLI, 1966). Il contient des neurones riches en monoamines (FUXE, 1964) et présente un marquage notable après injection de Dioxypénylalanine tritiée (LEONARDELLI 1964). Enfin il entre pour une large part dans la constitution de l'aire hypophysiotrope de HALASZ et SVENTAGOTHAI (1962-1964) (P.L.I, f. a). Ces auteurs ont constaté en effet que des hypophyses de Rat greffées dans la région antéro-basale et médiane de l'hypothalamus, sans aucune connexion avec ce dernier conservent des cellules gonadotropes anté-hypophysaires intactes et que leurs fonctions gonadiques sont maintenues, alors que thyroïde et surrénales chez ces animaux greffés

présentent une involution importante. Au contraire, si le greffon hypophysaire est placé cette fois au contact de l'éminence médiane toutes les fonctions et structures antéhypophysaires sont conservées.

F. LES HORMONES HYPOPHYSIOTROPES

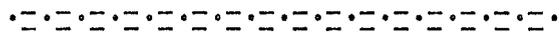
De nombreux travaux effectués sur le plan chimique ont montré que des extraits d'éminence médiane contenaient des "substances" à activité corticotrope, thyroïdienne, somatotrope, et gonadotropes.

V. CONCLUSION

A la lumière de ce rappel de nos connaissances sur la région infundibulaire on peut se rendre compte que beaucoup de problèmes restent encore à résoudre sur le plan morphologique, notamment l'étude détaillée de la région infundibulaire au microscope électronique, et plus spécialement des contacts neurovasculaires.

De plus il serait intéressant de savoir si les monoamines, les facteurs pré-hypophysiotropes, possèdent des supports morphologiques identifiables, et si cela est, comment ces différentes substances sont excrétées dans le torrent circulatoire.

D E U X I E M E P A R T I E



T R A V A I L P E R S O N N E L

I. STRUCTURE FINE DE L'INFUNDIBULUM

Choix du matériel :

Nous avons utilisé pour cette étude des cobayes mâles adultes d'un poids variant entre 400 et 600 grammes.

Nous avons choisi des mâles adultes, afin d'éviter les variations morphologiques liées à la puberté ou au cycle oestral.

Nous avons, en outre préféré le Cobaye aux autres animaux de laboratoire pour les raisons suivantes :

1) Présence de formations neurosécrétoires Gomori négatives dans l'hypothalamus (BARRY 1956, MAZZUCA 1964) en plus de celles, classiques des noyaux paraventriculaires et supra-optiques. En effet ces formations neurosécrétoires Gomori négatives semblent intervenir dans le contrôle de l'activité gonadotrope pré-hypophysaire (BARRY 1966).

2) Présence d'anses capillaires longues caractéristiques des Mammifères (elles ne s'observent qu'incidemment chez quelques reptiles et sont absentes chez les oiseaux, mais présentent un développement considérable chez les

Primates et en particulier chez l'Homme).

4) Enfin parce que ce travail s'intègre dans un ensemble de recherches antérieures aussi bien histophysiologiques que microélectroniques. (BARRY 1956 - 1966, MAZZUCA 1962- 1964).

Nous séparerons volontairement l'étude du noyau infundibulaire de celles des autres constituants de l'infundibulum (artérioles infundibulaires, éminence médiane, pars tuberalis) car les techniques d'études utilisées ont été très différentes.

A. LE NOYAU INFUNDIBULAIRE ET SES AFFERENCES

Etant donné, la situation préférentielle de ce noyau hypothalamique, dans l'entonnoir infundibulaire, sa participation à l'aire hypophysiotrope de HALASZ et SVENTAGOTHAI, la présence de monoamines dans certains de ses neurones, et enfin le fait que la majeure partie de ses axones et peut-être quelques unes de ses dendrites constituent la presque totalité du tractus tubero-hypophysaire, il paraît logique de concevoir

que le noyau infundibulaire joue un rôle important dans le contrôle des activités de l'adéno-hypophyse.

Sur ces données nous avons tenté de préciser la structure fine des cellules du noyau infundibulaire et des éléments qui transitent dans cette région.

1) Méthode d'étude

a) Fixation

α-Choix de la technique de fixation

Le système nerveux central pose de nombreux problèmes en ce qui concerne les méthodes de fixation.

La fixation par immersion est à proscrire. En effet le tissu nerveux est un tissu mou et fragile et le simple fait de le couper avant de le fixer provoque notamment des lésions tissulaires qui entraînent de nombreuses altérations structurales. De plus le temps nécessaire à la dissection et au repérage des régions à examiner est relativement long, surtout lorsqu'il s'agit d'étudier des régions profondes du système nerveux central, et en particulier l'hypothalamus ; aussi, dans ces conditions, la fixation par immersion ne préservera que des éléments

nerveux "moribonds" et entraînera de nombreux artéfacts : espaces optiquement vides entre les cellules, membranes cellulaires ondulées ou fragmentées, gonflement des gaines de myéline, de l'ergastoplasme et même de certaines cellules ; en même temps on peut observer des rétractions d'autres types de cellules.

Ces problèmes étant posés, nous avons été conduit à utiliser une technique de fixation par perfusion d'acide osmique déjà éprouvée par PALAY et coll en 1962.

L'acide osmique utilisé en perfusion présente cependant de nombreux inconvénients : mis à part son prix élevé, c'est un vaso-constricteur très puissant si bien que les artérioles et les capillaires sont très rapidement collabés. De plus, injecté directement dans les vaisseaux l'acide osmique entraîne la coagulation du sang, gênant ainsi la pénétration du fixateur dans les régions à étudier.

Enfin la fixation par l'acide osmique donne une coloration noire des tissus, ce qui complique les possibilités de repérage.

Pour pallier ces inconvénients nous avons utilisé différents artifices :

- Des injections préalables aux animaux de substances vaso-dilatatrices telles que l'atropine, le nitrate d'amyle:

Les résultats obtenus ont été très inconstants.

- Pour provoquer une dilatation des vaisseaux afférents au système nerveux central, nous avons placé les Cobayes en hypothermie. Cette baisse de température entraîne une vaso-constriction périphérique qui a comme conséquence une vaso-dilatation "centrale".

- Pour éviter la formation de coagulum, nous avons pratiqué un lavage des vaisseaux (afin de les vider de leur sang) à l'aide d'une perfusion très brève d'une solution physiologique, perfusion qui précède celle du fixateur.

§) Composition des solutions de perfusion.

Solution de lavage :

Solution de Mac EWEN (1956) modifiée :

Solution A :

Na Cl ----- 38,00 g

Kcl	- - - - -	2,10 g
CaCl ₂	- - - - -	1,20 g
H ₂ O	- - - - -	250 cc

Solution B :

NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	- - - - -	0,82 g
NaHCO ₃	- - - - -	10,50 g
Dextrose (D-glucose)	- - - - -	10,00 g
Suucose	- - - - -	22,50 g
H ₂ O	- - - - -	250 cc

La solution B est saturée en CO₂ (gazeux ou neige carbonique) avant l'emploi.

Solution finale

Solution A	- - - - -	5 cc
Solution B	- - - - -	5 cc
H ₂ O	- - - - -	90 cc

Le pH de la solution doit se situer entre 7,3 et 7,4.

Solution de Tetraoxyde d'Osmium.

On mélange en quantités égales une solution aqueuse à 2 %

d'Os O_4 et un tampon phosphate dont la composition est la suivante :

Na H_2PO_4 H_2O - - - - - 10,128 g

NaOH - - - - - 2,310 g

Le pH de cette solution est ajusté entre 7,2 et 7,4 à l'aide d'un pH-mètre.

6) Techniques de la perfusion. (✱)

- Appareillage (Pl. IV)

Les flacons contenant les différentes solutions sont placés à une hauteur qui peut varier, au-dessus de la table d'opération. Ces flacons sont reliés par l'intermédiaire d'un tube de verre en Y à un tube capillaire qui présente dans sa portion supérieure une dilatation ampullaire qui permettra d'établir un goutte à goutte et de contrôler ainsi le débit de la perfusion et le niveau du liquide.

Les deux branches du tube en Y sont munies de robinets permettant de faire passer alternativement le liquide de lavage et le fixateur dans le tube capillaire.

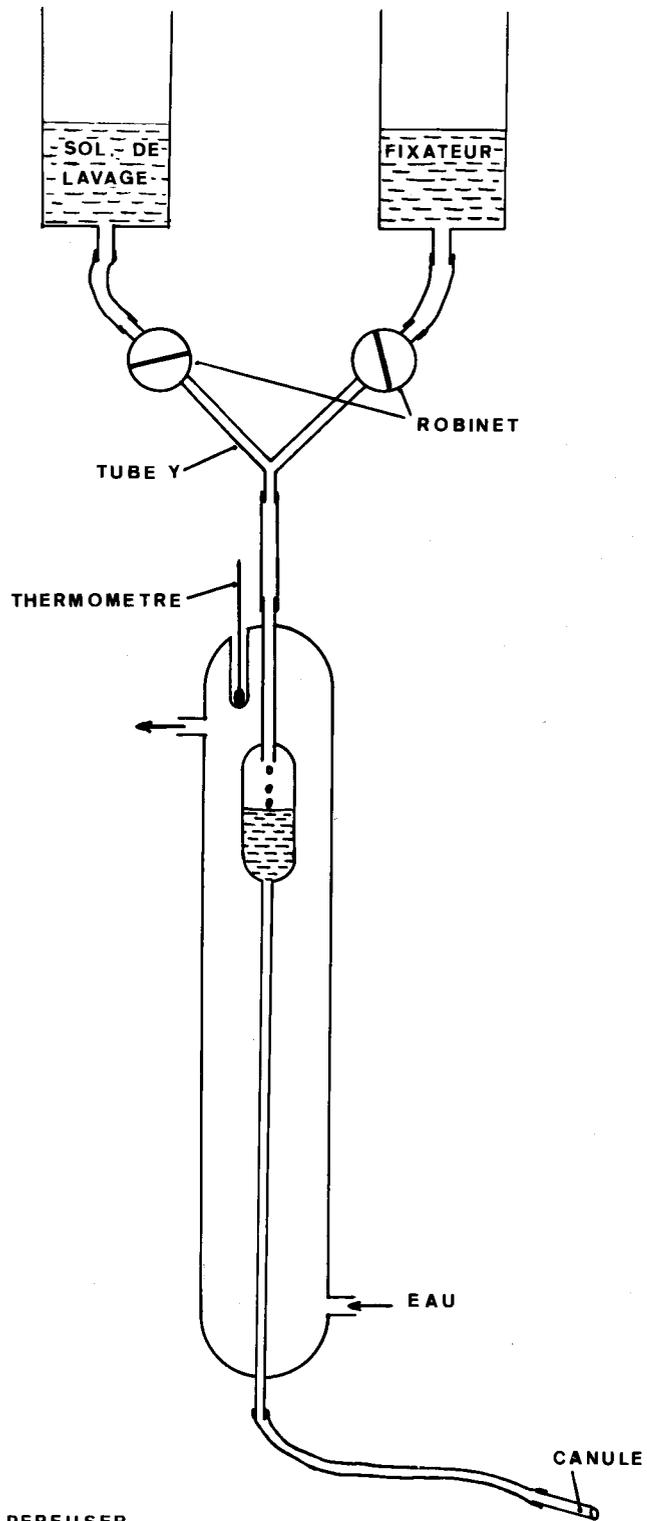
Le niveau du liquide dans la dilatation ampullaire

(✱) mise au point dans le laboratoire du Pr. K.C. RICHARDSON. Laboratoire de Neuroanatomie. National Institute of Neurological diseases and Blindness. National Institutes of Health, Bethesda (Maryland) U.S.A. au cours d'un stage effectué à titre de visiting fellow 1963-1964.

du tube capillaire peut être amené à des hauteurs variables afin d'adapter la pression de la perfusion aux données physiologiques établies pour le courant sanguin de l'animal.

Le tube capillaire est relié à une canule en verre ou en métal par un tuyau souple en matière plastique. La canule présente un diamètre égal à celui de l'aorte du Cobaye au niveau de sa crosse, son extrémité distale est taillée en biseau puis passée à la flamme afin d'en émousser les bords ; en effet si cette extrémité reste tranchante, elle pourrait soit perforer, soit disséquer la paroi aortique en deux de ces plans entre lesquels elle s'insinue dans pour autant pénétrer dans la lumière.

Pour que la solution physiologique et surtout la solution de fixateur soient à température constante, nous avons entouré le tube capillaire sur toute sa hauteur, par un manchon en verre relié à son extrémité inférieure par un tuyau souple en caoutchouc à une arrivée d'eau à température constante. L'extrémité supérieure de la chambre créée par ce manchon en verre autour du tube capillaire est munie d'une ouverture qui permet l'écoulement de l'eau.



APPAREIL A PERFUSER

Une cavité en doigt de gant est aménagée à la partie supérieure du manchon pour recevoir un thermomètre, ce qui permet la lecture directe de la température de l'eau circulant autour du tube capillaire et, par la même, du liquide de perfusion.

Les meilleurs résultats nous ont été donnés avec une température de perfusion avoisinant 37° C.

- Techniques opératoires.

Les animaux sont anesthésiés par injection intrapéritonéale d'hydrate de chloral à une dose de 40 mg/ 100 g par kilog de poids.

Pour éviter la coagulation intra-vasculaire du sang et la formation de microthromboses nous injectons également de l'héparine.

Les Cobayes sont soigneusement rasés et plongés dans un bain d'eau glacée pendant une dizaine de minutes afin d'amener la température rectale aux environs de 25° C.

L'animal couché sur le dos est attaché par les pattes sur une planchette de bois, la tête maintenue dans le prolongement du corps par du ruban adhésif.

La paroi abdominale est largement fendue par une incision le long de la ligne blanche, le thorax est ensuite ouvert par section, de l'appendice xyphoïde aux bords internes des régions axillaires. Un chronomètre est alors mis en marche pour contrôler la durée de l'opération. Le plastron sterno-costal est relevé, la pointe du cœur saisie entre les griffes d'une pince et la paroi cardiaque est sectionnée dans son tiers inférieur.

La canule est alors introduite par le ventricule gauche dans la portion ascendante de la crosse aortique où elle est immobilisée par une pince spéciale qui épouse son contour.

L'oreillette droite est aussitôt sectionnée pour permettre l'évacuation du sang, puis des solutions perfusées. Dès la mise en place de la canule, la solution de lavage pénètre dans le système circulatoire de l'animal.

En principe le temps écoulé entre l'ouverture du thorax et la mise en place de la canule ne dépasse pas 30 secondes, ce qui rend superflu la mise en place et le maintien d'une respiration artificielle.

La durée du lavage par la solution physiologique n'excède pas une minute. Pendant ce laps de temps 50 cc de solution sont perfusés. Aussitôt après, le fixateur est introduit dans l'arbre vasculaire (l'arrêt du passage de la solution de lavage et l'ouverture du circuit qui contient le fixateur sont obtenus en jouant successivement sur les robinets situés sur les branches du tube en Y de l'appareil à perfuser). Le maintien d'un niveau liquidien dans la dilatation ampullaire du tube capillaire permet d'éviter la pénétration de bulles d'air dans l'appareil circulatoire de l'animal : en effet ces bulles d'air pourraient obturer certains vaisseaux et empêcher ainsi la pénétration du fixateur.

Dès l'arrivée du fixateur dans la crosse de l'aorte, des pinces sont placées sur l'aorte thoracique ainsi que sur les deux pattes antérieures de l'animal pour éviter que la solution osmique ne diffuse ailleurs que dans l'extrémité céphalique du cobaye.

Un raidissement spectaculaire et une coloration brunâtre des téguments témoignent de la position adéquate de la canule et de la bonne pénétration du fixateur.

Pendant la première minute le débit de la perfusion doit être rapide, il sera ensuite diminué et maintenu constant au cours des quatre minutes qui suivent ; 80 cc de fixateur sont suffisants.

8) Prélèvement, Inclusion, Examen des coupes.

Après la perfusion, la calotte cranienne est réséquée, la tente de la selle turcique est délicatement découpée, de cette façon il est possible de disséquer l'hypophyse et la tige hypophysaire sans les endommager et surtout sans les dissocier de l'hypothalamus. La région hypothalamique contenant l'infundibulum est repérée et coupée frontalement en tranches de 1mm d'épaisseur. Les fragments obtenus sont plongés pendant 2 heures, à 4°C, dans une solution de fixation identique à celle qui a servi à la perfusion.

La déshydratation progressive a lieu dans de l'alcool méthylique à partir d'une concentration de 50° (sinon des précipités se forment). Les temps utilisés sont les suivants :

3	minutes	dans	de	l'alcool	à	50°
3	"	"	"	"	"	70°
3	"	"	"	"	"	80°
5	"	"	"	"	"	95°

3 bains successifs de 10 minutes dans de l'alcool méthylique absolu. L'inclusion se fait dans l'araldite suivant la technique de RICHARDSON et coll (1960) modifiée.

Pour assurer l'infiltration des tissus un passage de 20 minutes dans de l'oxyde de propylène est nécessaire ^{il est} suivi d'un bain de 3 heures dans un mélange à parties égales d'araldite et d'oxyde de propylène.

Les prélèvements sont laissés ensuite pendant une quinzaine d'heures dans le mélange final d'araldite, au réfrigérateur.

L'inclusion se fait dans le couvercle de petites boites de Pétri (10cm de diamètre) préalablement tapissé par une feuille de papier d'aluminium. Les sections de l'infundibulum sont placées à plat sur le papier d'aluminium et recouvertes d'araldite.

Cette méthode d'inclusion à plat permet déjà d'obtenir une orientation approximative des prélèvements.

La polymérisation s'effectue dans une étuve réglée à 60° C. Elle est obtenue au bout d'environ 5 heures.

(Le mélange final d'araldite que nous utilisons est le sui-

vant : Araldite M C Y 212 : 5 cc.

 Durcisseur H Y 924 : 5 cc.

 Accélérateur D Y 064 : 15 gouttes (✱)

Après avoir décollé la feuille d'aluminium adhérente à la plaque d'araldite polymérisée, chacun des prélèvements est découpé à l'aide d'une scie très fine et fixé à l'aide de cire à cacheter sur un support cylindrique en bois ou en résine ayant la forme et le diamètre des capsules de gélatine utilisées classiquement pour les inclusions.

Des coupes semi-fines de large surface pour l'orientation précise des blocs et l'obtention de coupes frontales du noyau infundibulaire sont réalisées à l'aide de couteaux de verre sur un ultramicrotome Porter-Blum et examinées au microscope optique après coloration par une solution alcaline de bleu de toluidine.

Les coupes ultra-fines recueillies sur des grilles collodionnées sont ensuite examinées et photographiées dans un microscope Siemens Elmiskop 1 A après coloration au citrate de

(✱) Produits fabriqués par les établissements Prochal (France) sous licence CIBA (Angleterre).

plomb selon REYNOLDS (1963) ou à l'hydroxyde de plomb selon KARNOVSKY (1961).

2) Résultats

a) Les cellules infundibulaires.

Les cellules du noyau infundibulaire sont caractérisées par les éléments suivants (Pl. V).

3) Corps cellulaire

D'assez grande taille (20 μ) il est généralement de forme ovulaire, du moins quand la coupe ne passe pas par ses prolongements.

Le noyau relativement volumineux (10 à 11 μ), le plus souvent arrondi, est creusé de nombreuses incisures parfois très profondes. Son nucléole assez gros est généralement à disposition centrale. On note la présence, au niveau de la membrane nucléaire de nombreux pores annelés (Pl. VI, fig. a).

L'ergastoplasme de type classique varie considérablement d'importance d'une cellule à l'autre. Il peut se présenter sous différents aspects :

PLANCHE V.

Aspect général de la région du noyau infundibulaire
avec

- une portion de cellule infundibulaire
Noyau (N) avec incisures. Nucléole (n). Appareil
de Golgi (G). Ergastoplasme périphérique (E.R.). Amas de lipo-
fuschine (L). Vésicule hérissée (flèche). Polysomes (P).

- et le parenchyme nerveux environnant contenant de nom-
breuses extrémités présynaptiques, des fibres myélinisées.
vaisseau (V) ; X 25 000



- soit rejeté à un pôle de la cellule, contre la membrane cellulaire ; il est alors constitué de saccules très allongés parallèles les uns aux autres (Pl. VI, fig. b).

- soit disséminé dans tout le cytoplasme, il est dans ce cas sous forme vésiculaire (Pl. VI fig.a ; Pl. VII, fig. a).

Toutefois on a pu observer des saccules ergastoplasmiques littéralement accolés les uns aux autres avec absence de ribosomes dans ces zones d'accolement (Pl. VI, fig. e).

Par ailleurs, le cytoplasme est très riche en polysomes (Pl. VI, fig. a).

Le réticulum endoplasmique lisse, peu abondant n'a pas de localisation précise.

Les mitochondries sont arrondies ou allongées, elles n'offrent rien de particulier à signaler.

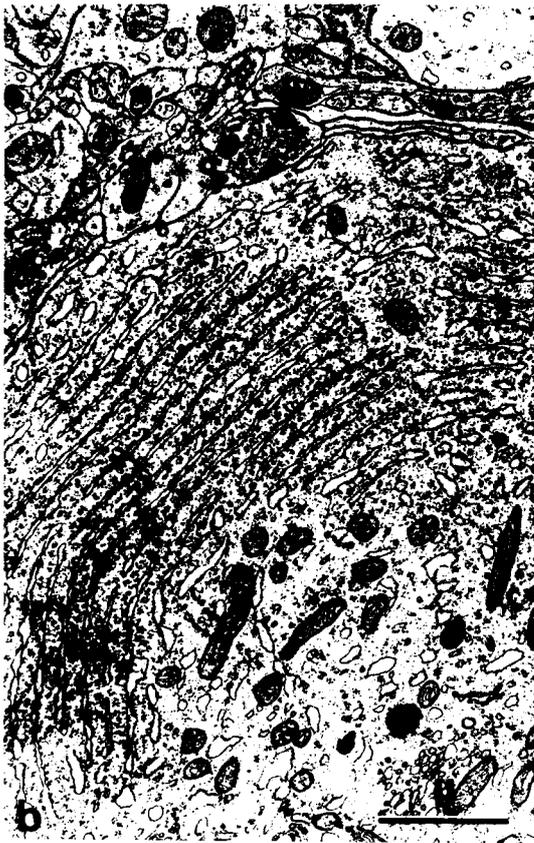
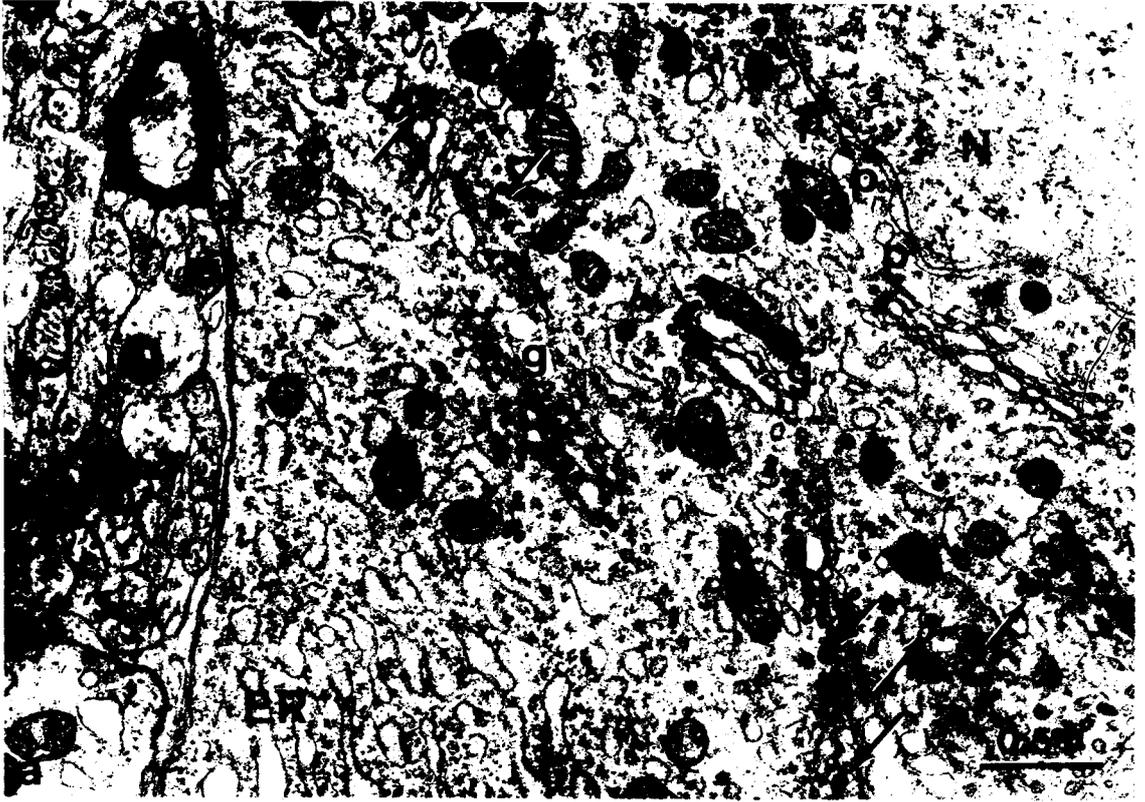
L'appareil de Golgi à disposition périnucléaire, occupe un volume très important dans la cellule. Il est surtout constitué par une multitude de microvésicules golgiennes (Pl. VI, fig. a).

PLANCHE VI.

Fig. a : cellule infundibulaire avec son noyau (N) dont la membrane présente des pores annelés (p), son ergastoplasme sous forme vésiculaire (E.R.) son appareil de Golgi développé (G) avec au voisinage quelques vésicules à coeur dense (flèche). Remarquer l'abondance des polysomes ; X 30 000

Fig. b : Ergastoplasme sous forme "lamellaire" et rejeté à un pôle de la cellule. Synapses-axo-somatique (S) ; X 16 000

Fig. c ; aspect particulier de l'ergastoplasme Saccules pratiquement accolés avec absence de ribosomes dans les zones d'accolement (flèches) ; X 40 000



A son voisinage immédiat, on peut observer les éléments suivants :

- des vésicules arrondies de 2000 Å à paroi hérissée ("coated vésicules" des auteurs anglo-saxons)(Pl.V).
- des corps denses de 500 à 600 m μ d'aspect granuleux, entourés le plus souvent par une double membrane: éléments sans doute à valeur lysosomique (Pl.V).
- des éléments polymorphes de 600 à 1000 m μ contenant vraisemblablement des lipofuchsines.
- des corps multivésiculaires.

Le cytone émet très souvent des petites expansions en doigt de gant coiffées par des extrémités présynaptiques (Pl. VIII, fig. a)

Dans certaines d'entre elles il est possible d'observer des densifications sous-synaptiques (TAXI 1967) (Pl. VII, fig.a). Ces densifications dans la région sous-synaptique apparaissent comme des lignes osmiophiles de 250 à 500 Å d'épaisseur, parallèles à la membrane post-synaptique et à une distance d'environ 250 à 500 Å. Elles sont toujours localisées en face des zones dites "actives" des synapses, mais elles sont toujours plus petites que la "zone active" elle même.

5) Prolongements dendritiques (Pl. VII, fig. a)

Les dendrites des cellules du noyau infundibulaire sont très nombreuses et ont un trajet pratiquement rectiligne à proximité du corps cellulaire puisqu'il nous a été possible de suivre plusieurs d'entre elles sur une distance de 80 μ .

Tout au long de ces dendrites, on observe une grande quantité d'épines de CAJAL (Pl. VII, fig. d) et quelques gemmules dont la taille peut atteindre 3 à 5 μ ; certaines d'entre elles sont en forme de massue (Pl. VII, fig. e), d'autres plus allongées se terminent également par une extrémité renflée sur laquelle vient faire synapse un axone (Pl. VII, fig. b et c).

6) Prolongements axoniques.

Ils sont relativement grêles et contiennent parfois des vésicules à coeur dense, semblables à celles observées dans la région golgienne (Pl. IX, fig. b).

b) Afférences.

Les cellules du noyau infundibulaire présentent de nombreuses afférences d'origine différentes, comme cela a d'ailleurs été montré par les techniques d'imprégnation argentique.

PLANCHE VII

Fig. a Périphérie d'une cellule du noyau infundibulaire avec

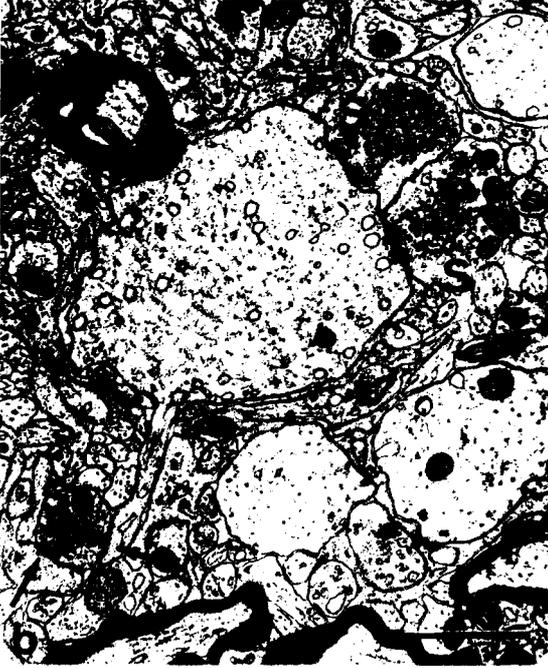
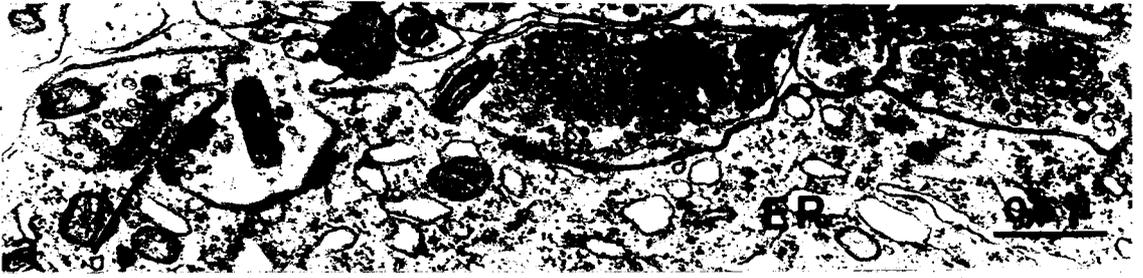
- un ergastoplasme sous forme vésiculaire (E.R.)
- une évagination en doigt de gant littéralement coiffée par une terminaison axonale présynaptique (flèche)
- synapses axosomatiques (S) ; X 28 000

Fig. b : Coupe transversale d'une dendrite qui présente une gemmule assez longue avec une extrémité renflée sur laquelle se trouve une terminaison axonale présynaptique. Remarquer la bipolarité de cette terminaison nerveuse (flèche). (S) synapses axodendritiques avec dans la portion présynaptique des vésicules de tailles très inégales ; X 16 000

Fig. c : Coupe longitudinale d'une dendrite avec une gemmule renflée à son extrémité. (S) extrémité présynaptique à double polarité (flèche) ; X 14 000

Fig. d ; Coupe longitudinale d'une dendrite présentant deux épines de Cajal avec lesquelles font synapse des axones. Remarquer encore la double polarité d'une extrémité présynaptique (flèche) ; X 29 000

Fig. e : Aspect en massue d'une gemmule partant d'une dendrite d'une cellule du noyau infundibulaire. (S) synapse axodendritique ; X 24 000



Ceci peut être également confirmé en microscopie électronique, du moins si l'on se base sur l'hétérogénéité de structure des pieds terminaux périsonomatiques et péri-dendritiques. En effet on observe autour du cytone, au niveau des dendrites, de leurs épines de CAJAL, et de leurs gemmules, une multitude d'extrémités présynaptiques dont l'aspect ultrastructural diffère d'une terminaison à l'autre.

C'est ainsi que l'on peut identifier environ 5 types d'extrémités présynaptiques:

1) Terminaisons neurosécrétoires probablement peptidiques contenant des vésicules synaptiques et des granules denses limités par une membrane. Leur taille est d'environ 2000 Å.

Ce type est cependant assez rare (Pl. VIII, fig. d)

2) Extrémités présynaptiques renfermant en dehors des vésicules synaptiques des vésicules claires de tailles très inégales dans la même terminaison nerveuse (diamètre variant de 500 à 1600 Å (Pl. VIII, fig.c).

3) Boutons terminaux avec des vésicules synaptiques et des vésicules arrondies de 1000 à 1200 Å conte-

PLANCHE VIII.

Fig. a : Demyélinisation d'une fibre nerveuse qui fait synapse "en passant" (flèche) ; X 22 000

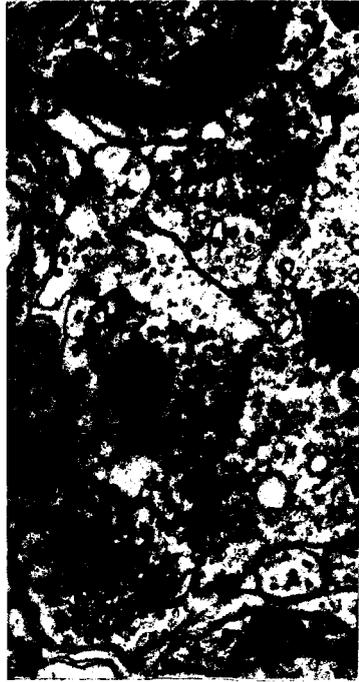
Fig. b : Synapses axosomatiques. La flèche indique des granules contenus dans l'extrémité présynaptique de type 4 ; X 24 000

Fig. c : Synapses axodendritiques renfermant des vésicules claires de tailles très inégales associées à des vésicules synaptiques. La flèche montre une vésicule synaptique qui semble s'ouvrir dans l'espace intersynaptique ; X 24 000

Fig. d : Extrémité présynaptique de type neurosé-
crétoire; X 23 000

Fig. e : Synapse axodendritique avec terminaison
présynaptique de type 3 ; X 24 000

Fig. f : Extrémité présynaptique de type 5; X 24 000



nant du matériel très dense à contour flou et irrégulier (Pl. VIII, fig. e).

4) Terminaisons nerveuses présentant des vésicules synaptiques associées à des granules formés d'une petite masse dense arrondie de 800 \AA de diamètre entourée par une membrane (Pl. VIII, fig. b).

5) Terminaisons présynaptiques constituées par des vésicules synaptiques, certaines étant de petite taille (diamètre $< \overset{\circ}{\text{à}} 350 \text{ \AA}$) parfois à centre dense et des vésicules de $1500 \text{ à } 1800 \text{ \AA}$ contenant un microgranule plus ou moins allongé très osmiophile et le plus souvent excentrique (Pl. VIII, fig. e).

Ce dernier type de terminaison nerveuse se rencontre rarement mais il nous a été possible de l'observer également au contact de cellules du noyau infundibulaire chez le Rat.

c) Eléments exogènes.

De très nombreux éléments nerveux et névrogliaux transitent dans la région du noyau infundibulaire notamment **des axones** amyéliniques et des fibres myélinisées, généralement

associées en faisceaux. Certaines de ces fibres se démyélinisent dans cette région sans doute pour s'y terminer (Pl. VIII, fig. a).

De nombreux axones myéliniques ou amyéliniques font synapse "en passant" avec des éléments de type dendritique dans la région du noyau infundibulaire (Pl. VIII, fig a).

Nous n'avons pas vu de synapses axo-axoniques indiscutables.

d) Vascularisation

En dehors des vaisseaux de type classique, il existe au niveau du noyau infundibulaire des capillaires qui présentent à l'extérieur de l'endothélium un espace péri-capillaire limité de part et d'autre par une membrane basale.

Dans cet espace on trouve des péricytes (Pl. IX, fig.a et c). L'endothélium ne possède pas de pores diaphragmés tels que ceux décrits dans l'éminence médiane.

D'autre part la membrane basale parenchymateuse est circonscrite par une limitante névroglie continue.

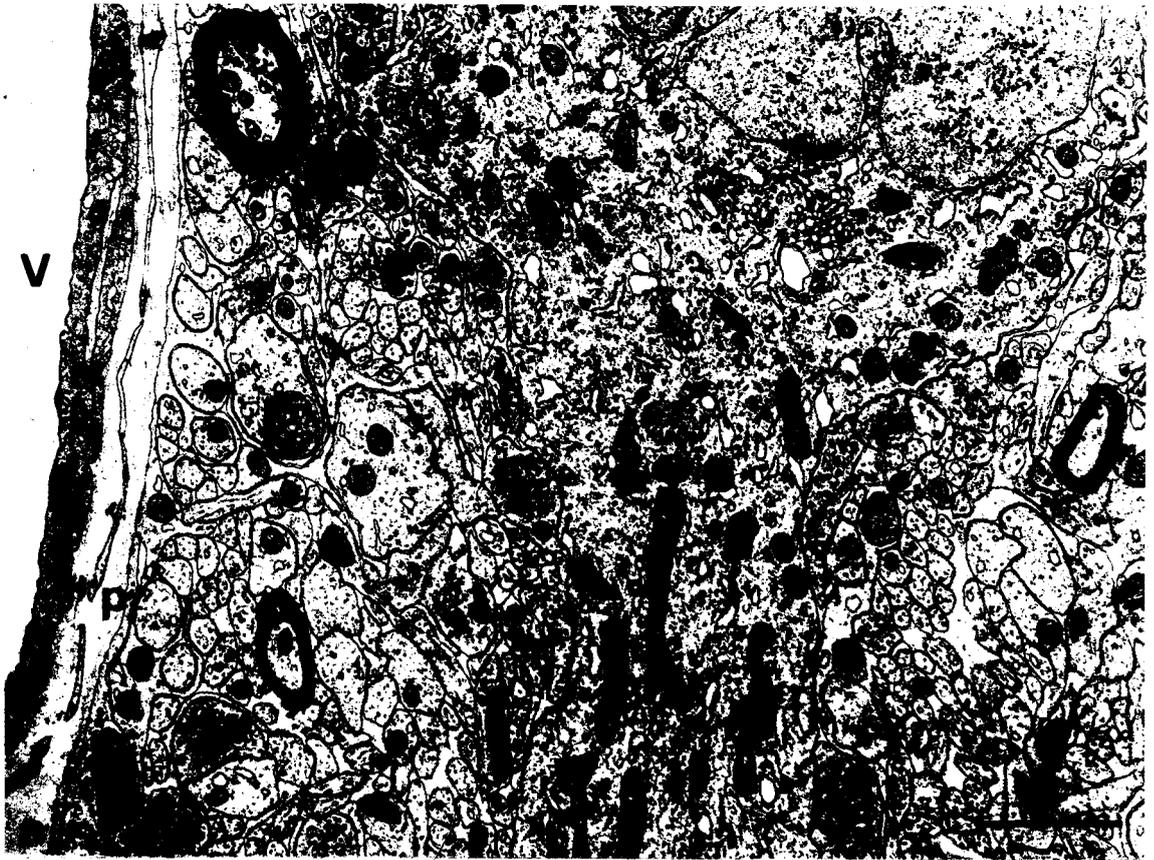
Aucune des cellules du noyau infundibulaire observées n'entretient de contact direct avec l'espace péricapillaire de ces vaisseaux.

PLANCHE IX

Fig. a : Région du noyau infundibulaire avec cellule présentant un départ dendritique. Noter les incisures nucléaires importantes, l'appareil de Golgi très développé et un vaisseau typique (V) de cette région hypothalamique, constitué par un endothélium, un espace périvasculaire (P) limité de part et d'autre par une membrane basale; X 18 000

Fig. b : Coupe longitudinale d'un axone provenant vraisemblablement d'une cellule du noyau infundibulaire. On peut voir dans l'axone des vésicules à coeur dense (flèche) identiques à celles observées au voisinage de l'appareil de Golgi dans la cellule infundibulaire; X 50 000

Fig. c : Vaisseau de la région du noyau infundibulaire constitué de la lumière vers l'extérieur, d'un endothélium (E) non fenêtré, d'une membrane basale périendothéliale, d'un espace périvasculaire (p) dans lequel se trouvent des péricytes (P) et d'une membrane basale parenchymateuse; X 18 000.



3) Discussion

A la lumière de ces résultats il ne semble pas que le noyau infundibulaire soit constitué de cellules de différents types du moins dans les conditions de fixation et d'inclusion utilisées.

Ceci avait ^{été} déjà montré par KOBAYASHI et coll en 1967 chez le Rat. Cependant Jaim ETCHEVERRY et PELLEGRINO DE IRALDI (1968) dans un récent travail effectué sur le Rat individualisent dans le noyau infundibulaire deux types cellulaires:

- des cellules sombres caractérisées par un noyau encoché, un golgi très abondant à disposition concentrique, la présence de granulations à coeur dense de 1000 Å de diamètre sans localisation précise dans le cytoplasme, de lysosomes et surtout de polysomes.

- des cellules claires à noyau plus arrondi, contenant un ergastoplasme aplati et des granulations à coeur dense.

Ces auteurs ne concluent pas quant à la signification de chacun de ces types cellulaires, et n'écartent pas l'hypothèse d'un artéfact de fixation.

Sur la base de nos observations il est plus logique de concevoir que le noyau infundibulaire est formé d'une seule catégorie de neurones qui ne sont pas tous en même temps au même stade de leur activité.

Cette hypothèse est renforcée par les résultats de notre étude au microscope électronique de la zone infundibulaire externe de l'éminence médiane qui met en évidence deux types différents de terminaisons nerveuses péricapillaires et quelques extrémités neurosécrétoires (voir prochain paragraphe.) L'un de ces types contient des granulations semblables à celles observées dans le cytone et les axones des cellules du noyau infundibulaire. L'autre type aurait donc une origine différente ce qui est en accord avec les observations effectuées en technique argentique (DELLMANN 1962,...) qui montrent que le tractus tubéro-hypophysaire n'est pas formé exclusivement de fibres provenant du noyau infundibulaire.

Par ailleurs les cellules infundibulaires ont toutes les caractéristiques ultrastructurales d'éléments à potentialité neuroglandulaire : ergastoplasme développé et appareil de Golgi très étendu et d'aspect vésiculaire.

Toutefois le nombre des vésicules à coeur dense (supports éventuels d'une sécrétion et en particulier de monoamines) de la région golgienne est peu important. Des observations identiques ont été effectuées par de nombreux auteurs (FUXE, HÖKFELT, NILSSON et REINIUS 1966, HÖKFELT 1967, BAK 1967) dans des régions du système nerveux central connues pour leur richesse en catécholamines.

Il faut donc admettre qu'en dehors des granulations périgolgiennes qui pourraient être le support de ces catécholamines, il existe également des monoamines solubles dans le cytoplasme sans support identifiable dans nos conditions de fixation et d'inclusion.

D'autres techniques de fixation et peut être même d'inclusion devront être utilisées pour tenter d'élucider ce problème de la mise en évidence des catécholamines au microscope électronique. La méthode de RICHARDSON (1966) utilisant un fixateur au permanganate qui révèle des vésicules à coeur dense dans les terminaisons présynaptiques du système nerveux périphérique, là où le tétraoxyde d'osmium ne met en évidence que des vésicules vides, ne donne pas de résultats satisfaisants

pour l'étude du système nerveux central, du moins dans les mêmes conditions expérimentales (HOKFELT 1967, LENN 1967).

Comme l'ont souligné TAXI et DROZ (1966) "la méthode autoradiographique apparaît actuellement comme seule susceptible en microscopie électronique, d'apporter des informations nouvelles sur les propriétés des fibres et des cellules nerveuses vis à vis des amines biogènes".

En ce qui concerne les cinq types de pieds terminaux autour des cellules du noyau infundibulaire, en admettant même que deux types morphologiquement très voisins ne soient que des stades successifs d'activité d'une même extrémité présynaptique, il subsiste encore plusieurs catégories de terminaisons nerveuses morphologiquement très dissemblables qui pourraient donc avoir pour origine des cellules différentes.

4) Conclusion.

Le noyau infundibulaire paraît être constitué d'un seul type cellulaire présentant tous les caractères d'un élément neuroglandulaire, contenant des granulations à cœur dense, peu nombreuses, qui seraient le support de catécholamines.

Cependant étant donné le nombre restreint de ces vésicules il faut admettre qu'il existe des monoamines solubles dans le cytoplasme ou que les techniques d'observations utilisées ont entraîné une dégranulation des vésicules.

Enfin compte tenu de la multiplicité des afférences des cellules du noyau infundibulaire, du nombre relativement important des axones faisant synapse "en passant" dans cette région, le noyau infundibulaire semble être un relai important entre les autres noyaux hypothalamiques et la voie hypophysaire.

B. L'EMINENCE MEDIANE (✱)

1) Méthode d'étude

a) Choix de la technique de fixation.

En ce qui concerne l'étude ultrastructurale de l'éminence médiane nous avons tenté dans un premier temps d'utiliser la méthode de fixation par perfusion qui nous avait donné d'assez bons résultats dans nos recherches morphologiques sur différentes régions de l'hypothalamus (noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel 1964, noyau infundibulaire 1967-1968)

(✱) Cette étude a été faite durant un stage, à titre de "Visiting Fellow" au "Laboratory of neuroanatomical sciences, National Institute of neurological diseases and Blindness, National Institutes of Health, Bethesda", Maryland U.S.A.

malheureusement nous n'avons obtenu que des succès même en faisant varier les tampons, les fixateurs (tétraoxyde d'osmium, glutaraldéhyde, aldéhyde formique). Les causes de ces échecs sont multiples et semblent liées, soit à la structure même des vaisseaux de l'éminence médiane, soit à la technique de perfusion elle-même.

- En effet les capillaires présentent une perméabilité très élevée et l'injection de fixateurs provoque leur vasoconstriction.

- De plus la pression de la perfusion, si elle est légèrement supérieure à la normale, entraîne une dilatation exagérée des capillaires, ce qui a comme conséquence une compression des tissus périvasculaires et en particulier des terminaisons nerveuses que nous désirons étudier plus spécialement.

Pour ces différentes raisons nous avons préféré abandonner la fixation par perfusion et mettre au point une méthode de fixation "in situ".

b) Composition des solutions de fixation.

On ajoute à une solution aqueuse de tétraoxyde d'osmium à 4 % une quantité égale de tampon phosphate ajusté à pH 7,4

dont la composition a déjà été donnée.

c) Technique de la fixation

Nous avons employé successivement deux méthodes de fixation :

α) Après anesthésie, le cobaye est placé en hypothermie et ensuite sous respiration artificielle grâce à l'introduction dans la trachée de l'animal d'une canule reliée à une bouteille contenant 95 % d'oxygène et 5 % de CO₂.

La selle turcique est abordée par "voie inférieure" à travers le massif maxillo-facial. Après résection partielle de la selle turcique, la solution de fixateur est injectée entre les méninges qui recouvrent la région infundibulaire à ce niveau et l'éminence médiane elle-même, ceci afin que l'acide osmique entre en contact direct avec la pars tuberalis et pénétre plus facilement dans le tissu nerveux. De plus une faible quantité de la solution de fixation est introduite à l'aide d'une aiguille très fine dans le troisième ventricule (à hauteur du chiasma optique) pour qu'elle puisse se propager dans l'éminence médiane par l'intermédiaire du recessus infundibulaire.

L'ensemble de l'opération dure environ trois à quatre minutes.

Puis sous le contrôle d'une loupe binoculaire la tente de l'hypophyse est soigneusement découpée tout autour de l'infundibulum afin d'éviter des tractions possibles sur la tige hypophysaire pendant la résection des os de la base du crâne.

Enfin l'ensemble du cerveau et de l'hypophyse est extirpé de la boîte crânienne. Pendant tout le temps que dure la dissection la région infundibulaire est constamment arrosée par du fixateur.

Cette méthode nous a donné de bons résultats mais elle présente l'inconvénient d'être longue et compliquée ; le temps de résection de la selle turcique est particulièrement délicat et très souvent il arrive que l'éminence médiane soit lésée.

3) Par la suite, nous avons préféré procéder de la façon suivante : l'animal est décapité, la calotte crânienne réséquée rapidement, l'encéphale sectionné frontalement entre le cerveau et le cervelet. La partie correspondant au cervelet et au bulbe rachidien est rejetée, on ne conserve que la région antérieure du cerveau. La voie d'abord de l'infundibulum se situe

alors entre les os de la base du crâne et la portion inférieure du cerveau qui est légèrement soulevée. Il est possible dès cet instant d'injecter à l'aide d'une aiguille très fine du fixateur au contact de la tige hypophysaire. Les nerfs trijumeaux sont sectionnés ainsi que tous les filots nerveux issus du système nerveux central qui passent par les trous de la base du crâne.

A l'aide de ciseaux très fins la tente de l'hypophyse est découpée avec soins et, ceci fait, il devient possible de "décoller" l'hypophyse de la selle turcique au moyen d'une aiguille lancéolée. Les nerfs optiques sont ensuite coupés et le cerveau peut être dégagé de la boîte crânienne de l'animal après section du bulbe olfactif. Lorsque les conditions sont favorables la durée de l'ensemble de l'opération n'excède pas deux minutes ce qui permet le prélèvement et la fixation des tissus avant que ne s'installe le processus irréversible du catabolisme cellulaire.

Le cerveau est déposé sur une lame de verre, sa face supérieure au contact de la lame. La région infundibulaire est abondamment arrosée de fixateur et de même que dans la technique précédente une injection de tétraoxyde d'osmium est pratiquée, à hauteur du chiasma optique, dans le troisième ventricule.

69

Cette deuxième méthode de fixation "in situ" est plus rapide, plus aisée, ne nécessite pas le maintien de l'animal sous respiration artificielle, mais elle donne des résultats inconstants.

d) Prélèvement, Inclusion, Examen des coupes

La région infundibulaire ainsi que l'hypophyse sont ensuite séparées du reste de l'hypothalamus, coupées sagittalement à l'aide de lames de rasoir. Les deux fragments ainsi obtenus sont plongés dans le fixateur pendant une à deux heures à 4° C. Après déshydratation dans de l'alcool méthylique l'inclusion des pièces a été effectuée dans de l'araldite suivant la méthode exposée plus haut.

L'éminence médiane a été étudiée sur des coupes frontales réalisées à différents niveaux mais également sur des coupes sagittales et parasagittales. Des coupes ultrafines ont été préalablement effectuées, colorées et examinées afin d'obtenir une orientation précise des blocs.

Des coupes ultrafines réalisées à l'aide d'un ultramicrotome Porter-Blum ont été examinées et photographiées au moyen, soit d'un microscope R.C.A., E.M.U. 3D, soit d'un mi-

croscopie Siemens Elmiskop I A., après coloration au citrate de Plomb selon REYNOLDS ou selon VENABLE et COGGESHALL (1965), à l'acétate d'urane ou successivement par les deux colorants.

2) Resultats

Notre étude a porté plus particulièrement sur la structure du plexus porte primaire, sur les prolongements nerveux et névrogliaux périvasculaires, **sur** les fibres myélinisées et amyéliniques qui entrent dans la constitution des différents tractus, enfin plus accessoirement sur les cellules épendymaires et les autres gliocytes.

a) Les cellules épendymaires.

Elles sont cubiques ou aplaties et possèdent un gros noyau. Elles présentent au pôle apical des microvillosités espacées irrégulièrement, de tailles différentes (certaines pouvant avoir une longueur de 1 à 2 microns) dont l'extrémité distale est souvent renflée. Les cils sont rares, leur structure correspond à la description classique.

Les jonctions intercellulaires sont caractérisées, près de la région apicale, par des engrènements et à leur niveau par des dispositifs spéciaux type zonula occludens, et zonula adhaerens.

Le cytoplasme de ces cellules contient de nombreuses mitochondries sans localisation bien précise, un appareil de Golgi développé, un ergastoplasme, des lysosomes, des corps multivésiculaires et des fibrilles dispersées.

Entre les épendymocytes, et également dans la lumière du recessus infundibulaire on note la présence de quelques axones contenant des vésicules synaptiques et des mitochondries ; par contre nous n'avons pas vu de véritable différenciation synaptique entre des axones et les cellules épendymaires.

b) Les autres gliocytes

Ils se rencontrent dans toute l'épaisseur de l'émience médiane ; leur corps cellulaire ne possède pas de caractères particuliers ; cependant il faut noter que un ou deux cils ont été observés émergeant de quelques rares cellules névrogliales.

Leurs prolongements seront étudiés avec les zones de contact neuro-vasculaire .

c) Les fibres nerveuses

Elles sont très hétérogènes et on peut les classer

en plusieurs catégories. Nous les étudierons successivement dans la zone fibrillaire puis dans la zone infundibulaire externe.

x) La zone fibrillaire

Elle est constituée essentiellement de fibres nerveuses myélinisées ou non, neurosécrétoires ou non.

- Les fibres myéliniques :

Elles sont relativement nombreuses, de forme très irrégulière leur diamètre variant entre 0,5 et 8 microns. La myéline est constituée de 3 à 20 lamelles élémentaires.

- Les fibres neurosécrétoires :

Elles sont généralement de grand diamètre : il semble qu'elles soient de deux sortes :

- les unes contiennent de nombreuses granulations sécrétoires limitées par une membrane dont la taille est d'environ 800 Angströms (Pl. X, fig. b).

- les autres renferment des granulations moins nombreuses moins denses, entourées également par une membrane et dont le diamètre peut atteindre 0,25 micron (Pl. X, fig. c).

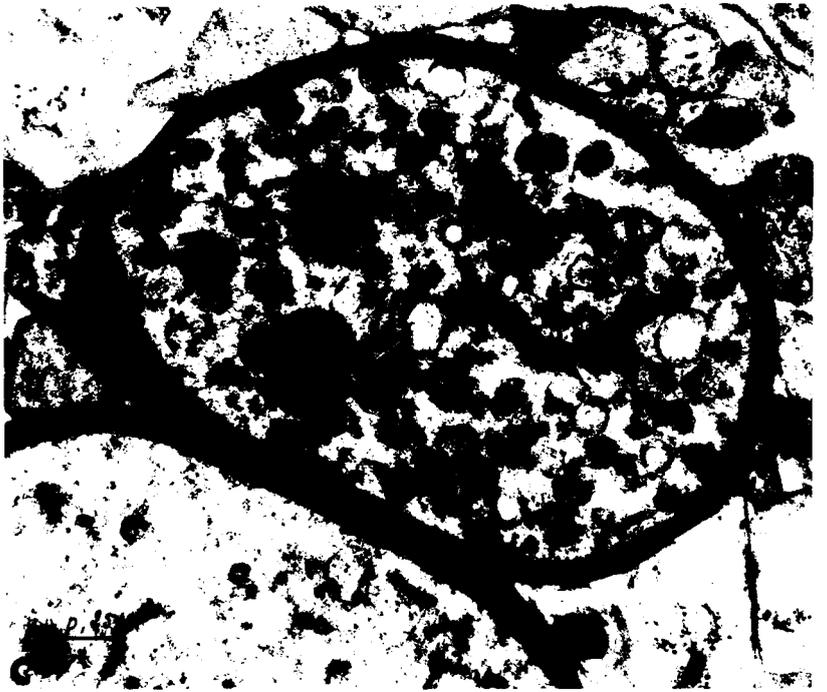
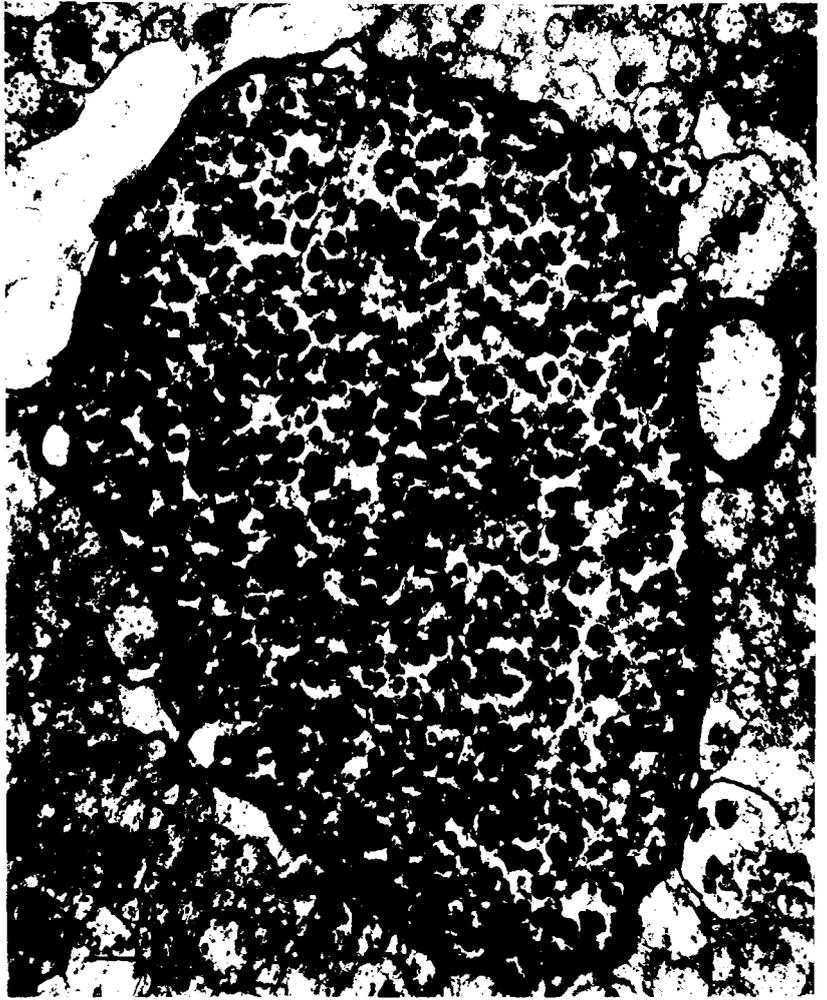
Certaines de ces granulations volumineuses présentent un aspect chevelu et paraissent constituées de lamelles osmiophiles.

PLANCHE X

Fig. a : Démyélinisation d'une fibre nerveuse non neurosécrétoire (citrate de Pb)

Fig. b : Fibre myélinisée neurosécrétoire avec granulations nombreuses, denses de 800 Å environ (citrate de Pb)

Fig. c : Fibre myélinisée neurosécrétoire avec granulations de diamètre d'environ 0,25 micron, moins nombreuses moins denses ; certaines présentant un aspect "chevelu" (citrate de Pb).



On rencontre également dans ce type de fibres des vésicules "vides" de la taille des granulations neurosécrétoires liées sans doute à la cession du matériel neurosécrétoire.

- Les fibres non neurosécrétoires :

Elles sont en moins grand nombre que les fibres neurosécrétoires et sont également localisées dans la zone fibrillaire. Leur aspect est différent tout au long de leur trajet. En effet lorsqu'on les examine en coupe longitudinale, on peut voir de multiples dilatations plus ou moins volumineuses, à contours irréguliers, séparées les unes des autres par des espaces variables.

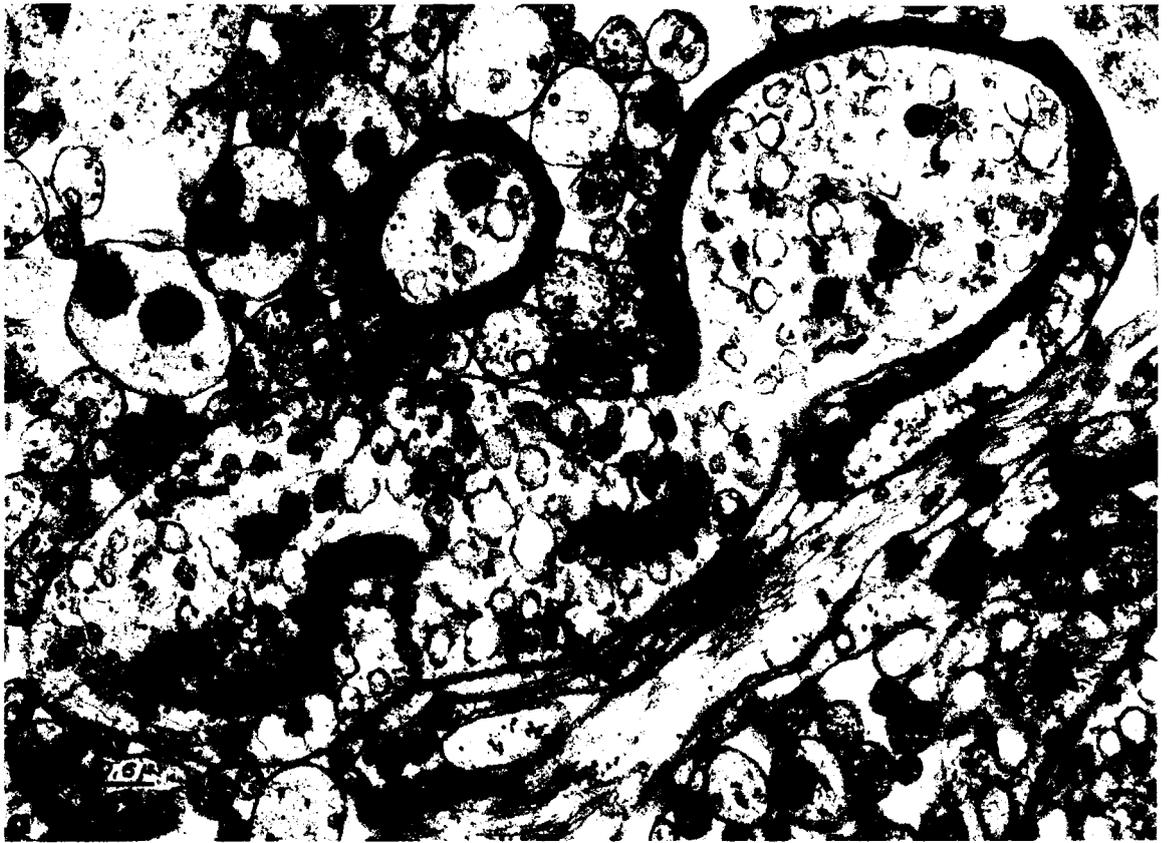
Le nombre des fibres myélinisées diminue considérablement au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'hypophyse postérieure. Ceci peut être dû, d'une part à la démyélinisation de certaines fibres, d'autre part à leur terminaison dans l'éminence médiane. Il semble que ces deux explications puissent être retenues.

En effet certaines fibres, qu'elles soient neurosécrétoires ou non, perdent leur gaine de myéline, sans doute à proximité de leur terminaison, soit dans le parenchyme nerveux

PLANCHE XI

Fig a : Démyélinisation d'une fibre neurosécrétoire contenant presque exclusivement des vésicules vidées de leur neurosécrétat. Noter autour de cette fibre nerveuse des fibres amyéliniques très fines (citrate de Pb)

Fig. b, c : Aspect particulier du réticulum endoplasmique granuleux dans (b) une fibre nerveuse amyélinique et (c) dans une fibre nerveuse myélinique (citrate de Pb).



(Pl. XI, fig. a, Pl. X, fig. a), soit dans les espaces péricapillaires (le processus de démyélinisation est semblable à celui observé au niveau des noeuds de RANVIER). Sur la microphoto (g) de la planche XIV on distingue dans l'espace périvasculaire une fibre neurosécrétoire faiblement myélinisée, située au milieu d'une cellule.

Sur des coupes séries de cette même région il nous a été permis de constater que cette fibre nerveuse perdait sa gaine de myéline, se divisait, tout en restant toujours à l'intérieur de cette même cellule dont nous essaierons de préciser la nature au cours de la discussion.

De plus il existe au contact des anses capillaires longues quelques terminaisons pré-synaptiques neurosécrétoires. Par ailleurs nous avons pu observer un grand nombre de corps de HERRING soit en plein tissu nerveux, soit dans l'espace périvasculaire des capillaires intra-infundibulaires.

Ces corps de HERRING (Pl. XII, fig. b) apparaissent comme des dilatations importantes (5 à 12 microns de diamètre) d'axones myélinisés ou non.

Ils ont un contenu très hétérogène formé :

PLANCHE XII

Fig. a : Trois fibres nerveuses entourées par une même gaine de myéline.

Fig. b : Corps de Herring contenant de nombreuses mitochondries ainsi que des granulations neurosécrétoires ; ce corps de Herring provient d'une fibre nerveuse myélinisée (citrate de Pb)



- de nombreuses mitochondries arrondies ou allongées à matrix très densifiée

- de nombreuses granulations sécrétoires de tailles très différentes (1500 à 2000 Angströms), de densité variable

- de vésicules "vides"

- de tubules et fibrilles à disposition anarchique.

Il est difficile de préciser sur nos images si ces corps de HERRING sont terminaux, ou si ce sont des dilatations localisées sur le trajet d'axones.

Enfin une mention toute particulière doit être accordée à la figure (a) de la planche XII sur laquelle on peut voir trois fibres nerveuses entourées par une même gaine de myéline. Nous avons pu observer de telles images dans la zone infundibulaire interne chez tous les animaux que nous avons étudiés.

- Les fibres amyéliniques :

Elles peuvent être neurosécrétoires ou non.

Les fibres amyéliniques neurosécrétoires se rencontrent surtout dans la zone fibrillaire. Mis à part l'absence d'une gaine de myéline, elles sont en tous points semblables aux fibres myélinisées neurosécrétoires.

Quant aux fibres amyéliniques non neurosécrétoires elles sont extrêmement nombreuses et on les observe dans la partie inférieure de la zone fibrillaire et surtout dans la zone infundibulaire externe.

Dans la zone fibrillaire elles ont un diamètre de 1 à 2 microns et sont le plus souvent disposées en faisceaux parallèles à l'axe de l'éminence médiane.

Aussi bien dans les fibres myélinisées que dans les grosses fibres amyéliniques non neurosécrétoires on voit, assez rarement cependant, des "corps lamellaires" constitués d'un empilement de saccules aplatis et de petits grains de quelques dizaines d'Angströms alignés entre ces saccules (Pl. XI, fig. b et c).

A) La zone infundibulaire externe (Pl. XIII)

Elle est formée de rares fibres myéliniques de très petit calibre et surtout de fibres amyéliniques. Le diamètre de ces dernières est très variable, il va de 0,1 à 1 micron.

Les fibres "épaisses" sont les moins nombreuses

PLANCHE XIII.

Coupe frontale d'éminence médiane montrant une anse intra-infundibulaire. On distingue le vaisseau (V) limité par son endothélium mince. (E), cellule endothéliale avec son noyau. (E.P.) espace périvasculaire, très important, limité par une membrane basale capillaire et une membrane basale parenchymateuse bordant les éléments nerveux et névrogliaux. Dans l'espace périvasculaire un fibroblaste (F). Au niveau du parenchyme nerveux on remarque de nombreuses terminaisons nerveuses péricapillaires ainsi que des fibres nerveuses non terminales. (M), fibre myélinique (coloration par le citrate de Pb).



et le plus souvent dispersées. A l'intérieur de certaines d'entre elles on peut noter la présence de granulations dont la taille et les caractères morphologiques sont identiques à ceux des vésicules à coeur dense existant dans le cytone et les axones des cellules du noyau infundibulaire.

Sur des coupes frontales de l'éminence médiane les fibres très fines, invisibles au microscope optique, apparaissent en section transversale et groupées en petits faisceaux d'une dizaine d'éléments.

d) Vascularisation

Avant d'envisager la structure fine du plexus porte primaire, signalons que dans la zone infundibulaire interne nous avons pu observer des capillaires identiques en tous points aux capillaires intra-nevraxiaux. Il n'est pas possible de dire si ces capillaires appartiennent ou non au plexus porte primaire.

Le système porte primaire

Comme nous l'avons vu il est constitué histologiquement d'un plexus intercalaire entre l'éminence médiane et

la pars tuberalis qui donne naissance à des anses intra-infundibulaires longues et courtes. La structure de ces différents éléments du plexus porte, révélée par la microscopie électronique est sensiblement identique.

On distingue un revêtement endothélial, un espace péricapillaire compris entre deux membranes basales, l'une sous-endothéliale, l'autre située du côté du tissu nerveux, (la membrane basale parenchymateuse), cette dernière bordant les prolongements nerveux et névrogliques qui entre dans la constitution "des gaines péricapillaires".

Dans cet espace périvasculaire on rencontre des fibres collagènes ainsi que des éléments cellulaires de type péricyte (Pl. XIII).

Nous nous proposons d'étudier plus en détail la structure fine de ces capillaires infundibulaires.

A) L'endothélium

Il est généralement de faible épaisseur, (0,06 micron en dehors des régions périnucléaires), constitué par des cellules endothéliales qui s'articulent par simple apposition ou en s'engrénant sans qu'il y ait pour cela des dispositifs de jonction particuliers, type desmosome. Ces cellules possèdent un noyau volumineux allongé, saillant dans la lumière capillaire

un cytoplasme pauvre en organites mais riche en vésicules de pinocytose observables aussi bien dans la partie basale que dans la région apicale, souvent disposées en file ou en ligne. Certaines de ces vésicules peuvent atteindre 2000 Å de diamètre (Pl. XIV, fig. c).

Les cellules endothéliales présentent parfois des villosités apicales assez longues dont la taille peut varier entre 0,25 et 1,5 micron.

De plus, surtout dans le plexus intercalaire et les anses intra-infundibulaires courtes, plus rarement dans les anses capillaires longues, l'endothélium émet dans l'espace périvasculaire des expansions cytoplasmiques, qui sont ainsi au voisinage immédiat du tissu nerveux.

En effet comme on peut le voir sur la figure (b) de la planche XIV, il n'existe pas à ce niveau de membrane basale intercalée entre l'évagination endothéliale et le parenchyme nerveux. La basale endothéliale se continue avec la basale parenchymateuse isolant ainsi cette zone de contact préférentielle du reste de l'espace périvasculaire.

L'endothélium capillaire est percé de nombreux pores

de 500 Å environ, régulièrement espacés et distants de quelques centaines d'Angströms. Ces pores sont toujours diaphragmés; soit par une mince membrane de 70 Angströms d'épaisseur en moyenne présentant souvent en son centre un nodule plus ou moins arrondi, dense et d'aspect granuleux. (Pl. XIV, fig. b, c, d, e, f,),

soit plus rarement par deux minces membranes parallèles qui semblent situées dans le prolongement du feuillet externe de la membrane plasmique endothéliale.

β) L'espace périvasculaire

Il est compris entre deux membranes basales, l'une sous-endothéliale, l'autre située en bordure du parenchyme nerveux (basale parenchymateuse). Ces deux membranes basales ont une structure identique, elles se présentent comme de minces densifications finement granuleuses, homogènes et continues de 500 à 600 Å d'épaisseur. Elles sont séparées de l'endothélium ou du tissu nerveux environnant (suivant la basale envisagée) par une zone plus claire de 200 Å environ.

L'espace péricapillaire a une largeur qui varie de quelques centaines d'Angströms à un micron et plus.

PLANCHE XIV

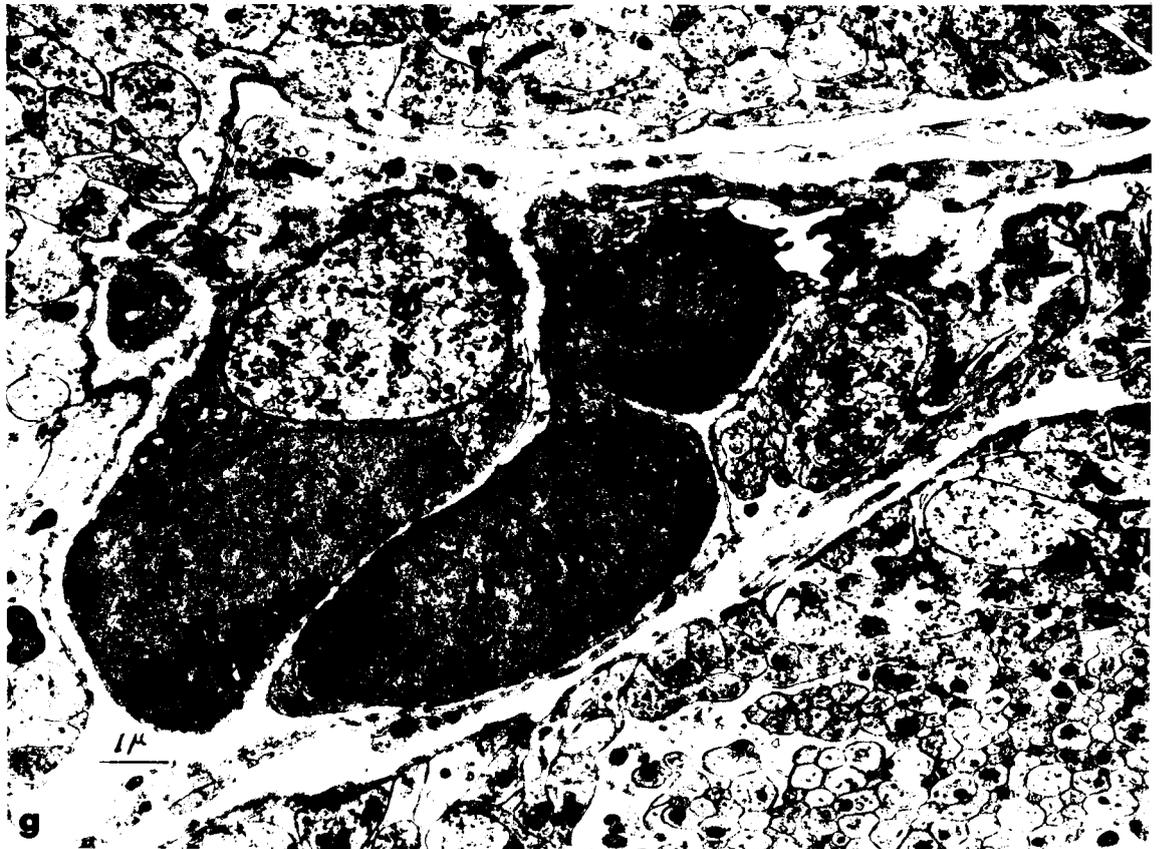
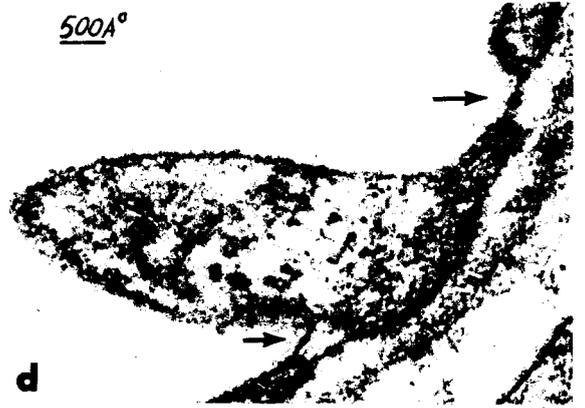
Fig. a : Villosité apicale de l'endothélium; on distingue de plus, des "pores" endothéliaux diaphragmés (citrate de Pb)

Fig. b : Expansion de l'endothélium dans l'espace périvasculaire; la basale capillaire se continue avec la basale parenchymateuse autour de l'expansion endothéliale qui se trouve donc en contact direct avec le parenchyme nerveux. La flèche indique un "pore" endothélial obturé par deux membranes au niveau desquelles on distingue un "bouton central". Remarquer également l'articulation de deux cellules endothéliales sans desmosome (citrate de Pb et acétate d'urane).

Fig. c : Vésicules de pinocytose dans l'endothélium (citrate de Pb).

Fig. d, e, f ; "Pores" endothéliaux obturés par une membrane simple ou par deux membranes ; les flèches indiquent les "boutons centraux" (citrate de Pb et acétate d'urane).

Fig. g : On distingue la lumière du vaisseau (flèche), la cellule endothéliale avec son noyau et, dans l'espace périvasculaire, une fibre neurosécrétoire myélinisée "incluse" dans une cellule dépourvue de membrane basale (citrate de Pb et acétate d'urane).



Il renferme de fines fibrilles collagènes identifiables grâce à leur périodicité caractéristique surtout visible après double coloration, des cellules très allongées, d'aspect rameux à noyau volumineux dont le cytoplasme contient tous les organites classiques (appareil de Golgi, réticulum endoplasmique lisse et granuleux, ribosomes, mitochondries etc...). Ces péricytes que l'on peut assimiler à des fibrocytes ne sont pas bordés par une membrane basale (Pl. XIII).

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, on peut voir également dans cet espace péricapillaire des corps de HERRING qui ne sont pas eux non plus entourés par une membrane basale et enfin des cellules "particulières" puisqu'elles englobent des fibres neurosécrétoires. Ces cellules sont, de même que les péricytes, dépourvues d'une membrane basale périphérique.

e) Les extrémités nerveuses et les éléments névrogliques péricapillaires.

Les prolongements nerveux et névrogliques qui entourent l'espace périvasculaire présentent une orientation radiale par rapport aux parois des capillaires.

c) Les terminaisons nerveuses (Pl. XV)

Elles peuvent appartenir à l'un des types suivants :

Type I. (fig. a). Terminaisons neurosécrétoires de 1 à 2 microns de diamètre, contenant des vésicules synaptiques ainsi que des granulations neurosécrétoires, denses limitées par une membrane. Ces granulations peuvent atteindre la taille de 2000 \AA . Ce type de terminaisons est plutôt rare dans l'éminence médiane il ne se rencontre qu'autour des anses intra-infundibulaires longues et courtes ; il est cependant de plus en plus fréquent au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'hypophyse postérieure.

Type II. (fig. b). Boutons terminaux renfermant des vésicules synaptiques ainsi que des vésicules légèrement plus grandes ($4 \text{ à } 700 \text{ \AA}$) centrées par des granulations à coeur dense, très osmiophiles à contour irrégulier. Ces extrémités nerveuses sont plus nombreuses que les précédentes et ne se rencontrent que dans la zone infundibulaire externe.

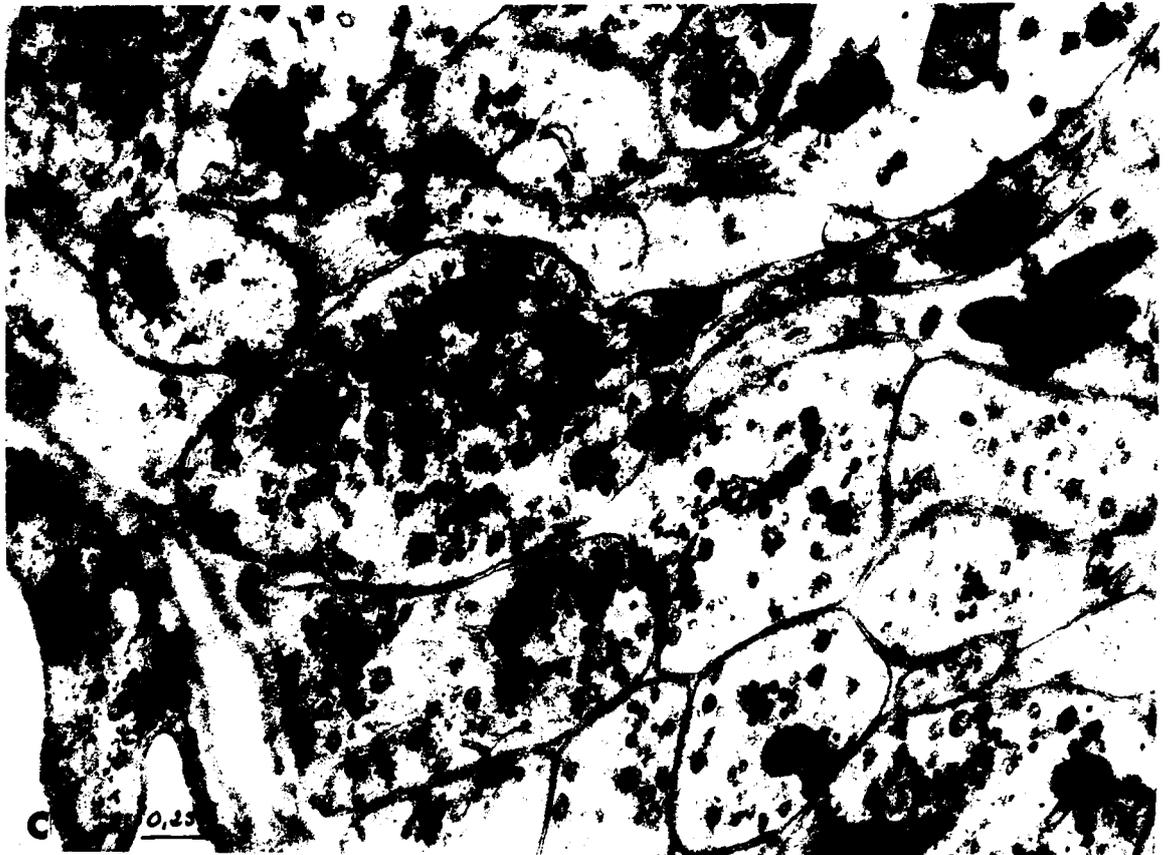
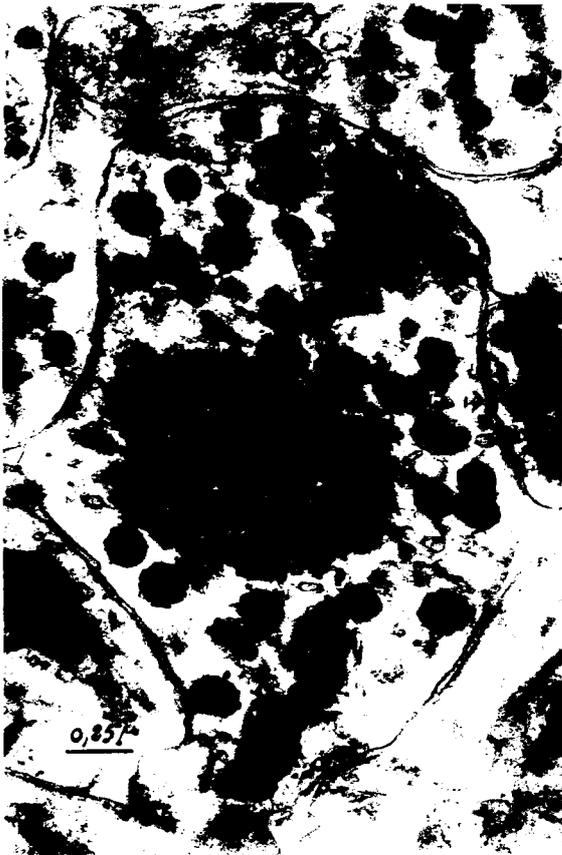
Type III. (fig. c). Terminaisons présynaptiques présentent des vésicules synaptiques associées à des vésicules de 800 à 1200 Angströms de diamètre contenant chacune une granulation arrondie

PLANCHE XV.

Fig. a : Terminaison présynaptique neurosécrétoire avec granulations neurosécrétoires et microvésicules synaptiques (citrate de Pb).

Fig. b : Terminaison nerveuse présynaptique de type II avec microvésicules synaptiques et granulations très denses (700 Å), entourées d'une membrane ; (G), glycogène (citrate de Pb).

Fig. c : Terminaison nerveuse présynaptique de type III avec microvésicules synaptiques et granulations moins denses plus grosses que celles du type II (citrate de Pb et acétate d'urane). Remarquer la différenciation d'une extrémité nerveuse au contact d'un pied astrocytique (polarité des vésicules synaptiques, épaissement de la membrane du bouton terminal en regard des vésicules synaptiques, filaments dans l'espace inter-membranaire).



de densité variable mesurant 4 à 800 Å. Ces vésicules peuvent être dépourvues de granulation centrale. Ce type d'extrémité nerveuse est observé aussi bien autour des anses intrainfundibulaire longues et courtes qu'à proximité du plexus intercalaire.

4) Les prolongements névrogliaux

En dehors des extrémités nerveuses et neurosécrétoires péricapillaires de type présynaptique, on observe autour des vaisseaux des prolongements gliocytaires délimitant entre eux de véritables logettes. Il n'existe pas de cellules névrogliales de type marginal, ni de limitante névrogliale continue. Les prolongements gliocytaires sont issus pour la plupart d'épendymocytes ou d'astrocytes de type fibreux. Dans la zone infundibulaire externe, les astrocytes présentent de véritables évaginations dans l'espace péricapillaire (Pl. XVI). Ces évaginations sont le plus souvent limitées par la membrane basale parenchymateuse.

Dans ces "micropieds" il existe presque toujours des amas denses, très osmiophiles entourés par une membrane. Certains ne présentent pas une architecture bien précise, d'autres au contraire paraissent formés par l'association de microvésicules

PLANCHE XVI

PIEDS ASTROCYTIQUES PERICAPILLAIRES AVEC EXPANSIONS
DANS L'ESPACE PERIVASCULAIRE.

Fig. a : Expansion sans présence de corps osmiophile; par contre on observe des microvésicules dont certaines contiennent des granulations denses. La flèche indique un pore endothélial diaphragmé par une "double membrane" (citrate de Pb)

Fig. b : Expansion avec corps osmiophile très dense sans structure organisée. Celle-ci déprime la basale parenchymateuse sans la traverser (citrate de Pb et acétate d'urane)

Fig. c : Dans cette expansion astrocytique on distingue de nombreux corps osmiophiles, entourés par une membrane, formés semble-t-il de microtubules et de microgranules. La flèche indique un pore diaphragmé par une membrane simple avec "bouton central" ; remarquer également les vésicules de pinocytose dans l'endothélium (citrate de Pb et acétate d'urane)

Fig. d : Expansion astrocytique qui "traverse" la basale parenchymateuse ; on distingue cinq corps osmiophiles (citrate de Pb et acétate d'urane).



ou de microtubules et de microgranules très denses. Ces amas osmiophiles qui pourraient être des dérivés lysosomiques paraissent se rencontrer uniquement dans les évaginations astrocytiques de l'espace périvasculaire ; en effet il ne nous a pas été permis de rencontrer de telles images dans les pieds astrocytiques proprement dits.

Les pieds des épendymocytes sont relativement étroits et rares autour des anses intra-infundibulaires longues; par contre ils sont plus nombreux, plus étalés, en forme de pinceau d'une vingtaine de microns de large à la périphérie des anses capillaires courtes et surtout du plexus intercalaire. Ils sont très souvent traversés par des axones.

f) Rapports inter-axoniques

Tout au long de notre étude de l'éminence médiane chez le Cobaye, quelles que soient les régions examinées nous n'avons pas observé d'images typiques de synapse axo-axonique.

g) Rapports axone-névroglie

Dans les zones de contacts neuro-vasculaires les terminaisons axoniques et les prolongements astrocytiques entre-

tiennent des rapports étroits. Très souvent nous avons remarqué qu'il existe une polarité des vésicules synaptiques contenues dans les extrémités synaptiques vers des éléments gliocytaires adjacents (Pl. XV, fig. c).

Au niveau de cette zone de contact entre l'extrémité nerveuse et le prolongement astrocytique, en regard de l'accumulation des vésicules synaptiques, la membrane de l'axone présente un épaissement comparable à celui d'une "membrane présynaptique" dans les zones dites "actives" des synapses.

L'espace intercellulaire dans cette région différenciée est souvent élargi et contient de fines fibrilles perpendiculaires à la surface de contact.

Quant à la membrane gliocytaire elle ne présente que très rarement des modifications (sous forme d'épaississement). Enfin il faut noter qu'il existe très souvent des vésicules de pinocytose dans les astrocytes au voisinage immédiat des terminaisons nerveuses.

3) Discussion

a) L'épendyme

Les cellules épendymaires qui bordent le recessus

infundibulaire présentent des zones d'engrènement et des dispositifs particuliers de jonction intercellulaires semblables à ceux observés au microscope électronique entre les épendymocytes dans plusieurs régions du système ventriculaire étudiées chez le Rat (BRIGHTMAN et PALAY 1963). Le nombre des cils dans la région apicale de la cellule est cependant plus petit. De plus les fibrilles contenues dans le cytoplasme sont généralement dispersées et ne sont pas disposées en faisceaux (BRIGHTMAN et PALAY 1963). Ces fibrilles isolées ont été également décrites dans les épendymocytes des ventricules latéraux chez le Lapin (TENNYSON et PAPPAS 1962) et le Chat (KLINKERFUSS 1964).

Notre étude ne permet pas de prendre position sur la possibilité d'une épendymosécrétion ; en effet en dehors des lysosomes (qui pourraient correspondre aux éléments Gomori positifs de la microscopie optique) nous n'avons pas observé de véritables granules sécrétoires. Cependant l'existence d'un ergastoplasme, d'un appareil de Golgi développés font penser à la possibilité, pour ces cellules épendymaires, de présenter une activité glandulaire.

Quant à la signification à donner aux axones obser-

vés dans la lumière du recessus infundibulaire ou entre les épendymocytes, elle reste également en suspens :

Pour certains auteurs (WITTKOWSKI 1967) ils assureraient l'innervation des cellules épendymaires, pour d'autres, il seraient de nature chemo-receptrice.

b) Les fibres nerveuses

La zone fibrillaire est constituée de plusieurs catégories de fibres nerveuses :

1. fibres neurosécrétoires myéliniques à gros grains peu nombreux
2. fibres neurosécrétoires myéliniques à granulations de taille moyenne
3. fibres neurosécrétoires amyéliniques
4. fibres myéliniques dépourvues de matériel neurosécrétoire, de différents calibres
5. fibres amyéliniques également de diamètre vairable, situées au voisinage de la zone infundibulaire interne.

Il semble logique de penser que les fibres neurosécrétoires correspondent aux fibres Gomori positives de la microscopie optique *et qu'elles ont pour origine les noyaux supra-optiques et paraventi-*

culaires, constituant ainsi le tractus supra-optico-hypophysaire au sens strict.

Quant à l'origine respective de ces fibres neurosécrétoires il nous est impossible de la préciser en nous basant uniquement sur les caractères morphologiques de leurs granulations. En effet le matériel neurosécrétoire issu aussi bien des cellules du noyau paraventriculaire que du noyau supra-optique subit au cours de sa migration le long des axones des phénomènes de maturation qui modifient son aspect initial.

En ce qui concerne les fibres dépourvues de granulations sécrétoires, qu'elles soient myélinisées ou non, SEITZ (1965) pense pour sa part qu'elles appartiennent à un système différent du tractus supra-optico-hypophysaire, nous partageons volontiers cette interprétation ; cependant en attendant de déterminer l'origine de ces fibres, il serait souhaitable de parler de tractus supra-optico-hypophysaire au sens large pour désigner l'ensemble des fibres qui transitent dans la zone infundibulaire interne.

Les fibres myélinisées ont été retrouvées par de.

nombreux auteurs (BARRY et COTTE 1961, OOTA 1963, RINNE 1965, SEITZ 1965...) mais leur nombre varie suivant les espèces examinées.

Dans la zone infundibulaire externe les fibres amyéliniques non fasciculées, dont le diamètre est d'environ un micron semblent correspondre aux "fibres lisses fines" (LENYS 1962) qui présentent après imprégnation argentique un trajet en "tourbillon" autour des "gainés péricapillaires".

Les fibres amyéliniques contenant des granulations à coeur dense proviennent vraisemblablement des cellules du noyau infundibulaire.

En ce qui concerne les fibres amyéliniques de très petit calibre (0,1 micron) disposées en faisceaux, elles ne peuvent pas être visibles en microscopie optique.

Toutes ces fibres de la zone infundibulaire externe constituent le tractus tubéro-hypophysaire.

Quant aux "corps lamellaires" présents aussi bien dans des fibres nerveuses myélinisées ou non, ils ont été décrit également dans des fibres nerveuses par HERNDON (1964) comme étant un arrangement inhabituel de l'ergastoplasme.

Il est classique de considérer que les axones sont dépourvus de substance de NISSL et que les dendrites sont généralement amyéliniques. Or la microphoto c de la planche XI montre un "corps lamellaire" dans une fibre myélinisée... De plus les granules alignés entre les saccules empilés sont plus gros que des ribosomes. Aussi il nous est difficile de partager l'explication qu'HERNDON (1964) donne sur la signification de ces "corps lamellaires".

Enfin les corps de HERRING révélés par la microscopie électronique aussi bien dans le parenchyme nerveux que dans les espaces péricapillaires correspondent aux observations effectuées en microscopie optique avec la technique de GOMORI.

c) Vascularisation

La structure des capillaires du plexus porte primaire est en tous points identique à celle des capillaires de la plupart des glandes endocrines, existence de pores diaphragmés d'un espace péricapillaire. (ELFVIN 1965 dans la médullo-surrénale du Rat etc...)

8) L'endothélium

D'après les travaux de LUFT sur les capillaires intestinaux de la Souris (1964) le diaphragme des pores endothéliaux dériverait du composant externe de la membrane cellulaire, c'est à dire qu'il serait constitué de mucopolysaccharides ou de mucoprotéines plutôt que de composés lipidiques ; ce qui expliquerait peut être la grande perméabilité de l'endothélium.

La présence d'un nodule central dans les membranes qui obturent les pores endothéliaux a déjà été signalée par RHODIN (1962) dans les capillaires rénaux.

L'existence des "doubles membranes" au niveau de ces pores a été confirmée par RINNE en 1966 dans les capillaires de l'éminence médiane du Rat. On pourrait penser que ces deux membranes ne sont que les contours externe et interne d'une vésicule de pinocytose de taille identique à l'épaisseur de l'endothélium, mais comment expliquer alors la présence de ce "bouton central" au milieu de chacun des diaphragmes ?...

Il semble que les digitations intraluminales irrégulières observées au pôle apical des cellules endothéliales

soient destinées à augmenter la surface d'échange entre le torrent circulatoire et l'endothélium lui-même.

Les expansions endothéliales dans l'espace périvasculaire, au contact du parenchyme nerveux, sans interposition d'une membrane basale, sont vraisemblablement des structures qui jouent un rôle important dans les échanges entre le tissu nerveux et le sang.

Tout ceci montre l'extrême complexité de l'endothélium de ces capillaires du système porte primaire et la part importante qu'ils prennent dans les processus de passage de différentes substances du tissu nerveux dans le sang.

L'espace périvasculaire

Deux formations inhabituelles sont présentes dans l'espace périvasculaire des capillaires du système porte :

- d'une part les "micropieds" astrocytaires renfermant des corps denses à contenu hétérogène ou non ; ces éléments ont été retrouvés par RINNE (1966) chez le Rat. Ils pourraient correspondre à des produits de déchets provenant du parenchyme nerveux et destinés à être rejetés dans le sang.

- d'autre part les cellules contenant des fibres neurosécrétoires. Ces éléments cellulaires pourraient avoir les mêmes fonctions que les cellules de SCHWANN du système nerveux périphérique.

d) Les extrémités présynaptiques péricapillaires

La disposition des terminaisons nerveuses au contact même du capillaire, sans interposition d'une limitante névroglie continue, est un des éléments essentiels dans la structure des zones de contact neuro-vasculaires.

Elle explique la perméabilité élevée des capillaires en particulier vis à vis des colorants vitaux et surtout des substances libérées à leur niveau par les extrémités nerveuses qui les entourent.

Cette absence de limitante névroglie continue péricapillaire a été observée par tous les auteurs qui se sont attachés à l'étude de l'éminence médiane, chez différentes espèces (BARRY et COTTE 1961 chez le Cobaye, OOTA, 1963 chez la Tortue et la Souris, OOTA et KOBAYASHI H. 1963 chez la Grenouille KOBAYASHI H et coll 1961 chez les Oiseaux, RÖHLICH et coll 1965 RINNE 1966, MONROE 1967, KOBAYASHI T. 1967 chez le Rat, DUFFI et MENEFEE 1965 chez le Lapin etc...)

Sur la seule base de la morphologie, suivant la taille, la forme des granulations qui sont associées aux vésicules synaptiques dans les terminaisons nerveuses péricapillaires nous avons classé ces extrémités présynaptiques en trois catégories :

Le type I, à grosses granulations de 2 000 Angströms correspond probablement à des terminaisons de certaines fibres neurosécrétoires appartenant au tractus supra-optico-hypophysaire au sens strict. Ceci correspond aux observations de GREEN et HARRIS (1947) SCHARRER et SCHARRER (1954) etc... effectuées en microscopie optique.

Le type II, contenant des vésicules à coeur dense très osmiophile à contour irrégulier dont l'aspect et la taille rappellent celles observées dans les terminaisons présynaptiques de type adrénérique. (PELLEGRINO DE IRALDI et coll 1963, RICHARDSON 1962-1964, WOLFF et coll 1962 etc...). Nous serions tentés de rapprocher ces granulations osmiophiles de celles qui existent aussi bien dans le cytone que dans les axones du noyau infundibulaire.

Le type III, enfin, auquel appartient la plupart des extrémités nerveuses de la zone infundibulaire externe, représente avec le type II, la majorité sinon l'ensemble des terminaisons des fibres du tractus tubéro-hypophysaire.

Ces deux dernières catégories d'extrémités pré-synaptiques ont été également décrites en microscopie électronique à quelques variantes près dans toutes les espèces étudiées.

Quant à la signification à donner aux extrémités nerveuses de type III, en admettant que celles de type II soient de nature monoaminergique, ce qui reste encore à démontrer, il est naturel de penser qu'elles contiennent des facteurs préhypophysiotropes. Ce sont ces hypothèses de travail que nous avons retenues et qui ont servi de base à notre expérimentation.

Quant aux différenciations morphologiques des zones de contact entre certaines terminaisons nerveuses et des éléments gliocytaires d'une part, la polarisation des vésicules synaptiques d'autre part, elles font penser à un passage éventuel de substances, des extrémités nerveuses dans les prolongements astrocytiques. Ces éléments névrogliaux joueraient donc dans une certaine mesure le rôle d'intermédiaire entre les axones et les capillaires.

4) Conclusion

Cette étude au microscope électronique de l'éminence médiane du Cobaye a permis de préciser :

1) que le tractus supra-optico-hypophysaire est constitué :

a) de fibres neurosécrétoires myéliniques ou amyéliniques contenant des granulations de deux types : certaines de ces fibres peuvent présenter des dilatations importantes, sous forme de corps de HERRING, situées en plein parenchyme nerveux ou dans les espaces péricapillaires, d'autres "transitent" dans l'espace périvasculaire accompagnées alors d'une "cellule de SCHWANN", quelques-unes enfin se terminent au contact des capillaires sous forme d'extrémité présynaptique.

b) de fibres myéliniques et amyéliniques non neurosécrétoires. Quelques fibres myélinisées subissent un processus de démyélinisation sans doute avant de se terminer.

2) que le tractus tubéro-hypophysaire est formé essentiellement de fibres amyéliniques de taille variable.

3) la grande différenciation de l'endothélium du plexus porte primaire (villosités apicales, expansions dans

l'espace périvasculaire, vésicules de pinocytose, fenestrations diaphragmées par une simple ou double membrane) qui laisse supposer une grande perméabilité et des échanges neurohumoraux importants.

4) l'existence de prolongements astrocytaires capillaires "poussant" des invaginations dans l'espace périvasculaire à travers ou non la membrane basale parenchymateuse, l'invaginations contenant des corps osmiophiles organisés ou non.

5) l'absence d'une limitante névroglie continue péricapillaire.

6) la présence de terminaisons nerveuses présynaptiques périvasculaires qui peuvent appartenir à trois types différents (compte tenu des extrémités neurosécrétoires) et dont la nature et la fonction restent à préciser. C'est ce que nous avons tenté de faire en étudiant les variations morphologiques de ces terminaisons nerveuses sous l'action de différentes drogues (Basdène, Métopirone, Réserpine).

C. LES ARTERIOLES INFUNDIBULAIRES AFFERENTES
AU PLEXUS PORTE PRIMAIRE.

1) Méthodes d'étude

Elles sont identiques à celles employées pour l'étude de l'éminence médiane.

2) Résultats

Les artérioles infundibulaires terminales situées entre la Pars tubéralis et le plexus intercalaire, très près donc de leur abouchement dans le plexus porte primaire, ont un diamètre d'environ 15 à 18 microns.

Leur lumière festonnée est limitée par un endothélium relativement haut (1 à 2 microns en moyenne), qui vu en coupe transversale se montre constitué par l'accolement d'une quinzaine de cellules. La zone de jonction de ces cellules présente par endroits des dispositifs particuliers, type Zonula occludens, Zonula adhaerens décrits par FARQUHAR et PALADE (1963) au niveau des cellules endothéliales (Pl. XVII, fig. b ; Pl. XVIII, fig. a et b)

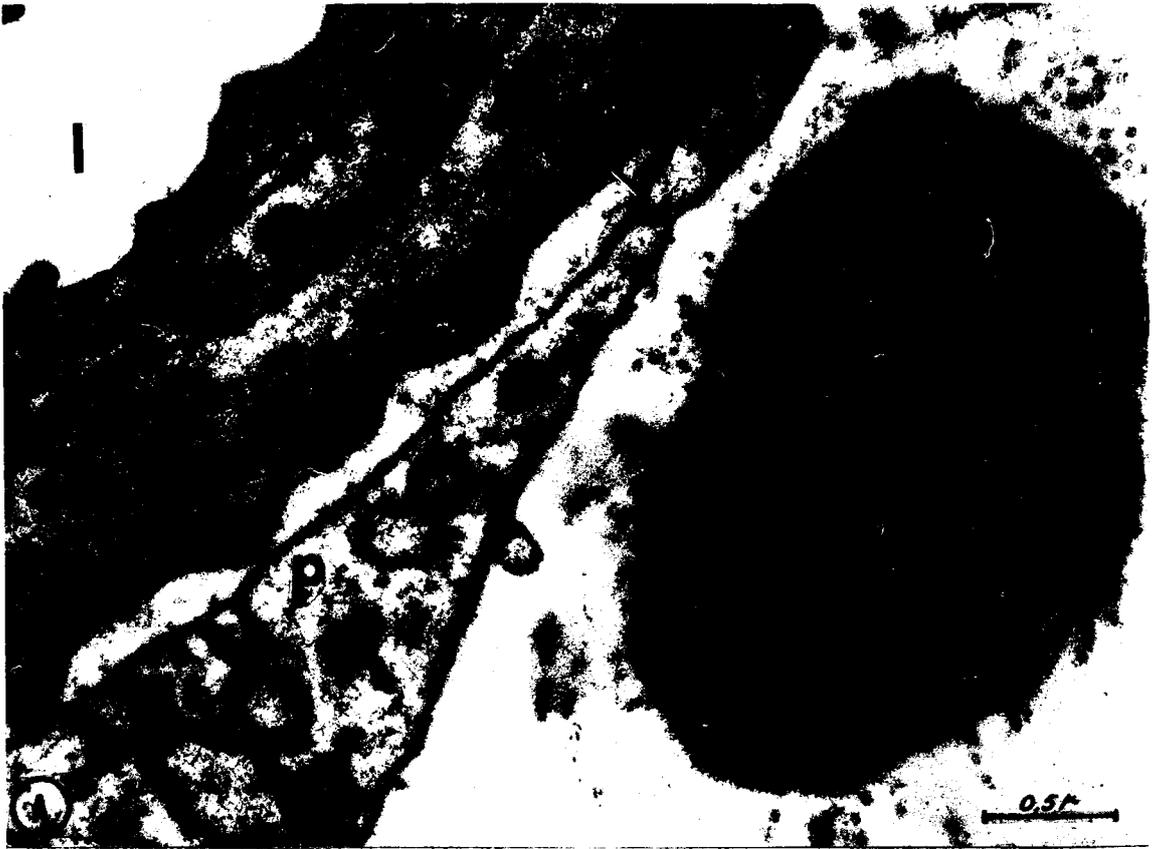
PLANCHE XVII.

Fig. a : Portion de la paroi de l'artériole infundibulaire terminale. De la lumière (l) vers la périphérie, on peut voir : l'endothélium limité par sa membrane basale, une fibre musculaire lisse (m) avec ses vésicules de pinocytose, ses filaments (flèche) et sa membrane basale propre, un péricyote (P) et un faisceau de fibres nerveuses centré par une digitation de cellule de Schwann (S) qui envoie des prolongements autour des axones. Noter la présence d'une membrane basale autour du faisceau de fibres nerveuses.

Double coloration; citrate de plomb, acétate d'uranyle ; X 32 000

Fig. b : micrographie représentant deux faisceaux axonaux très près de la paroi artériolaire contenant chacun des prolongements de cellule de Schwann (S). Dans l'un des axones on peut voir en dehors des microvésicules synaptiques un organe dense (flèche) qui après un examen à un plus fort grossissement se révèle être une mitochondrie en coupe tangentielle. (l) lumière de l'artériole, (Z) Zonula occludens.

Coloration au citrate de plomb ; X 37 000



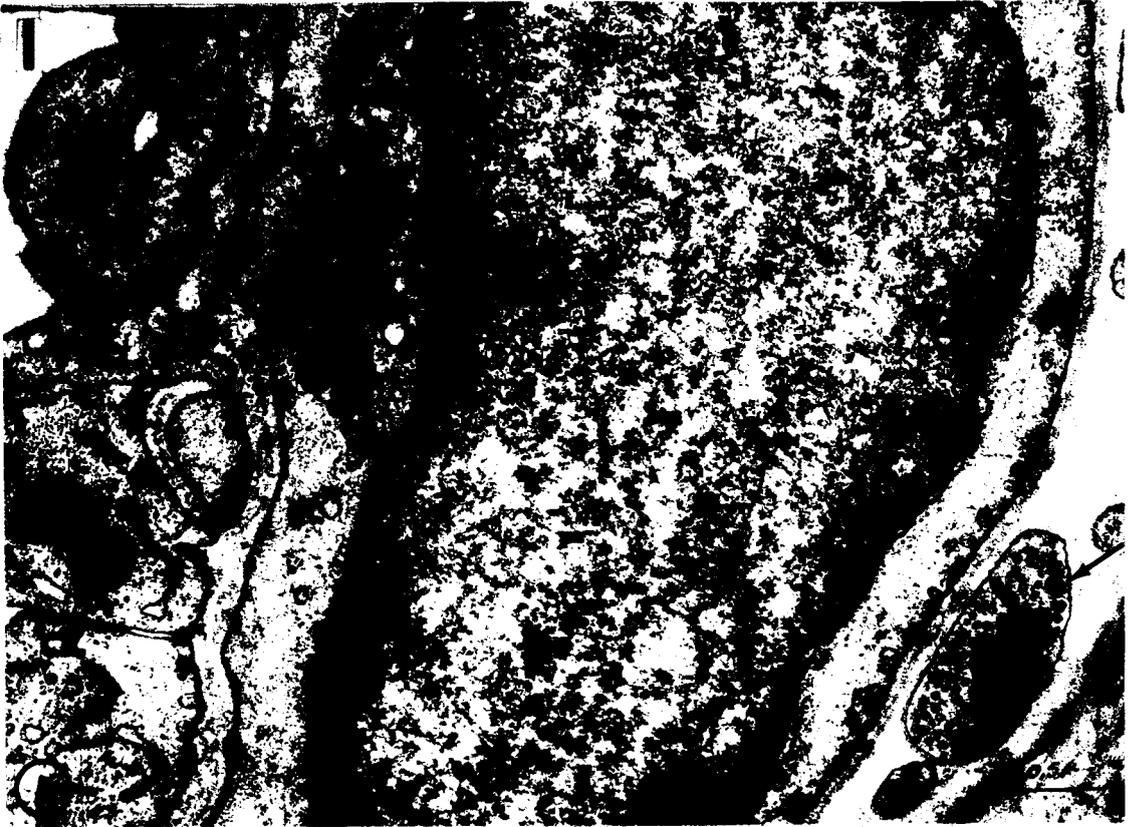
Cet endothélium bordé extérieurement par une membrane basale est entouré par un anneau de fibres musculaires lisses avec leurs filaments et vésicules de pinocytose caractéristiques (Pl. XVII, fig. a et b). Ces fibres musculaires lisses sont également circonscrites par une membrane basale.

Les axones qui assurent l'innervation de ces artérioles sont très fins, de 0,3 micron de diamètre environ. Ils sont groupés et accompagnés par des cellules de SCHWANN qui envoient des prolongements autour de chacun d'eux. L'ensemble forme une sorte de faisceau contenant une trentaine de fibres nerveuses (Pl. XVII, fig. a). Ces faisceaux se divisent ensuite pour donner deux ou trois branches constituées chacune par une dizaine d'axones avec toujours présence de digitations schwanniennes (Pl. XVII, fig. b). Enfin ces faisceaux secondaires s'arborisent et les fibres nerveuses se séparent les unes des autres ; elles sont alors au voisinage immédiat de l'artériole et ne sont plus accompagnées de cellules de SCHWANN (Pl. XVIII, fig. a et b); sur ces deux dernières micrographies on peut noter que les axones ont augmenté de volume, qu'ils contiennent des microvésicules synaptiques et des mitochondries et qu'ils se sont rapprochés de la musculature arté-

PLANCHE XVIII

Fig. a : Coupe d'axone dans sa région préterminale. Noter dans cet axone augmenté de volume la présence de nombreuses microvésicules synaptiques vides, et d'une vésicule plus grosse (flèche) centrée par un corps de densité moyenne; (l) lumière de l'artériole; (G) appareil de Golgi périnucléaire de la fibre lisse; (Z) Zonula occludens.
Coloration au citrate de plomb ; X 33 000

Fig. b : Portion de la paroi artériolaire avec une coupe d'axone "en contact" avec une fibre musculaire lisse (m). Les deux flèches indiquent des microvésicules centrées par des corps de densité variable. (Z) Zonula adhaerens ; (c) centrosome dans une cellule endothéliale.
Double coloration ; citrate de plomb, acétate d'uranyl ;
X 33 000.



riolaire pour entrer en contact avec elle (Pl. XVIII, fig. b).

L'augmentation de taille de l'axone, la présence de mitochondries et surtout de vésicules synaptiques à l'intérieur de cette dilatation sont autant d'éléments qui plaident en faveur de la terminaison présynaptique d'un axone. L'existence d'un contact entre ces terminaisons axoniques et les fibres musculaires lisses permet d'envisager que ce sont bien ces extrémités nerveuses qui assurent l'innervation de ces artérioles infundibulaires.

Les vésicules synaptiques observées sont de deux sortes : les unes plus nombreuses agranuleuses, les autres plus volumineuses (800 Å environ) sont centrées par un granule osmiophile de densité variable. Ces cernières sont semblables aux vésicules de type I, selon la classification de GRILLO et PALAY -(1962).

3) Discussion

De nombreux auteurs ont décrit de telles terminaisons nerveuses au contact de fibres musculaires lisses, dans des organes différents, chez diverses espèces (TAXI 1961, GRILLO et PALAY 1962, THAEMERT 1963, MERRILEES, BURNSTOCK et HOLMAN 1963

RICHARDSON 1964, LEVER, GRAHAM, IRVINE et WENDY 1965 etc...) A la lecture de ces différents travaux, il semble que l'association de vésicules synaptiques et de vésicules à contenu homogène de densité moyenne correspondant au type I de GRILLO et PALAY ne se rencontre que dans les terminaisons nerveuses cholinergiques.

4) Conclusion

En nous reposant sur ce seul critère morphologique nous serions tentés de conclure à la nature cholinergique des fibres observées autour des artérioles infundibulaires. Mais cette seule observation n'exclut pas la possibilité pour ces dernières de posséder une innervation à forte prédominance orthosympathique associée éventuellement à une innervation d'origine hypothalamique.

D. LA PARS TUBERALIS

1) Méthodes d'étude

Elles sont semblables à celles que nous avons utilisées pour l'étude de l'éminence médiane.

2) Résultats

Les cellules du lobe infundibulo-tubéral de l'a-dénohypophyse sont disposées de différentes manières :

- soit sous forme de cordons sans direction préférentielle
- soit plus rarement en acinus d'aspect kystique.

Elles apparaissent sous des aspects divers. Nous avons tenté de les classer en plusieurs catégories, d'ailleurs très provisoires, suivant l'agencement et le développement de chacun des organites cytoplasmiques et surtout d'après la taille, la densité et la répartition des granulations sécrétoires, quand elles existent dans le corps cellulaire.

Type I. (Pl. XIX) cellules assez nombreuses caractérisées par la présence presque exclusive dans le cytoplasme de grosses vacuoles (0,3 à 0,5 micron), arrondies ou ovalaires de faible

PLANCHE XIX

VUE GENERALE DE LA PARS TUBERALIS - Remarquer l'hétérogénéité structurale des cellules (citrate de Pb).



densité électronique, entourées de ribosomes.

L'appareil de Golgi est formé de saccules empilés et de rares vésicules. On observe à son voisinage :

- des cytolysomes
- des petites granulations très osmio-
philes limitées par une membrane.

Le reste du cytoplasme est occupé par des ribosomes.

Type II. (Pl. XIX; Pl. XXI, fig. a) Ce sont les cellules les plus nombreuses. Leur ergastoplasme est bien développé; il apparaît sous forme lamellaire et rejeté à un pôle de la cellule. (Les dilatations de cet ergastoplasme visibles sur la planche sont vraisemblablement des artéfacts de fixation).

L'appareil de Golgi est étendu et formé surtout de vésicules claires de taille variable.

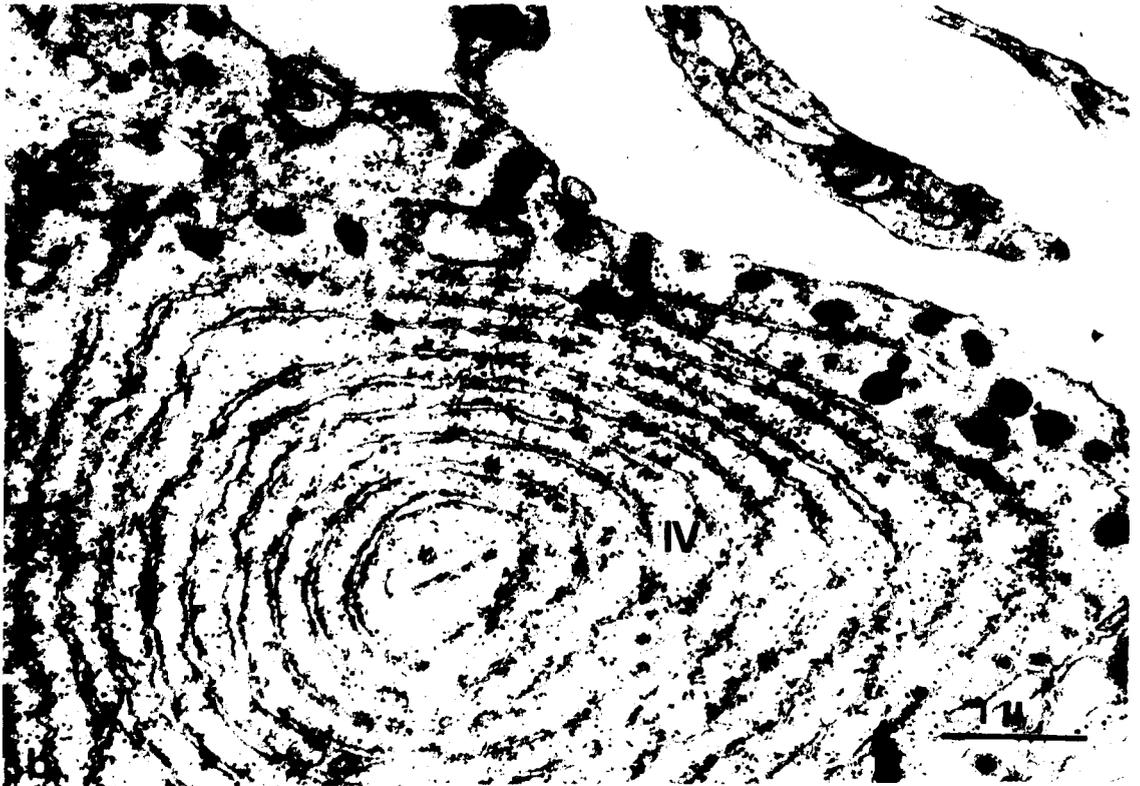
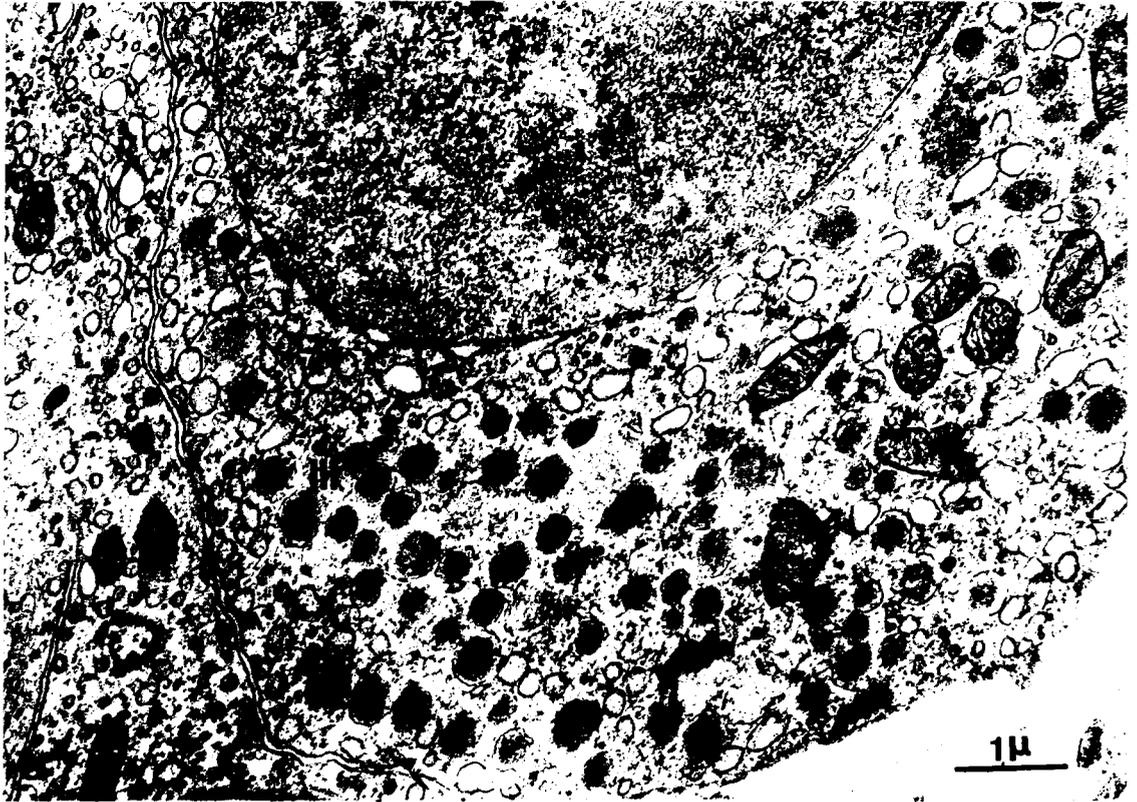
Les granulations, d'un diamètre de 1000 à 1500 Angströms, sont réparties dans tout le cytoplasme. Lorsque les cellules sont situées en bordure du plexus intercalaire on trouve ces granulations groupées près de la membrane cytoplasmique, en regard de l'espace péricapillaire ; on peut observer également à ce niveau de nombreuses vésicules de pinocytose.

PLANCHE XX

PARS TUBERALIS

Fig. a ; cellule de type III avec un cytoplasme riche en granulations de taille et de densité inégales. L'ergastoplasme est sous forme vésiculaire (citrate de Pb).

Fig. b ; cellule de type IV. Remarquer la disposition particulière de l'ergastoplasme et la situation périphérique des granulations sécrétoires (citrate de Pb).



Type III. (Pl. XX, fig. a) Ce sont des cellules dont le cytoplasme contient un assez grand nombre de granulations de densité et de diamètre différents (1500 à 4000 Angströms) limitées par une membrane, sans ribosomes périphériques. L'ergastoplasme apparaît surtout sous forme vésiculaire.

Type IV. (Pl. XX, fig. b) Ce sont des cellules plus rares avec un ergastoplasme important, lamellaire, parfois à disposition concentrique. Les granulations très osmiophiles sont entourées par une membrane, elles sont situées le plus souvent à la périphérie de la cellule.

Type V. (Pl. XXI, fig. b et d). Ces cellules relativement nombreuses sont dépourvues de matériel sécrétoire. Leur cytoplasme est constitué essentiellement de réticulum endoplasmique lisse et de ribosomes. Les mitochondries sont caractérisées par la présence de granules de 300 Angströms de diamètre, situés dans la matrix.

En dehors de ces cellules on peut voir dans la Pars tuberalis, au voisinage du plexus intercalaire, des pieds de cellules gliocytaires dont le corps cellulaire est situé dans l'émittance médiane (épendymocytes ou astrocytes de type fibreux).

La paroi des kystes est formée de cellules allongées correspondant aux types I et V que nous venons de décrire. Ces cellules jointives s'engrènent très souvent les unes dans les autres. On note la présence de dispositifs de jonction particuliers surtout entre leurs pôles apicaux (Desmosomes, Zonula occludens) (Pl. XXI, fig. d)

Le pôle apical des cellules de type I est caractérisé par la présence:

- de villosités irrégulières que l'on observe également dans les cellules de type V. (Pl. XXI, fig. b et d)
- de vésicules qui paraissent s'ouvrir dans la lumière kystique.
- d'une masse hétérogène, finement granuleuse, contenant des fibrilles disposées en faisceaux. Cette zone, épaisse de 1 à 2 microns, occupe la presque totalité de la largeur de la cellule.

La cavité kystique est remplie d'un matériel amorphe relativement homogène (Pl. XXI, fig. c).

3) Discussion

Les vacuoles qui caractérisent les cellules de type I

PLANCHE XXI

PARS TUBERALIS

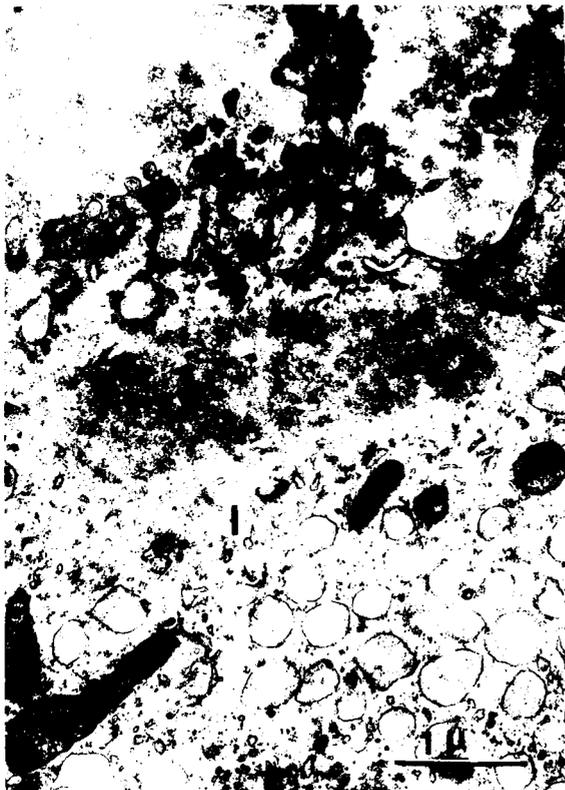
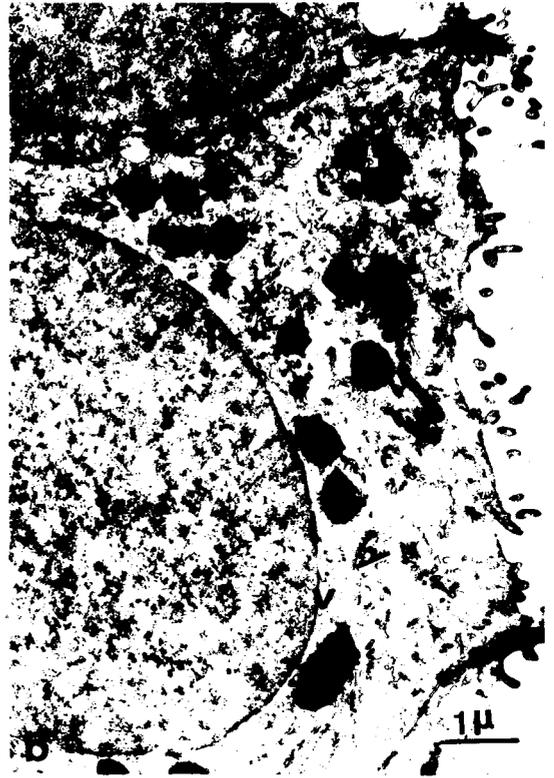
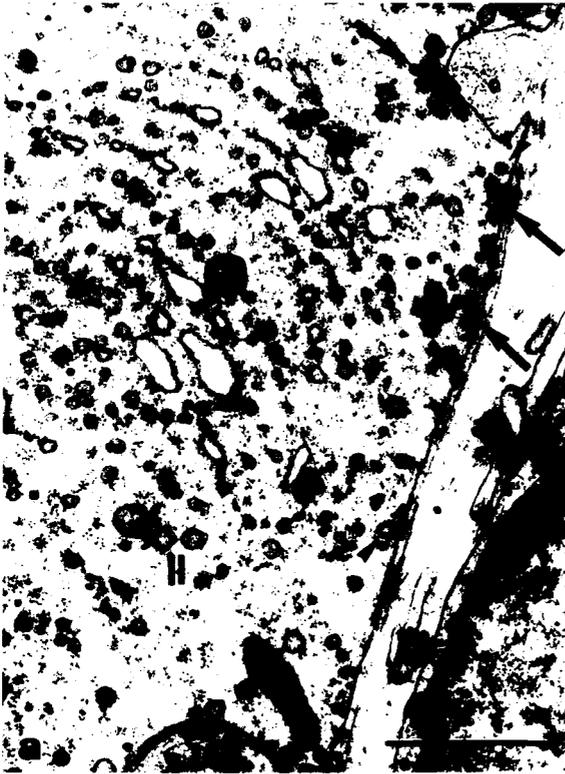
Fig. a : cellule de type II. Les grosses flèches indiquent les rapports étroits qui existent sur cette image entre les granulations et la membrane cytoplasmique (images d'excrétion ?). Les petites flèches montrent des vésicules de pinocytose à différents stades de leur formation (citrate de Pb).

Fig. b, c, d, : cellules contribuant à former la paroi des kystes

c. : cellule de type I.

b, d, : cellules de type V. caractérisées par un réticulum endoplasmique lisse abondant, des mitochondries contenant des granules denses.

La flèche indique un engrenement caractéristique entre des cellules de la paroi kystique (citrate de Pb).



correspondent vraisemblablement à des dilatations ergastoplasmiques. Des images comparables ont été décrites dans des cellules de la Pars distalis de l'adénohypophyse chez la Chauve-souris gestante (HERLANT 1963) et chez le Hamster doré (CURE 1965). Selon ces auteurs il s'agirait de cellules gonadotropes à F.S.H.

Les granulations des cellules de type II rencontrées près de la membrane cytoplasmique, en regard des vaisseaux du plexus intercalaire semblent s'ouvrir dans l'espace péricapillaire.

Dans les cellules de type IV l'aspect particulier de l'ergastoplasme organisé en double lamelles parallèles avec sa disposition tourbillonnaire "en Nebenkern" a été décrit par HERLANT (1963) dans les cellules à prolactine, toujours dans l'antéhypophyse de la Chauve-souris, cette fois, après traitement oestrogénique.

Quant aux cellules de type V, elles correspondent vraisemblablement aux cellules "chromophobes" de la microscopie optique.

Malgré cette tentative de rapprochement entre les

catégories cellulaires que nous avons décrits et celles de l'antéhypophyse chez différentes espèces, et du fait de la difficulté de superposer les données de la microscopie optique et celles de la microscopie électronique, il nous est impossible actuellement d'attribuer une signification fonctionnelle aux cellules de la Pars tuberalis. Peut-être s'agit-il tout simplement d'une même catégorie de cellules à des stades différents de leur activité ? Peut-être au contraire chacun de ces types cellulaires ou quelques uns d'entre eux ont-ils des activités sécrétoires caractéristiques d'une fonction précise.

4) Conclusion

L'étude ultrastructurale de la Pars tuberalis chez le Cobaye mâle normal a permis de mettre en évidence cinq types de cellules. Or, tous les auteurs qui se sont attachés à l'étude de la structure fine de l'adéno-hypophyse ont été obligés de pratiquer de multiples expériences afin de rattacher à des cellules morphologiquement différentes une activité hormonale spécifique.

En l'absence de ces expériences, il serait donc imprudent d'établir une corrélation quelconque entre la morphologie et la fonction de ces cellules du lobe infundibulo-tuberculaire de l'adéno-hypophyse.

II. ESSAI D'IDENTIFICATION DES TERMINAISONS NERVEUSES PERIVASCULAIRES.

Techniques d'étude.

Les modes de fixation, de prélèvement, d'inclusion et d'observation de l'éminence médiane des animaux soumis à des traitements divers, sont identiques à ceux employés pour l'étude de l'infundibulum des Cobayes normaux.

Notre étude comparative entre les animaux normaux et ceux soumis à un traitement, a été faite de la façon suivante : des microphotos, au même grossissement final, ont été prises au hasard, et, un comptage a été effectué dans chaque cas sur 2 000 terminaisons nerveuses afin d'apprécier :

- d'une part la charge en vésicules synaptiques et en vésicules granuleuses.

-d'autre part le pourcentage des terminaisons nerveuses concernées par telles ou telles modifications.

A. ACTION DE LA RESERPINE.

On sait depuis fort longtemps que l'effet dépressif de la Réserpine s'accompagne d'une stimulation du catabolisme pré-synaptique des monoamines centrales et périphériques et d'une

déplétion prononcée de leur site de stockage. C'est ainsi que FUXE en 1964, utilisant la technique de FALCK et HILLARP de mise en évidence des catécholamines par la microscopie de fluorescence constaté, d'une part une très grande fluorescence liée à la présence d'amines biogènes dans la zone infundibulaire externe de l'éminence médiane chez le Rat et le Cobaye,

d'autre part que cette fluorescence disparaît 24 heures après une injection unique de Réserpine.

Nous avons tenté d'utiliser une méthode expérimentale similaire dans l'espoir de visualiser à l'échelle de la microscopie électronique les supports de ces catécholamines.

1) Méthodes expérimentales.

Nous avons injecté par voie intra-péritonéale de la Réserpine^(*) à la dose de 5 mg par kilog de poids à des Cobayes. 24 heures après l'injection, les animaux ont été sacrifiés et les éminences médianes examinées.

2) Résultats (Pl. XXII)

Nos observations ont été les suivantes :

(*) "Serpasil" qui nous a aimablement été fourni par les Laboratoires CIBA.

a) Il n'existe pas de modifications décelables dans les terminaisons neurosécrétoires péricapillaires (Type I.)

b) Dans toutes les terminaisons nerveuses présynaptiques observées il y a une augmentation du nombre des vésicules synaptiques d'environ 100 %

c) Un accroissement numérique des granulations semblables à celles rencontrées dans les terminaisons nerveuses de type III de l'éminence médiane chez le Cobaye normal.

d) Nous n'avons pas retrouvé de vésicules à cœur dense identiques à celles décrites dans les extrémités nerveuses de type II.

La Réserpine n'affecte pas les éléments gliocytaires.

3) Discussion

Compte tenu des résultats obtenus par FUXE (1964) et de nos observations en microscopie électronique nous serions tentés de conclure que les vésicules à cœur dense des terminaisons nerveuses péricapillaires de type II sont bien les supports de monoamines biogènes puisqu'elles disparaissent après traitement par la Réserpine.

PLANCHE XXII.

TERMINAISONS NERVEUSES PERIVASCULAIRES APRES INJECTION DE RESERPINE.

Noter l'augmentation considérable des vésicules synaptiques dans les extrémités présynaptiques.

Les flèches montrent des terminaisons nerveuses contenant un grand nombre de vésicules granuleuses.



De nombreux travaux effectués sur l'éminence médiane semblent confirmer cette hypothèse (HIRANO et coll 1965, HINNE et ARSTILA 1965, SANO et coll. 1967, STREEFKERK 1967...) De plus d'autres arguments indirects viennent étayer cette conception. Nous les empruntons à un récent travail d'HÖCKFELT (1968) :

1 - Des études en microscopie électronique ont montré l'existence de vésicules à coeur dense dans certains neurones périphériques (HAGER et TAFURI 1959, LEVER et ESTERHUIZEN 1961, DE ROBERTIS et PELLEGRINO DE IRALDI 1961, TAXI 1961, RICHARDSON 1962-1964...) Des vésicules granulaires de même type ont été également observées dans le système nerveux central (PELLEGRINO DE IRALDI et coll 1963, HÖCKFELT 1967(b))

2 - Des études biochimiques (VON EULER 1946, VOGT 1954) et particulièrement des études histochimiques (FALCK 1962 CARLSON et coll 1962, FUXE 1965, MALMFORS 1965, NORBERG 1965) permettent d'établir une corrélation entre la présence de noradrénaline et de terminaisons nerveuses contenant des vésicules à coeur dense.

3 - Les vésicules granulaires sont concentrées spé-

cifiquement dans certaines parties de l'axone terminal appelées "extrémités présynaptiques" ou "boutons terminaux" qui ont environ la même taille et la même forme que les "varicosités" renfermant une grande quantité d'amines biogènes mises en évidence par la microscopie à fluorescence.

4 - Des études autoradiographiques (WOLFE et coll. 1962, AGHAJANIAN et BLOOM 1966-1967, LENN 1966) révélant une radioactivité sur les terminaisons nerveuses contenant des vésicules à coeur dense confirment le fait que ces dernières sont bien les sites de stockage des amines et que les terminaisons nerveuses possédant une grande quantité de vésicules correspondent aux varicosités très fluorescentes observées par la technique de FALCK.

5 - Des expériences de dénervation ont montré que la disparition de la noradrénaline révélée biochimiquement et histochimiquement était en relation avec la dégranulation des vésicules à coeur dense (HÖCKFELT 1967 (a), VAN ORDEN et coll 1967 (b)).

6 - On peut faire disparaître les granules denses des vésicules granulaires par administration de certaines drogues connues pour entraîner une déplétion des monoamines stockées (PELLEGRINO DE IRALDI et coll 1963, BLOOM et BARNETT 1966)

BONDAREFF et GORDON 1966).

En outre en combinant des stimulations électriques et des inhibitions de synthèse, les vésicules à coeur dense ne sont plus visibles; on ne peut observer que des vésicules agranulaires (HÖCKFELT 1967 (a)).

7 - Après déplétion par certaines drogues, ou en associant stimulation et inhibition de synthèse, les granules denses réapparaissent lorsqu'on administre des amines exogènes in vivo (BONDAREFF et GORDON 1966, HÖCKFELT 1967 (a)), aussi bien qu'in vitro (VAN ORDEN et coll. 1966-1967)."

Cependant il n'est pas exclu que les granulations à contenu dense, homogène, et les vésicules vides soient également le support de catécholamines dans le système nerveux central (BLOOM et AGHAJANIAN 1967, DESCARRIES et DROZ 1968).

Par ailleurs nous savons que la réserpine provoque une déconnection hypothalamo-hypophysaire et une mise au repos de la plupart des types cellulaires de l'adéno-hypophyse, ceci pourrait être dû à une diminution de l'excrétion des facteurs préhypophysiotropes et par conséquent à leur accumulation dans les terminaisons nerveuses périvasculaires.

Il est admis d'autre part que l'acétylcholine intervient dans la cession de ces facteurs préhypophysiotropes dans le plexus porte et qu'elle est contenue dans les vésicules synaptiques. Ces données permettraient d'expliquer l'accroissement du nombre de ces vésicules synaptiques et des vésicules granuleuses dans les terminaisons présynaptiques de type III. On pourrait donc envisager que ces vésicules granuleuses sont les supports des facteurs préhypophysiotropes.

4) Conclusion

L'action de la Réserpine entraîne une disparition des vésicules à coeur dense des terminaisons nerveuses périvasculaires de type II dans l'éminence médiane du Cobaye. Il existe de nombreux arguments directs et indirects qui permettent d'envisager que ces terminaisons présynaptiques périvasculaires de type II contiennent des amines biogènes. Cependant il semble que seule une étude autoradiographique en microscopie électronique soit la méthode la plus valable pour confirmer cette hypothèse. De plus on peut penser que les extrémités nerveuses de type III représentent diverses catégories de facteurs hypothalamiques préhypophysiotropes.

B. ETUDE AUTORADIOGRAPHIQUE

Cette étude a été rendue possible grâce à l'extrême obligeance de Monsieur le Professeur COUPEAUX et ses Collaborateurs et notamment Monsieur le Professeur TAXI. Ce dernier s'intéresse depuis longtemps à l'étude des synapses et des extrémités nerveuses dans le système nerveux périphérique.

Il nous a permis de prélever l'éminence médiane de rats auxquels il avait été préalablement injecté de la noradrénaline ^3H .

1) Matériel et Méthode.

Des rats mâles pesant 120 grammes ont reçu une injection intraveineuse de 5 mCi de D-L Noradrénaline- $^7^3\text{H}$ (activité spécifique 10,1 Ci/mM.). Les animaux ont été sacrifiés 2, 5 minutes après injection.

Les tissus prélevés ont été fixés et inclus dans les conditions habituelles. Les coupes contrastées à l'acétate d'urane ont été revêtues d'une mince couche de carbone puis autoradiographiées à l'aide de l'émulsion Ilford L-4 selon la méthode de GRANBOULAN (1965) modifiée par DROZ.

2) Résultats

Dans l'éminence médiane les grains d'argent sont dispersés au voisinage immédiat des capillaires du plexus porte dans les "gainés péricapillaires" de la microscopie optique ; cependant nous n'avons pu trouver une sélectivité de marquage : aussi bien les pieds gliocytaires que les terminaisons nerveuses sont radioactives (Pl. XXIII)

Par contre dans la région du noyau infundibulaire nous n'avons observé aucun marquage.

3) Discussion

Les résultats décevants de cette étude préliminaire peuvent s'interpréter de plusieurs manières:

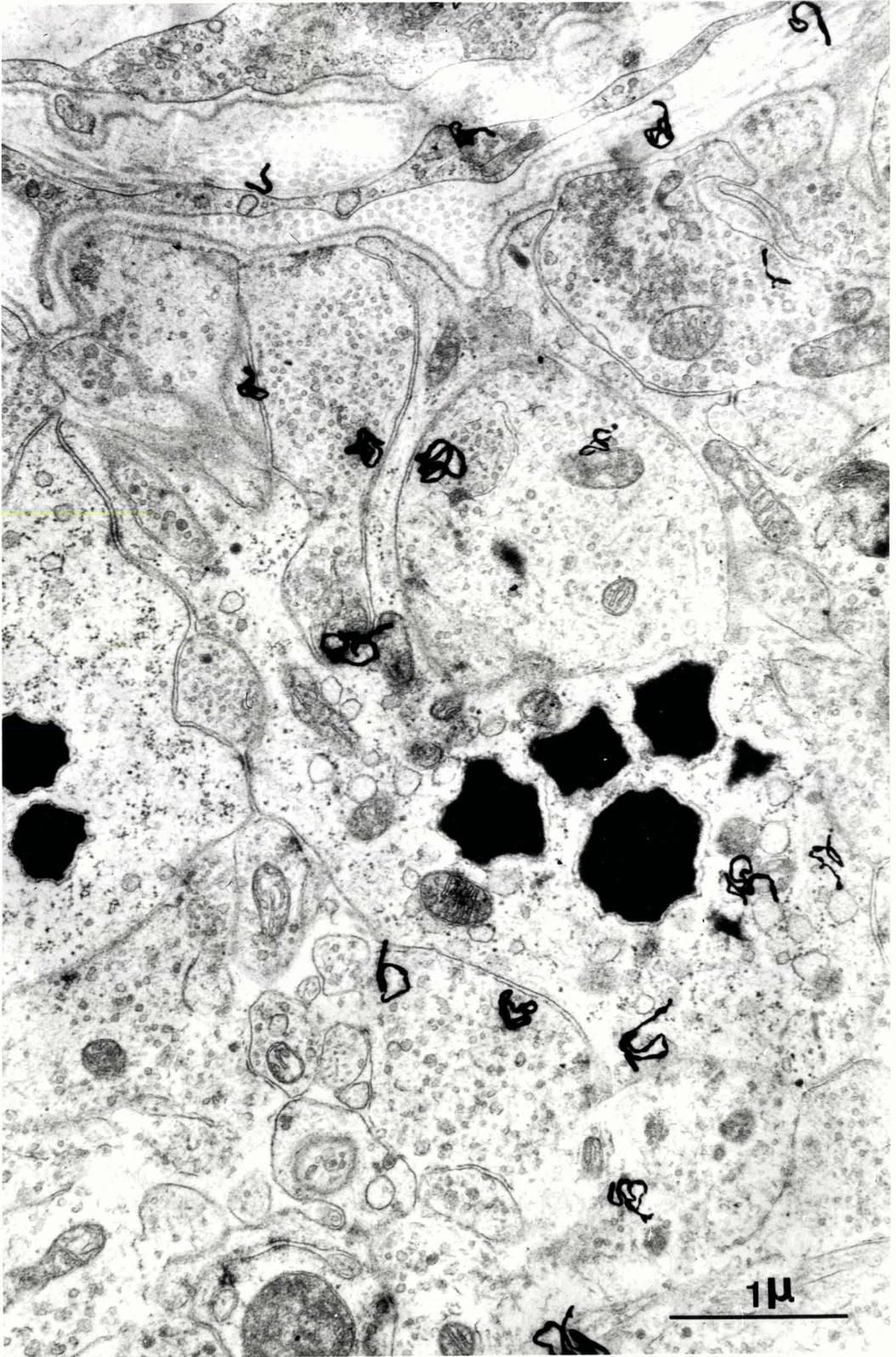
a) Aussi bien les gliocytes que toutes les terminaisons nerveuses contiennent dans les conditions physiologiques de la noradrénaline.

b) Les modalités expérimentales ne permettent pas un pompage sélectif de la noradrénaline par des terminaisons nerveuses spécifiques. En effet le temps écoulé entre le moment de l'injection du produit radioactif et celui du sacrifice

PLANCHE XXIII

AUTORADIOGRAPHIE DE LA REGION PERIVASCULAIRE DE
L'EMINENCE MEDIANE DU RAT (Injection de Noradrénaline ^3H).

Les grains d'argent n'ont pas de localisation préférentielle, ils sont situés aussi bien au-dessus de l'espace périvasculaire que sur les terminaisons nerveuses et névrogliques péricapillaires (acétate d'urane).



de l'animal est peut-être trop court: il y a alors une diffusion de la noradrénaline là où la barrière hémato-encéphalique le permet, mais il n'y a pas encore d'incorporation préférentielle de monoamines.

4) Conclusion

Si cette expérience n'a pas apporté d'éclaircissement sur l'identification du contenu des terminaisons nerveuses péricapillaires, elle a permis :

a) de confirmer la perméabilité accrue des capillaires du plexus porte, notamment, dans ce cas particulier vis à vis de la noradrénaline-³H.

En effet le marquage ne s'observe qu'autour des capillaires du plexus porte, mais pas dans la région du noyau infundibulaire où les capillaires sont morphologiquement comparables à ceux du cerveau en général.

b) de constater qu'il existe une barrière hémato-encéphalique vis à vis de la noradrénaline au niveau des capillaires intra-névraux.

c) de dégager certaines conditions d'expérimentation pour les études autoradiographiques futures.

Le temps écoulé entre l'injection du produit marqué et le sacrifice de l'animal doit être plus long. Mais il est difficile de conserver au delà de 20 à 25 minutes un animal auquel on a injecté par voie sanguine une dose importante de noradrénaline. L'animal meurt généralement des effets vaso-constricteurs et cardio-accélérateurs du produit.

Pour résoudre ce problème nous avons pensé que la solution radioactive pourrait être injectée par voie intra-ventriculaire dans le cerveau, ainsi l'animal sera conservé en vie plus longtemps. DESCARRIES et DROZ (1968) ont appliqué récemment cette technique sur des rats et obtenu des résultats satisfaisants quant à l'incorporation de monoamines dans le système nerveux central.

C. ACTION DE LA METOPIRONE

La sécrétion de stimuline hypophysaire corticotrope (A.C.T.H.) est normalement augmentée quand l'activité de la cortico-surrénale diminue ; inversement l'hypersécrétion des glucocorticoïdes et du cortisol en particulier déprime l'axe hypothalamo-hypophysaire et entraîne une mise au repos des cellules corticotropes de l'adéno-hypophyse.

Ceci grâce à l'existence d'une rétroaction hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalienne. Le but de cette expérience est de libérer l'appareil hypothalamo-hypophysaire de ce mécanisme freinateur et de provoquer ainsi une augmentation de l'excrétion des facteurs hypothalamiques corticotropes dans les capillaires du plexus porte de l'éminence médiane, hyperexcrétion qui pourrait être visualisée au niveau des terminaisons nerveuses périvasculaires.

1) Méthodes expérimentales.

Choix de la Méthode.

La diminution des glucocorticoïdes dans le sang est évidemment obtenue par surrénalectomie ; cependant l'ablation des surrénales provoque également de nombreuses autres perturbations puisque l'adrénaline médullo-surrénalienne, les minéralo-corticoïdes, les androgènes cortico-surrénaliens ne sont plus sécrétés. C'est pourquoi l'animal surrénalectomisé meurt rapidement si on ne le soumet pas à un régime alimentaire particulier.

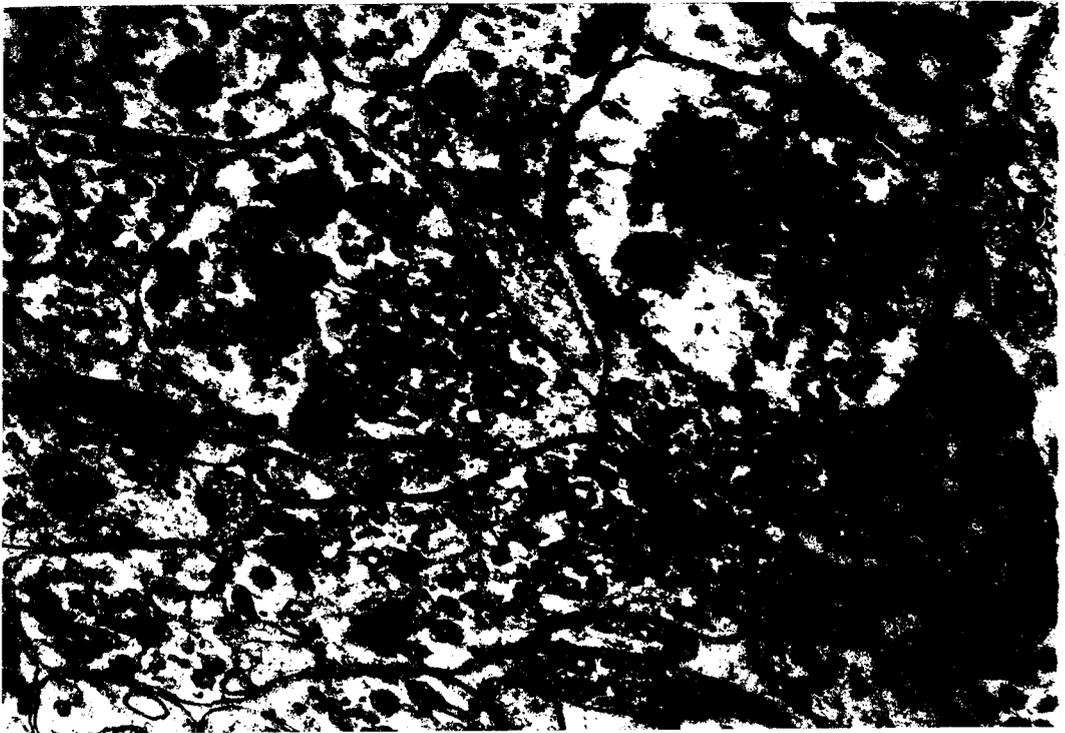
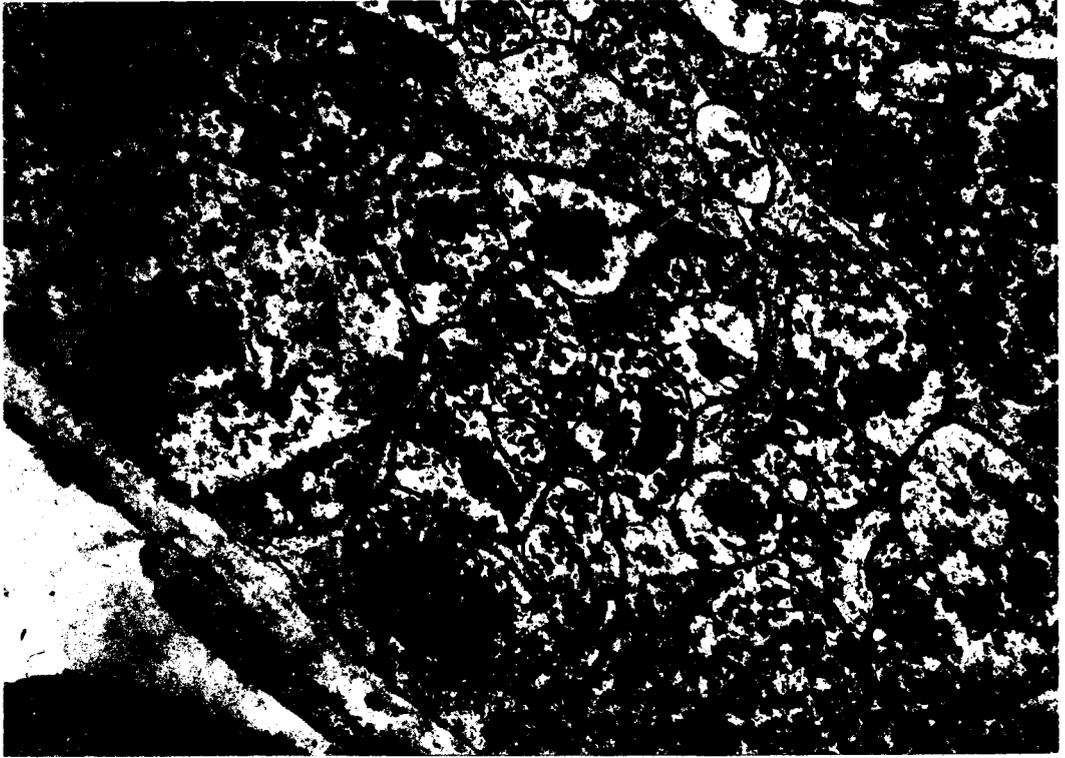
Nous avons préféré substituer à cette méthode opératoire extrêmement choquante, mettant en jeu la vie de l'animal dans des délais très courts, l'utilisation d'un traitement

PLANCHE XXIV

ACTION DE LA METOPIRONE SUR L'EMINENCE MEDIANE DU
COBAYE.

Fig. a : noter que la plupart des terminaisons nerveuses péricapillaires présentes sur cette microphoto contiennent en dehors des vésicules synaptiques, de petites vésicules à centre clair. (citrate de Pb).

Fig. b : la flèche indique une petite vésicule à centre clair (citrate de Pb).



chimique. La Métopirone (x) (2 - méthyl - 1,2-bis- (3-pyridyl)-
1- propanone, SU - 4885 (CIBA), mépyrapone) a été reconnue en
1958 par CHART comme inhibiteur de la cortico-surrénale chez
l'animal. Elle bloque de façon spécifique la 11 - β - hydroxy-
lase, enzyme qui intervient normalement dans la transformation
du 17 α ,21-dihydroxyprogesterone (ou composé S de REICHSTEIN)
en cortisol. A l'aide de ce produit on arrête donc la biogé-
nèse du cortisol à partir de la progestérone au niveau du der-
nier chaînon des transformations chimiques.

C'est ainsi qu'avec la métopirone on peut provoquer
la rupture du "feed back" hypothalamo-hypophyso-surrénalien et
une hypersécrétion-reflexe du facteur hypothalamique cortico-
trope sans pour cela perturber la fabrication des minalaro-
corticoïdes et des androgènes surrénaliens.

La métopirone a été administrée à des Cobayes par
injection intra-musculaire à raison de 200 mg par kilog de
poids et par jour pendant 6 jours.

2) Résultats

Nos observations ont été les suivantes :

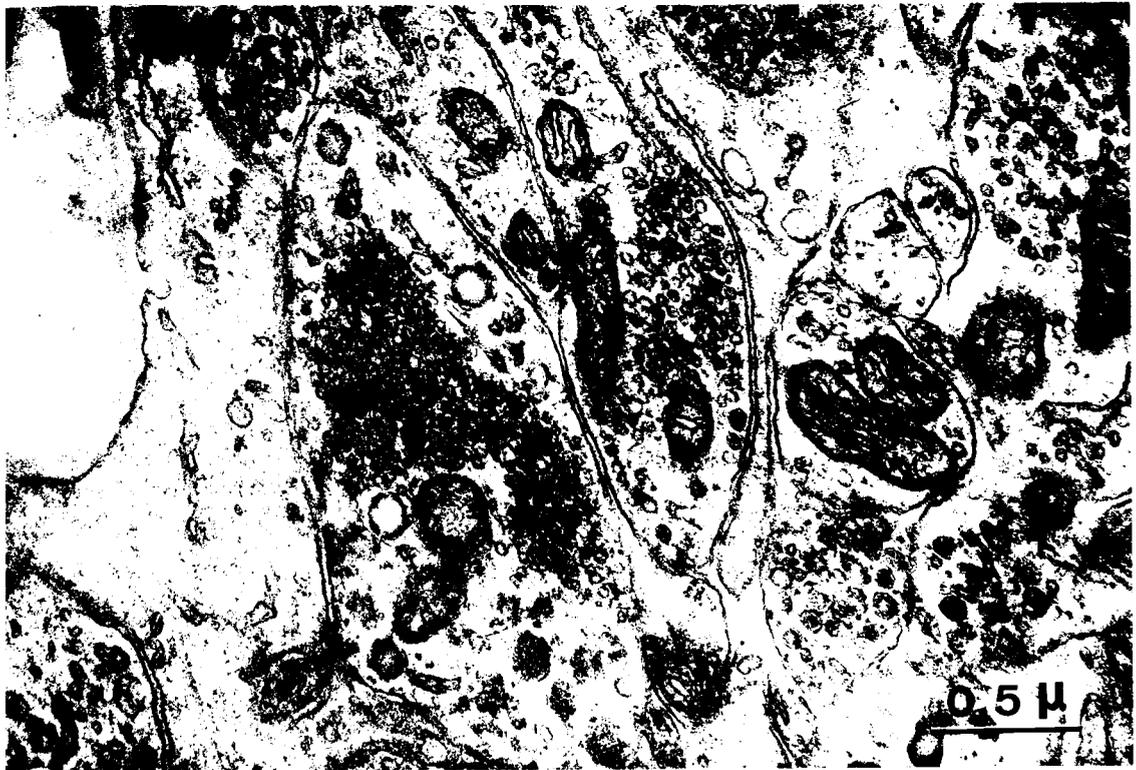
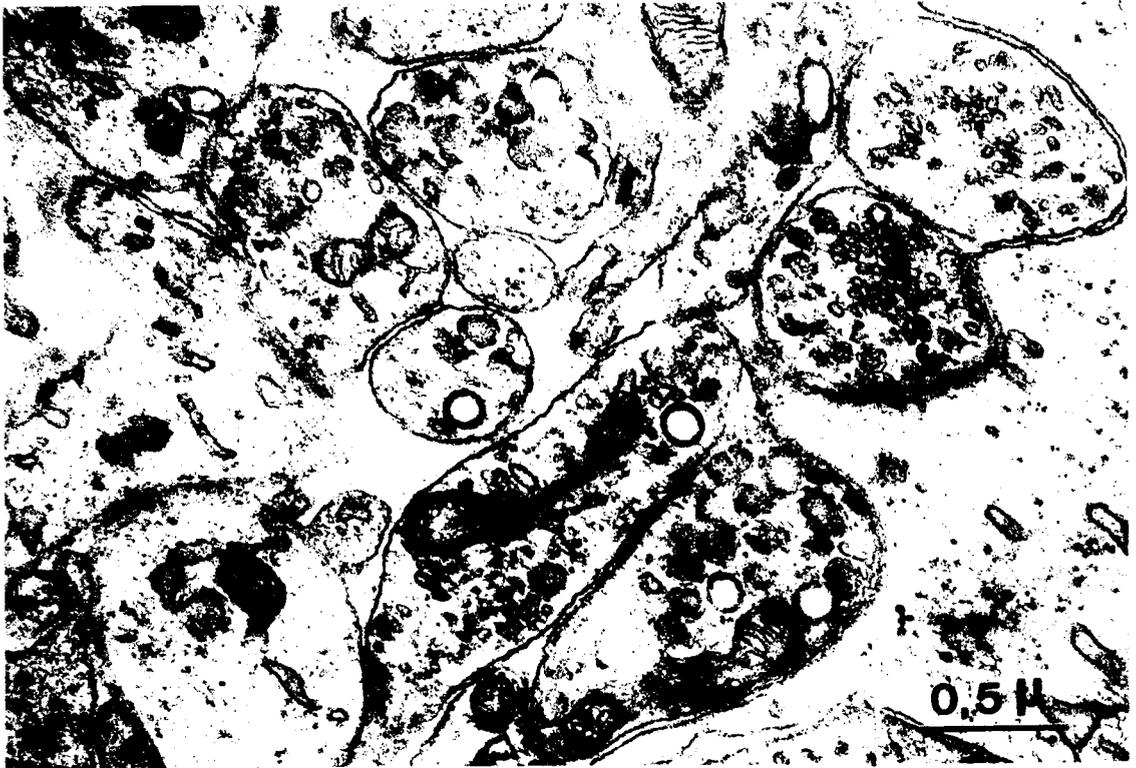
(x) la Métopirone nous a été fournie gracieusement par les
Laboratoires CIBA.

PLANCHE XXV.

ACTION DE LA METOPIRONE SUR L'EMINENCE MEDIANE
DU COBAYE.

Fig. a: groupement d'axones et de terminaisons nerveuses renfermant de grosses vésicules à centre clair (citrate de Pb).

Fig. b : noter la présence sur cette microphoto de terminaisons nerveuses voisines contenant respectivement des grosses et des petites granulations à centre clair (citrate de Pb).



a) le nombre des vésicules synaptiques demeure pratiquement le même dans 80% des terminaisons nerveuses péri-capillaires.

b) les extrémités présynaptiques de type I et II ne semblent pas subir de modifications.

c) dans 10 à 15% des terminaisons nerveuses de type III on constate l'apparition de vésicules en "halo", présentant un centre clair et un liseré foncé, de taille très variable, les unes ayant un diamètre d'environ 800 à 1200 Angströms, associées à des vésicules à granulations homogènes de taille identique (Pl. XXIV et XXV), les autres de 1600 ou 1800 Angströms mêlées à des vésicules de même diamètre au contenu de densité très variable (Pl. XXV).

Les terminaisons nerveuses modifiées sont généralement groupées et visibles dans la zone infundibulaire externe.

3) Discussion

L'apparition de vésicules en "halo" a été observée par AKMAYEV et coll (1967) chez des Rats surrénalectomisés. Il semble donc que cette modification des terminaisons nerveuses de type III soit en relation avec la suppression de la secre-

tion de la cortico-surrénale. Elles pourraient correspondre à des images d'hyperexcrétion de facteurs hypothalamiques corticotropes. Cependant le cortisol intervient dans de nombreux métabolismes ; sa disparition du sang circulant peut donc entraîner des modifications ultrastructurales diverses qui ne sont pas en rapport direct avec l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

Les terminaisons nerveuses contenant des vésicules en "halo" sont groupées dans une même région. Ce sont vraisemblablement les portions distales de l'arborisation d'un même axone. Par conséquent les modifications observées sembleraient n'intéresser que des extrémités présynaptiques de neurones bien spécifiques.

L'apparition de vésicules en "halo" de tailles différentes, sans qu'il soit possible d'observer dans une même terminaison nerveuse des images de transition entre les "grosses" et les "petites", pose un problème qui reste à éclaircir (s'agit-il de deux catégories de terminaisons nerveuses, ou plutôt d'un même type à des stades successifs de son activité excrétoire ?).

4) Conclusion

L'injection de métopirone à des Cobayes entraîne l'apparition de vésicules à centre clair dans un certain nombre de terminaisons nerveuses de type III.

Ces images seraient peut être liées à une hyper-excrétion des facteurs hypothalamiques corticotropes.

D. ACTION DU BASDENE

Le principe de cette expérience est identique à celui de la précédente. Il s'agit d'inhiber la sécrétion thyroïdienne pour augmenter par mécanisme réflexe une hyperexcrétion des facteurs hypothalamiques thyroïdiques.

1) Méthodes expérimentales

Choix de la méthode

La thyroïdectomie chez le Cobaye est relativement délicate et de plus on n'est jamais assuré qu'elle soit complète.

C'est pourquoi nous avons préféré l'utilisation d'un antithyroïdien de synthèse, le Basdène (⌘)(Benzyl-6-thio-2-uracile).

Les animaux ont été répartis en quatre groupes :

(⌘) Le Basdène nous a été gracieusement fourni par les laboratoires THERAPLIX.

- dans la première série, les Cobayes ont reçu une injection intra-musculaire quotidienne de Basdène à raison de 10 mg / kilog de poids de l'animal pendant 6 jours.

- dans la deuxième série la dose journalière de Basdène injectée a été portée à 20 mg/ kilog pendant 6 jours.

- les Cobayes de la troisième série ont reçu la même dose quotidienne de Basdène que les précédents mais pendant 13 jours.

- les animaux de la quatrième série ont été soumis à une injection quotidienne de Basdène de 40 mg/kilog pendant 6 jours.

2) Résultats.

Les effets de l'action du Basdène sur l'éminence médiane sont les suivants :

a) chez les animaux de la première série on observe (Pl. XXVI, fig. a) :

- une augmentation considérable du nombre des vésicules synaptiques dans 85 % des terminaisons nerveuses péricapillaires de type III.

- une augmentation dans 50 %

PLANCHE XXVI

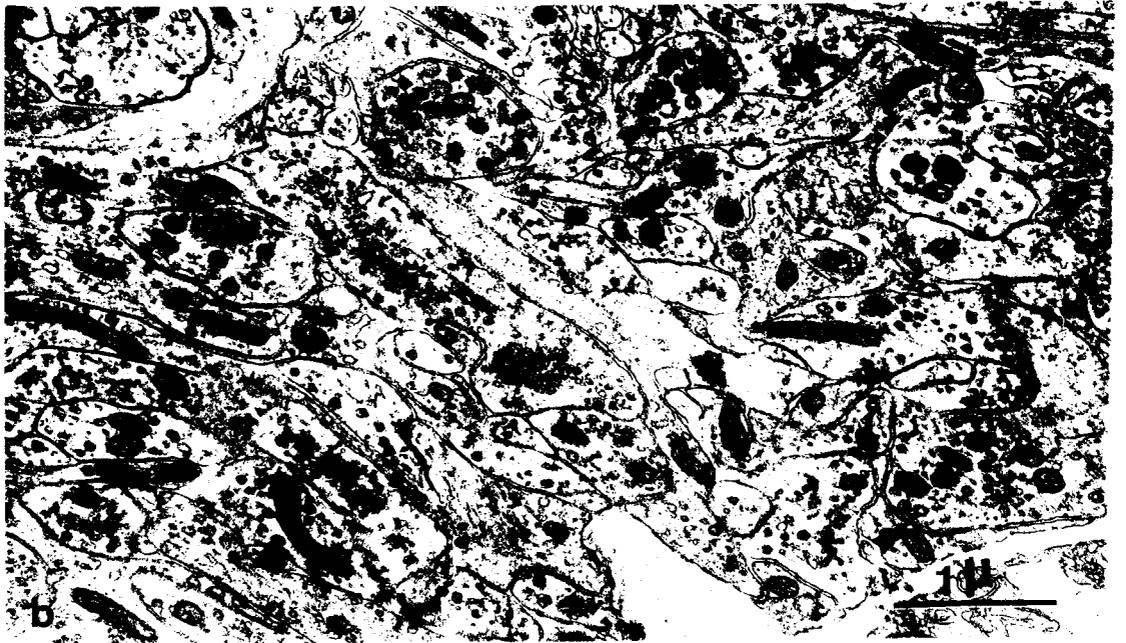
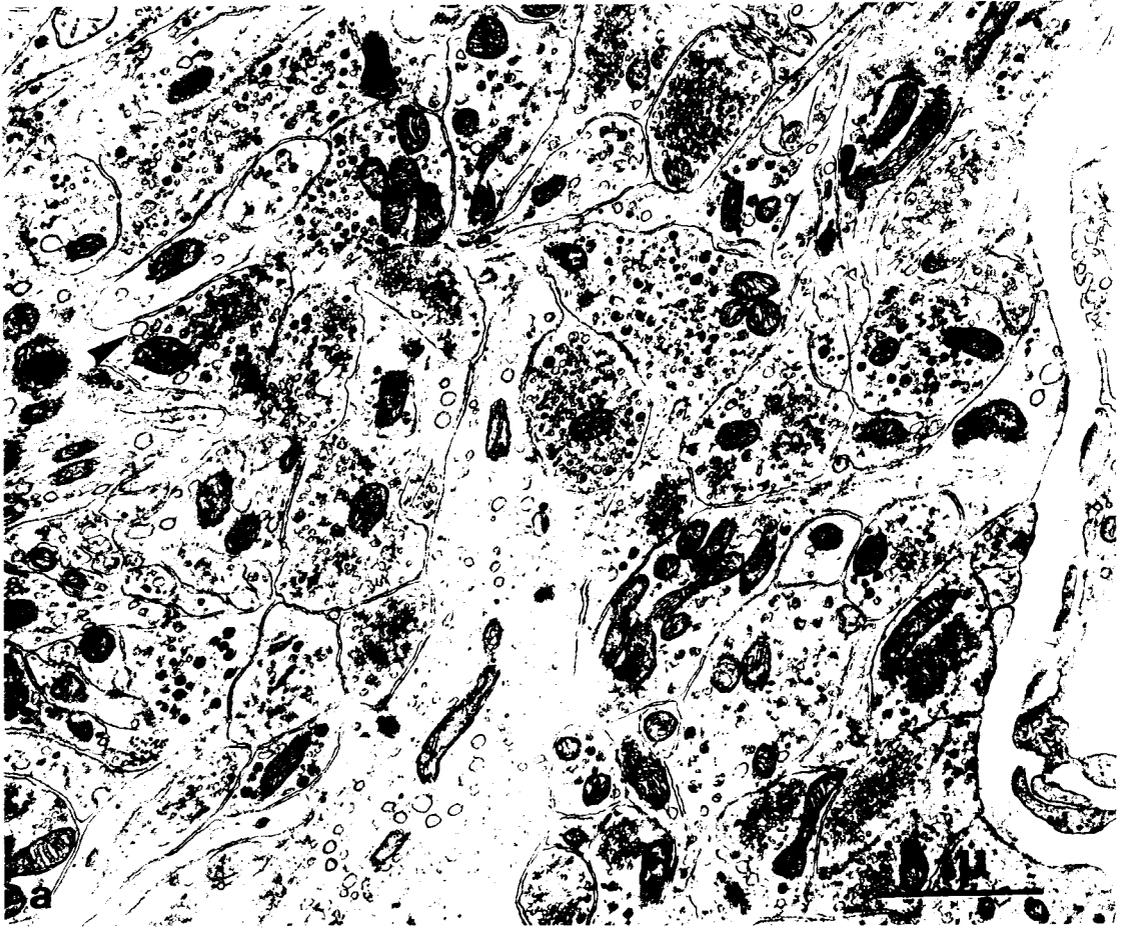
ACTION DU BASDENE SUR L'EMINENCE MEDIANE DU COBAYE

Fig. a : Basdène 10 mg/ kilog pendant 6 jours

Noter l'accumulation des vésicules synaptiques dans la plupart des terminaisons nerveuses périvasculaires. La flèche montre une vésicule "pâle" (image d'excrétion ?)(citrate de Pb).

Fig. b : Basdène 20 mg/ kilog pendant 6 jours

Les flèches indiquent des granulations de taille *variable* à centre clair situées dans des terminaisons nerveuses différentes. (citrate de Pb).



des extrémités présynaptiques de ce même type, du nombre des vésicules à granulations homogènes osmiophiles.

- une augmentation du nombre des vésicules "pâles" de 1400 Angströms de diamètre dans 5 à 8% de ces mêmes extrémités nerveuses péricapillaires.

- peu de modifications en ce qui concerne les terminaisons nerveuses du type I et II.

b) les animaux de la deuxième série : en dehors de l'augmentation des vésicules synaptiques déjà observée chez les animaux du groupe précédent on constate (Pl. XXVI, fig b)

- l'apparition dans 5 à 10 % des extrémités présynaptiques de type III, des vésicules en "halo" dont la taille et la structure sont identiques à celles observées après injection de Métopirone. Cependant il semble exister cette fois des images de transition dans une même terminaison nerveuse entre les grosses et les petites "vésicules en halo"

c) Animaux de la troisième série : le nombre des terminaisons nerveuses de type III contenant ces vésicules à centre clair et à liseré osmiophile augmente sensiblement et de

PLANCHE XXVII

ACTION DU BASDENE (40mg/ kilog pendant 6 jours)
SUR L'EMINENCE MEDIANE DU COBAYE

Fig. a : la plupart des terminaisons nerveuses sont "bourrées" de vésicules synaptiques , les autres contiennent des granulations à centre clair (citrate de Pb).

Fig. b : cette microphoto montre d'une manière significative le groupement de terminaisons nerveuses caractérisées par de grosses granulations à centre clair.(citrate de Pb)



plus, dans une même extrémité présynaptique, on constate un accroissement numérique des vésicules à contenu dense homogène et des "vésicules en halo" (Pl. XXVII).

d) Animaux de la quatrième série : nos observations sont analogues à celles que nous venons de décrire chez les Cobayes du groupe précédent. Mais le nombre des terminaisons nerveuses de type III qui sont modifiées, de même que le nombre des "vésicules en halo" contenues dans ces extrémités sont considérablement réduits.

Dans tous les cas, de même qu'après injection de Métopirone les terminaisons nerveuses modifiées se trouvent toujours groupées (Pl. XXVII; fig. b).

3) Discussion

A la lumière de ces résultats il semble donc que le Basdène, quelle que soit la dose administrée, entraîne une augmentation du nombre des vésicules synaptiques dans la plupart des extrémités présynaptiques péricapillaires. Cependant, quand on augmente la quantité de Basdène injectée, on observe l'apparition dans les terminaisons nerveuses de type III de

"vésicules en halo" et l'accroissement de vésicules à granulation homogène. Par ailleurs, si ces injections de Basdène se poursuivent pendant un plus grand nombre de jours, les modifications constatées régressent.

L'injection du Basdène provoque l'arrêt de la sécrétion thyroïdienne, ce qui a pour conséquence: d'une part, d'inhiber la rétroaction hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne et l'hyperexcrétion des facteurs hypothalamiques thyroïdiques et d'autre part, d'abaisser le métabolisme de base par suite de la réduction du **taux** d'hormones thyroïdiennes circulant dans le sang.

Cette diminution des diverses activités de l'organisme concerne également l'hypothalamus. L'accumulation des vésicules synaptiques qui, comme on le sait, contiennent l'acétylcholine intervenant dans la cession de facteurs préhypophysiotropes pourrait s'expliquer si l'on admet que ces dernières sont excrétées en quantité moins importante (mis. à part les facteurs hypothalamiques thyroïdiques).

Les résultats obtenus chez les animaux de la troisième série sont en tous points superposables à ceux ob-

servés chez les cobayes soumis à un traitement par la Métopirone (excepté l'augmentation du nombre des vésicules synaptiques dans la plupart des extrémités nerveuses péricapillaires).

Par ailleurs il semble logique de penser que l'hyperexcrétion de tel ou tel facteur préhypophysiotrope se fait par des processus identiques étant donné leur nature peptidique et que les "vésicules en halo" observées aussi bien après traitement par la Métopirone que par le Basdène correspondent à des images d'hyperexcrétion de facteurs hypothalamiques corticotropes ou thyroïdotropes.

4) Conclusion

Les vésicules denses homogènes contenues dans les terminaisons nerveuses de type III pourraient être les vecteurs des facteurs préhypophysiotropes impliqués dans le contrôle hypothalamique des activités préhypophysaires ; cependant d'autres recherches devront être effectuées pour éprouver cette hypothèse.

TABLEAU RECAPITULATIF

	vésicules synaptiques	vésicules à coeur dense	vésicules granuleuses	granulations à centre clair
Cobayes Normaux	N	N	N	0
Résérpine 5mg/kg	85 % ++	0	85 % +	0
Métopirone 200mg.kg.6J.	20 % + ou -	N	15 % +	15 % +++
Basdène 10mg/kg.6j.	85 % +	N	50 % +	0
Basdène 20mg/kg 6j.	85 % ++	N	50 % ++	5 à 10 % ++
Basdène 20mg/kg.13j	85 % ++	N	50 % +	5 à 10 % +
Basdène 40mg/kg 6j.	85 % ++	N	50 % ++	5 à 10 % +++

Les pourcentages indiquent le nombre des terminaisons nerveuses modifiées dans les diverses circonstances expérimentales.

Le nombre des croix représente la quantité des organites correspondants par extrémité présynaptique péricapillaire.

Nos recherches en microscopie électronique, bien que très incomplètes, nous ont permis de préciser quelques points :

1 - La morphologie des artérioles infundibulaires et les modalités de leur innervation.

2 - La structure fine du lobe infundibulo-tubéral de l'adéno-hypophyse, son architecture, la mise en évidence de cellules morphologiquement distinctes, sans qu'il soit possible pour l'instant (en l'absence de vérifications expérimentales) d'attribuer une valeur fonctionnelle à chacun de ces types cellulaires.

3 - La structure fine du noyau infundibulaire, de ses cellules, de leurs afférences et des éléments exogènes qui transitent dans cette partie de l'hypothalamus (observations faites chez le Cobaye) ; l'existence, à ce niveau, d'une barrière hémato-encéphalique imperméable à la noradrénaline tritiée (expériences effectuées chez le Rat).

4 - La structure fine de l'éminence médiane;

a) de ses différentes couches et plus particulièrement l'hétérogénéité et la distribution des fibres qui contribuent à son innervation.

b) la constitution de la paroi des vaisseaux du plexus porte primaire et notamment : -l'existence d'une différenciation de l'endothélium des capillaires du plexus intercalaire et des anses intra-infundibulaires (villosités apicales, expansions dans l'espace péri-vasculaire, vésicules de pinocytose, fenestrations diaphragmées par une simple ou une "double" membrane).

c) l'absence autour de ces vaisseaux d'une limitante névroglie continue remplacée par des prolongements gliocytaires dispersés (astrocytiques et épendymocytaires) certains d'entre eux possédant des particularités morphologiques qui n'avaient pas encore été observées.

L'association de ces deux dernières constatations vient confirmer la grande perméabilité du plexus porte primaire de l'hypophyse, ce qui laisse supposer des échanges neuro-humoraux très importants. De plus l'étude autoradiographique effectuée sur l'éminence médiane de Rat montre qu'à ce niveau la

noradrénaline tritiée peut traverser la barrière hémato-encéphalique.

d) la présence autour des vaisseaux du plexus porte d'une multitude de terminaisons présynaptiques qui semblent appartenir à trois types morphologiquement différents.

Nos tentatives d'identification fonctionnelle de ces terminaisons nerveuses ne permettent pas d'envisager des conclusions définitives mais seulement de soulever certaines hypothèses de travail qui demandent à être éprouvées par d'autres méthodes que celles de la microscopie électronique.

C'est ainsi que :

- la réserpine provoque,
 - une augmentation des vésicules synaptiques et des vésicules à granulations homogènes contenues dans la plupart des terminaisons péricapillaires. Ceci semble lié au fait que cette drogue entraîne une déconnection hypothalamo-hypophysaire et une mise au repos des extrémités présynaptiques qui contiennent les facteurs préhypophysiotropes.
 - une disparition des granulations à coeur dense existant dans 10 à 15 % des terminaisons nerveuses.

De nombreux arguments directs et indirects suggèrent que ces vésicules à coeur dense sont le lieu de stockage des catécholamines.

Le traitement par la Métopirone ou le Basdène, respectivement inhibiteurs des rétroactions hypothalamo-hypophyso-surrénaliennes et thyroïdiennes, (qui provoquent donc une hyper-excrétion des facteurs hypothalamiques corticotropes et thyroéotropes) entraîne des changements importants dans les vésicules à contenu homogène (augmentation de taille, creusement ...). Or ce sont des vésicules morphologiquement identiques qui augmentent de nombre après injection de Réserpine.

On peut donc penser que les modifications de ces granulations homogènes apportées par la Métopirone ou le Basdène sont les traductions figurées d'une excrétion exagérée des "facteurs de cession" corticotrope et thyroéotrope.

De nombreux problèmes restent à résoudre, nous en envisagerons quelques uns :

1 - le rôle des catécholamines dans le contrôle de l'activité préhypophysaire : agissent-elles en tant que facteur préhypophysiotrope sur telle ou telle fonction de l'adéno-hypophyse?

: ont-elles plutôt un rôle modulateur de la stimulation hypothalamique de la préhypophyse ? Dans cette deuxième hypothèse, où se fait cette régulation :

à l'étage de l'éminence médiane ? Il faudrait alors que des synapses axo-axoniques existent dans cette région, ce qui, à notre avis, n'est pas le cas.

à l'étage de la cellule hypophysaire ?

Seules des méthodes autoradiographiques pourront nous donner une réponse.

2 - l'origine des fibres du tractus hypothalamo-hypophysaire. Il semble que, peut-être, l'association des techniques de lésions ou de stimulations stéréotaxiques et de la microscopie électronique permettront de faire avancer nos connaissances sur ce sujet.

3 - le mode d'excrétion des facteurs préhypophysiotropes et des catécholamines.

4 - la nature des intermédiaires chimiques déterminant cette action.

Ces quelques problèmes trouveront certainement une solution dans les années à venir, car nos techniques actuelles permettent de les résoudre, mais ils exigeront de patientes recherches dans des disciplines très différentes.

B I B L I O G R A P H I E



ADEN W.R. et MEYER M. 1952. Hippocampal and hypothalamic connections of the temporal lobe in the Monkey.

Brain, 75, 358-385.

AGHAJANIAN G.K., BLOOM F.E., 1966. Electron microscopic autoradiography of Rat hypothalamus after intraventricular H³ norepinephrine.

Science, 153, 308-310.

AGHAJANIAN G.K., BLOOM F.E., 1967. Electron microscopic localization of tritiated norepinephrine in Rat brain. Effect of drugs.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 156, 407-416.

AKMAYER I.G., RETHELYI M., MAJOROSSY K., 1967. Changes induced by adrenalectomy in nerve endings of the hypothalamic median eminence (Zona palisadica) in the albino Rat.

Acta Biol. Hung., 18, 187-200.

ASCHNER B., 1912 .

Wien. Klin. Wschr., 27, 1042-1043.

BAK I.J., 1967. The ultrastructure of the substantia nigra and caudate nucleus of the Mouse and the cellular localization of catecholamines.

Exp. cell. Res., 3, 40-57.

BARGMANN W., 1949. über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse.

Zeit. Zellforsch., 34, 610-634.

BARGMANN W., HILD W., ORTMANN R., SCHIEBLER T.H., 1950. Morphologische und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamische-hypophysäre system.

Acta Neuroveget., 1, 233-271.

BARRY J., 1954, Neurosecretion hypothalamique de substance colloïde chez le Rat blanc et la Souris blanche.

C.R. Soc. Biol. (Paris)., 148 561.

BARRY J., 1956. Les cellules neurosécrétoires acidophiles du noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel du Cobaye.

Bull. Soc. Sc. Nancy, 15, 70-76.

BARRY J., 1959. Recherches morphologiques et expérimentales sur la glande diencephalique et l'appareil hypothalamo-hypophysaire.

Thèse Doctorat Sciences Besançon, 329 pages.

BARRY J., 1960 (a) Recherches sur l'innervation hypothalamique de l'éminence médiane chez le Cobaye.

Arch. Anat. Hist. Embryo. 43, 187-194.

BARRY J., 1960 (b) Mise en évidence par imprégnation argentique des terminaisons nerveuses péricapillaires au niveau de l'éminence médiane du Cobaye.

C.R. Soc. Biol., 154, 2247-2249.

BARRY J. et D. LENYS, 1960; Recherches sur les relations hypothalamo-hypophysaires chez quelques Mammifères.

C.R. 1er Congrès europ. Anat., 456-467.

BARRY J., et COTTE G., 1961. Etude préliminaire au microscope électronique de l'éminence médiane du Cobaye.

Z. Zellforsch., 53, 714-724.

BARRY J., LEFRANC G., 1961. Etude des fibres de projection mamillo-infundibulaires chez quelques Mammifères.

C.R. Soc. Biol., 155, 1268-1269.

BARRY J., LEFRANC G., 1962. De la participation probable des axones des cellules du noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel à la constitution de la voie hypothalamo-hypophysaire du Cobaye.

C.R. Soc. Biol. (Paris), 146, 841-842.

BARRY J., 1966. Morphologie et structure de l'infundibulum chez les Mammifères. Rapport au colloque de neuro-endocrinologie. Bordeaux.

BARRY J., 1966. Neurosécrétion hypothalamique Gomori-négative et contrôle gonadotrope chez le Cobaye mâle.

IV. Intern. Symposium on Neurosecretion, Strasbourg 1966, STUTINSKY F. ed., Springer verlag Berlin 56-59

BENOIT J., 1935. Stimulation par la lumière artificielle du développement testiculaire chez des Canards aveuglés par la section du nerf optique.

C.R. Soc. Biol., 120, 133.

BENOIT J., 1962. Conceptions actuelles sur les mécanismes du contrôle hypothalamique de l'hypophyse.

Biol. Med., 51, 308-320.

BENOIT J., ASSENMACHER I., 1950. Quelques données relatives à la vascularisation de l'hypophyse du Canard domestique

Bull. Hist. Appl. 27, 182.

BENOIT J., ASSENMACHER I., 1955. Le contrôle hypothalamique de l'activité pré-hypophysaire gonadotrope.

J. Physio., 47, 425-567.

BISSONNETTE T.H., 1932. Modification of mammalian sexual cycles reactions of Ferret (Putorius Vulg.) of both sexes to electric light added after dark in November and December.

Proc. Roy Soc. B., 110, 322-336.

BLOOM F.E., BARNETT R.J., 1966. Fine structural localization of noradrenaline in vesicles of autonomic nerve endings.

Nature (Lond.) 210, 599-601.

BONDAREFF W., GORDON B., 1966. Submicroscopic localization of norepinephrine in sympathetic nerves of Rat pineal.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 152, 42-47.

BRETTSCHNEIDER H., 1953. Zur Frage der Verknüpfung von Hypothalamus und Hypophyse.

Anat. Anz., 100, 86-93.

BRETTSCHNEIDER H., 1956. Über die Innervation der Spezialgefäße des Infundibulums.

Z. Mikr. Anat. Forsch., 62, 247-266.

BRETTSCHNEIDER H., 1958. Die Feinstruktur des nervösen Parenchyms von Infundibulum und Neurohypophyse.

Z. mikr. Anat. Forsch., 64, 575-590.

BRIGHTMAN M.W., PALAY S.L., 1963. The fine structure of ependyma in the brain of the Rat.

J. Cell. Biol., 19, 415-439.

BROOKS Ch. M.C., GERSH I., 1941. Innervation of the adenohypophysis of the Rabbit and Rat.

Endocrinology, 28, 1-5.

CAMUS J., et ROUSSY G., 1913.

C.R. Soc. Biol., 75, 483-486.

CARLSSON A., FALCK B., HILLARP N.A., 1962. Cellular localization of brain monoamines.

Acta Physiol. Scand., 56, suppl. 196, 1-27.

CHART J.J., SHEPPARD H., ALLEN M.J., BENEZE W.L., GAUNT R. 1958.

Experientia, 14, 151.

CHRIST J., 1951. Zur Anatomie des Tuber cinereum beim erwachsenen Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zur Hypophyse.

Dtsch. Z. Nervenheilk., 165, 340-408.

CLARK W.E., LE GROS et MEYER M., 1947. The terminal connections of the olfactory tract in the Rabbit.

Brain., 70, 304-328.

COLLIN R., BARRY J., 1954. Hydrencephalocrinie neurosécrétoire dans le ventricule diencéphalique chez le Crapaud.

Ann. End., 15, 533-538.

CURE M., 1965. Contribution à l'étude cytologique de l'antéhypophyse.

Thèse Med. Lyon 533 pages.

DELLMANN H.D., 1959. Beitrag zur Kenntnis des hypothalamus Hypophysen System beim Rind.

Anat. Anz., 106, 203-253.

DELLMANN H.D., 1962. Neurohistologische Untersuchungen über die Verknüpfung von Hypothalamus und Hypophyse.

J. Hirnforsch., 5, 249-344.

DE ROBERTIS E., SABATINI D.D., 1960. Submicroscopic analysis of the secretory process in the adrenal medulla.

Fed. Proc., 19, 70-78.

DE ROBERTIS E., PELLEGRINO DE IRALDI A., 1961. A plurivascular component in adrenergic nerve endings.

Anat. Rec. 139, 299.

DESCARRIES L., et B. DROZ, 1968. Incorporation de noradrenaline ^3H (NA- ^3H) dans le système nerveux central du Rat adulte.

Etude radio-autographique en microscopie électronique.

C.R. Acad. Sci. (Paris), 266, 2480-2482.

DIEPEN R., 1962. Der Hypothalamus. In : Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, IV / 7. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer ed.

DUFFY P.E., MENEFEE M., 1965. Electron microscopic observations of neurosecretory granules, nerve and glial fibers and blood vessels in the median eminence of the rabbit.

Am. J. Anat., 117, 251-286.

ELFVIN L.G., 1965. The ultrastructure of the capillary fenestrae in the adrenal medulla of the Rat.

J. Ultrastruct. Res., 12, 687-704.

ETCHEVERRY G.J., PELLEGRINO DE IRALDI A., 1968. Ultrastructure of neurons in the arcuate nucleus of the Rat.

Anat. Rec., 160, 230-254.

EULER U.S. VON, 1946(a) The presence of a substance with sympathin E properties in spleen extracts.

Acta Physio. Scand., 11, 168-186.

EULER U.S. VON, 1946(b) A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline.

Acta Physio. Scand., 12, 73-97.

- FALCK B., HILLARP N.A., 1962(a) Cellular localization of brain monoamines.
Acta physio. Scand., 56, suppl. 196, 1-27.
- FALCK B., HILLARP N.A., TORP A., 1962(b) Histochemical localization at the cellular level of hypothalamic noradrenaline
Acta physio. Scand., 54, 385-386.
- FARQUHAR M.G. et PALADE G.E., 1963. Junctional complexes in various epithelia.
J. Cell. Biol., 17, 375-412.
- FISHER C., INGRAM W.R., RANSON S.W., 1935. Relation of hypothalamico-hypophyseal systems to diabetes insipidus.
Arch. Neur. Psychiat. Chicago, 34, 124-163.
- FUXE K., 1964. Cellular localization of monoamines in the median eminence and the infundibular stem of some mammals.
Z. Zellforsch., 61, 710-724.
- FUXE K., 1965. Evidence for the existence of central monoamine neurons.
Thèse Medecine Stockholm.
- FUXE K., HÖCKFELT T., 1966(a) Further evidence for the existence of tubero-infundibular dopamine neurons
Act. Physiol. Scand., 66, 245-246.
- FUXE K., HÖCKFELT T., NILSSON O., REINIUS S., 1966(b) A fluorescence and selection microscopic study on central monoamine nerve cells.
The Anat. Rec., 155, 33-40

GOLD E.M., DI RAIMONDO V.C., FORSHAM P.H., 1960. Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11 β hydroxylase inhibitor (SU - 4885)

Metabolism 9, 3.

GRANBOULAN P., 1965. The use of radioautography in investigating protein synthesis ed. par C.P. LELOND et K.B.

WARREN

Ac. Press. p. 43

GREEN J.D., 1948. The histology of the hypophyseal stalk and median eminence in man with special reference to blood vessels, nerve fibers and a peculiar neurovascular zone in this region.

Anat. Rec. 100, 273-288.

GREEN J.D. et HARRIS G.W., 1947. The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis

J. Endocrin., 5, 136-146.

GREEN J.D., HARRIS G.W., 1949. Observations of the hypophysis portal vessels of the living Rat.

J. Physiol. 108, 359-361.

GREEN J.D., MAXWELL D.J., 1959. Comparative anatomy of the hypophysis and observations on the mechanism of neurosecretion.

Comp. Endocrin., edit. by A. Gorbman, John Wiley & Sons, New York, pp. 368-392.

GREVING R. 1926. Beiträge zur Anatomie der Hypophyse und ihre Funktion I. Eine Faserverbindung zwischen Hypophysen und Zwischenhirn bases (Tr. supra-optico-hypophyseus)

Dtsch. Z. Nervenheilk 89, 179-195.

GRILLO M. et S.L. PALAY, 1962. Granule containing vesicles in the autonomic nervous system. In electron microscopy

(S.S. Breese.Jr. ed) vol 2, p. U. 1. New York Academic Press.

HAGER H., TAFURI W.L., 1959. Elektronenoptischer Nachweis sog. neurosekretorischer Elementargranula in marklosen Nervenfasern der Plexus myentericus (Auerbach) des Meerschweinchens.

Naturwissenschaften 46, 332-333.

HAIR G.W., 1938. The nerve supply of the hypophysis in the Cat

Anat. Rec., 71, 141-160.

HALASZ B., PUPP L. et UHLARIK S., 1962. Hypophysiotropic area in the hypothalamus

J. End. 25, 147-154.

HANSTROM B., WINGSTRAND K.G., 1951. Comparative anatomy and histology of the pituitary in the egg-laying mammals, the monotremata

Kung . Fysiogr. Sällsk. Handl., 62, 6.

HARRIS G.W., 1936. The induction of pseudo pregnancy in the Rabbit by electrical stimulation through the head

J. Physio., 88, 361-367

HARRIS G.W., 1937. The induction of ovulation in the Rabbit by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophyseal mechanism

Proc. Roy. Soc. London, 122, 374-394.

HATERIUS H.O. et DERBYSHIRE A.J., 1937. Ovulation in the Rabbit following upon stimulation of the hypothalamus

Am. J. Physiol., 119, 2, 329-330.

HERLANT M., 1954. Hypothalamus and hypophyse.

Gynec. et Obst., 53, 555-573.

HERLANT M., 1963. Cytologie de l'adéno-hypophyse

Col. Int. C.N.R.S., 73-90

HERNDON R.M., 1964. Lamellar bodies an unusual arrangement of the granular endoplasmic reticulum.

J. Cell Biol., 20, 330-341

HILL M., PARKES A.S., 1933. Studies on the hypophysectomised Ferret. V. effect of hypophysectomy on the response of the female Ferret to additional illumination during anoestrus

Proc. Roy. Soc. B. 113, 537-540.

HILLARP N.A., JACOBSON D., 1943. Über die Innervation der Adenohypophyse und ihre Beziehungen zur gonadotropen Hypophysen Funktion.

Küngl. Fysiog. Sällsk. Handl. N.F. 54, 25 p.

HINSEY J.C., MARKEE J.E., 1933. Pregnancy following bilateral section of the cervical sympathetic trunks in the Rabbit

Proc. Soc. exp. Biol., 31, 270-271

HOKFELT T., 1967 (a). Ultrastructural studies of adrenergic nerve terminals in the albino Rat iris after pharmacological and experimental treatment.

Act. Physiol. Scand., 69, 125-126.

HOKFELT T., 1967 (b). The ultrastructural localization of norepinephrine in the central nervous system of the Rat.

Z. Zellforsch. 79, 110-117.

HOKFELT T., 1968. In vitro studies on central and peripheral monoamine neurons at the ultrastructural level.

Z. Zellforsch., 91, 1-74.

ISHIZAKI N., 1960. Histological studies on the course and the endings of the hypothalamo-hypophysial (neurosecretory) and tubero-hypophysial tracts.

Arch. Hist. Jap., 19, 95-105.

JEWELL P.A., 1956. The vascular link between posterior and anterior lobe of the pituitary gland.

J. End. 14, 24.

KARNOVSKY M., 1961. Simple methods for staining with lead at high pH in electron microscopy.

J. Biophys. Bioch. Cytol., 11, 729-732.

KLINKERFUSS G.H., 1964. An electron microscopic study of the ependyma and subependymal glia of the lateral ventricle of the Cat.

Amer. J. Anat., 115, 71-100.

- KOBAYASHI H., BERN H.A., NISHIOKA R.S., HYODO Y., 1961.
The hypothalamo hypophyseal neurosecretory system on the para-
keet Melopsitacus undulatus.
Gen. Comp. Endocrin., 1, 545-564.
- KOBAYASHI H., HIRANO T., OOTA Y., 1965. Electron microscopic
and pharmacological studies on the median eminence and Pars
nervosa.
Arch., Anat. Micr. Morph. Exp., 54. 277-294.
- KOBAYASHI H., MATSUI T., 1967. Synapses in the Rat and Pigeon
median eminences
End. Japonica, 14, 279-283.
- KOBAYASHI T., KOBAYASHI T., YAMAMOTO K. et INATOMI M., 1963.
Electron microscopic observation of the hypothalamo-hypophyseal
system of the Rat.
End. Japonica, 10, 69-80.
- KOBAYASHI T., KOBAYASHI T., YAMAMOTO K., KAIBARA M., 1967.
Electron microscopic observation the hypothalamo-hypophyseal
system in the Rat : II ultrafine structure of the median emi-
nence and of the nerve cells of the arcuate nucleus
End. Japonica, 14, 158-177.
- KNOCHE H., 1953. Über das Vorkommen eigenartiger Nervenfasern
(Nodulusfasern) im Hypophyse und Zwischenhirn von Hund und Mensch.
Act. Anat., 18, 208-223.
- KRAUSE, 1876. Mikroskopische Anatomie Hannover

KUROSUMI K., MATSUZAWA T., and SCHIBASAKI S., 1961. Electron microscope studies of the fine structure of the Pars nervosa and Pars intermedia, and their morphological interrelation in the normal Rat hypophysis.

Gen. and Comp. End., 1, 433-452.

LANDSMEER J.M.F., 1962. Vascular connections between hypothalamus posterior and anterior pituitary gland. In Neuroendocrinology Symposium, Miami, 1961.

LARUELLE L., 1934. Le système végétatif mésodiencéphalique. Les centres végétatifs du diencéphale médian.

Rev. Neurol. 1, 809-842.

LEFRANC G., 1961. Recherches morphologiques et expérimentales sur les relations hypothalamo-hypophysaires.

Thèse Doctorat Médecine 114 pages polycopiées.

LEFRANC G., 1965. Etude du noyau infundibulaire et de l'éminence médiane du Cobaye par la technique de triple imprégnation de Golgi.

C.R. Acad. Sc., 260, 4087-4090.

LEGAIT H. et LEGAIT E., 1953. Dispositifs de régulation au niveau des artères hypophysaires chez quelques Mammifères. Manifestations cinquantenaire Soc. Biol. Nancy, 71-75

LENN N.J., 1966. Electron microscopic observations on monoamine containing brain stem neurons in normal and drug treated Rats.

Anat. Rec., 153, 399-406.

LENN N.J., 1967. Localization of uptake of tritiated norepinephrine by Rat brain in vivo and in vitro using electron microscopic autoradiography.

Am. J. Anat., 120, 377-389.

LENYS D., 1962. Etude morphologique des relations neurovasculaires hypothalamo-hypophysaires.

Thèse Doctorat Medecine, Besançon 195 p.

LEONARDELLI J., 1964. Recherches sur le marquage différentiel des noyaux hypothalamiques et du noyau caudé à l'aide de certains amino-acides et de dioxypyphenylalanine tritiée.

C.R. Acad. Sci., 4833-4835.

LEONARDELLI J., 1966. Recherches histoenzymologiques au niveau de l'hypothalamus du Cobaye.

C. R. Ass. Anat., 135, 594-598.

LEVEQUE T.F., STUTINSKY F., PORTE A., STOECKEL M.E. 1966. Morphologie fine d'une différenciation glandulaire du recessus infundibulaire chez le Rat

Z. Zellforsch., 69, 381-394.

LEVER I.D., ESTERHUIZEN A.C., 1961. Fine structure of the arteriolar nerves in the Guinea pig pancreas.

Nature (Lond.) 192, 566-567.

LEVER I.D., GRAHAM I.D.P., IRVINE G. and WENDY I., 1965. The vesiculated axons in relation to arteriolar smooth muscle in the Pancreas. A fine structural and quantitative study. I.

Anat., 99, 299-313.

LIDDLE G.W., ESTEP H.L., KENDALL J.W. Jr., WILLIAMS W.C. Jr.
TOWNES A.W., 1959. Clinical application of a new test of pi-
tuitary reserve.

J. Clin. Endocrinol. 19, 875.

LUFT J.N., 1964. Fine structure of the diaphragm across capil-
laries "pores" in Mouse intestine.

Anat. Rec., 148, 307-308.

MALMFORS T., 1965. Studies on adrenergic nerves. Direct ob-
servations on their distribution in an effector system, degene-
ration and mechanism for uptake, storage and release of cate-
cholamines

Thèse Médecine Stockholm

MARSHALL A.H.A., BOWDEN E.P.; 1934. The effect of irradia-
tion with different wavelenghts on the oestrous cycle of the
Ferret, with remarks on the factors controlling sexual perio-
dicity.

J. Exp. Biol., 11, 409-422.

MARTINEZ P.M., 1960. The structure of pituitary stalk and
the innervation of the neurohypophysis in the Cat.

Thèse Medecine Leiden, 158 p.

MATSUI T., KOBAYASHI H., 1965. Histochemical demonstration
of monoamine oxidase in the hypothalamo-hypophyseal system of
the Sparrow and the Rat.

Z. Zellforsch., 68, 172-182.

MAZZUCA M., 1964. Etude au microscopé électronique des cellules neurosécrétoires du noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel.

C.R. Acad. Sc., 258, 1891-1901

MAZZUCA M., 1965. Structure fine de l'éminence du Cobaye.
J. Microscopie. 4, 225-238

MAZZUCA M., 1966. Action de la réserpine sur les terminaisons nerveuses péricapillaires infundibulaires chez le Cobaye.

Coll. Soc. Fr. Microsc. Electron., Bordeaux,
mai 1966. J. Microsc., 5, 63a-64a.

MAZZUCA M., 1968. Structure fine des cellules du noyau infundibulaire et de leurs afférences chez le Cobaye.

J. Microsc., 7, 135-144.

McEWEN C.M., 1956. The effect on the isolated Rabbit heart of vagal stimulation and its modification by cocaine, hexamethonium and ouabain.

J. Physio., 131, 678-689.

MERRILLEES N.C.R., BURNSTOCK G. and HOLMAN M.E., 1963. Correlation of fine structure and physiology of the innervation of smooth muscle in the Guinea pig vas deferens.

J. Cell. Biol., 19, 529-550.

MIRAGLIA T., 1959., Il sistema portale ipofisario del Ratto
Biol. Lat. (Milano) 12, 981-1013.

MONROE B.G., 1967. A comparative study of the ultrastructure of the median eminence infundibular stem and neural lobe of the hypophysis of the Rat.

Z. Zellforsch.; 76, 405-432.

MORATO M., 1939. The blood supply of the hypophysis

Anat. Rec., 74, 297.

MORATO M.J.X., FERREIRA J.F.D., 1960. Premières observations sur la Pars tuberalis.

Trabalhos Int. Hist. Embryo. Lisboa 17, 45-54

NAUTA W.J.H., 1955. An experimental study of the fornix in the Rat.

J. Comp. Neurol., 104, 247-272.

NICULESCU I., RAILEANU D., 1925. A propos des axones du noyau périventriculaire juxta-trigonal du Tuber cinereum et du contingent infundibulo-hypophysaire.

Bull. Soc. Med. Hôp. Buc n°9

NORBERG K.A., 1965. The sympathetic adrenergic neuron and certain adrenergic mechanisms. A histochemical study.

Thèse Medecine Stockholm.

NOWAKOWSKI H., 1951. Infundibulum und Tuber cinereum der Katz. Ein Beitrag zur Frage der Verknüpfung von Adenohypophyse und Hypothalamus bezüglich der Regulation der Sexualfunktionen.

Dtsch. Z. Nervenheilk., 165, 261-340.

OOTA Y., 1963. Electron microscopic studies on the region of the hypothalamus contiguous to the hypophysis and the neurohypophysis.

J. Fac. Scien. Tokyo, 10, 143-153.

OOTA Y., 1963. Fine structure of the median eminence and the pars nervosa of the Mouse.

J. Fac. Scien., Tokyo, 10, 155-168.

OOTA Y., 1963. The fine structure of the median eminence and the Pars nervosa of the Turtle, Clemmys japonica.

J. Fac. Scien., Tokyo, 10, 169-179.

OOTA Y., and KOBAYASHI H., 1962. Fine structure of the median eminence and the Pars nervosa of the Pigeon.

Anat. Zool. Japon, 35, 128-138.

OOTA Y., KOBAYASHI H., 1963. Fine structure of the median eminence and the Pars nervosa of the Bullfrog, Rana catesbeiana.

Z. Zellforschung., 60, 667-687.

ORDEN L.S. VAN, BENSCH K.G., GIARMAN N.J. 1967 (a)
Histochemical and functional relationships of catecholamines in adrenergic nerve endings. II. Extravesicular norepinephrine.

J. Pharmacol. exp. Ther. 155, 428-439.

ORDEN L.S. VAN, LANGER S.Z., TRENDELENBURG U. 1967(b)
Histochemical and fine structural aspects of the onset of denervation supersensitivity in the nictitating membrane of the spinal Cat

J. Pharmacol. exp. Ther., 157, 274-283.

PALAY S.L., 1953. Neurosecretory phenomena in the hypothalamo-hypophysial system of Man and Monkey.

Amer. J. Anat. 93, 107.

PALAY S.L., MCGEE-RUSSELL, GORDON S.M. and GRILLO M.A., 1962.
Fixation of neural tissues for electron microscopy by perfusion with solutions of osmium tetroxide.

J. Cell. Biol. 12, 385-410.

PELLEGRINO DE IRALDI A., DUGGAN et DE ROBERTIS E., 1963.
Adrenergic synaptic vesicles in the anterior hypophysis of the Rat.

Anat. Rec., 145, 521-531.

PIETSCH. K., 1930. Aufbau und Entwicklung der Pars tuberalis des menschlichen Hirnanhanges und ihren Beziehungen zu den übrigen Hypophysenteilen.

Z. Zellforschung. 22, 227-258.

PINES I.L., 1925. "Über die innervation der Hypophysis cerebri. I. Mih.

J. Physio. und Neuro. 32, 80-88

PINES I.L., 1925. "Über die Innervation der Hypophysis cerebri II. Mih

Z. Ges. Neurol. Psychiat., 100, 123-138.

PINES I.L., 1927. "Über die Innervation der Hypophysis cerebri

Z. Neuro., 107, 507-511.

POPA G.T. and FIELDING V., 1930. A portal circulation from the pituitary to the hypothalamus.

J. Anat., London, 65, 88-91.

RETZIUS G., 1902. Zur Kenntnis des Gehirnbases und ihrer Ganglien beim Menschen.

Biol. Unters., 10, 69-72.

REYNOLDS E.S., 1963. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy.

J. Cell. Biol., 17, 208-212.

RHODIN J.A.G., 1962. The diaphragm of capillary endothelial fenestration.

J. Ultrastructure Res., 6, 171-185.

RICHARDSON K.C., 1962. The fine structure of autonomic nerve endings in smooth muscle of the Rat vas deferens,

J. Anat., London, 96, 427-442.

RICHARDSON K.C., 1964. The fine structure of the albino Rabbit iris with special reference to the identification of adrenergic and cholinergic nerves endings in its intrinsic muscles.

Amer. J. Anat., 114, 173-205.

RICHARDSON K.C., 1966. Electron microscopic identification of adrenergic nerve endings.

Anat. Rec., 154, 484.

RICHARDSON K.C., JARETT L. et FINKE E.H., 1960. Note on the use of araldite epoxy resins for ultrathin sectioning in electron microscopy.

Stain Technol., 35, 313-323.

RINNE U.K., 1966. Ultrastructure of the median eminence of the Rat.

Z. Zellforsch., 74, 98-122.

RINNE U.K., ARSTILA A.U., 1965. Ultrastructure of the neurovascular link between the hypothalamus and anterior pituitary gland in the median eminence of the Rat.

Neuroendocrinology, 1, 214-227.

RÖHLICH P., VIGH B., TEICHMANN I., AROS B., 1965. Electron microscopy of the median eminence of the Rat.

Acta Biol. Hung. 15, 431-457.

ROUSSY G., MOSINGER M., 1933. Rapports anatomiques et physiologiques de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Ann. Med., 33, 301-324.

ROUSSY G. et MOSINGER M., 1934. Sur le noyau tangentiel de l'hypothalamus et ses connexions.

Rev. Neurol., 1, 848-888.

ROUSSY G., MOSINGER M., 1938. Le complexe hypothalamo-hypophysaire. Les relations hypothalamo-hypophysaires. Le système neuro-endocrinien du cerveau.

Rev. Neurol., 169, 459.

SANO Y., ODAKE G., TAKETOMO S., 1967. Fluorescence microscopic and electron microscopic observations on the tubero-hypophyseal tract.

Neuroendocrinology, 2, 30-42.

SCHARRER E., 1954. Neurosecretion in the Vertebrates.

Publ. Staz. Zool. Napoli., suppl. 24.

SCHARRER E., SCHARRER B., 1954. Hormones produced by neurosecretory cells.

Rec. Progr. Hormone Res., 10, 183-240.

SEITZ H.M., 1965. Zur elektronenmikroskopischen Morphologie des Neurosekrets in Hypophysenstiel des Schweins.

Z. Zellforsch., 67, 351-366.

SPATZ H., 1958. Die proximale (supraselläre) Hypophyse, ihre Beziehungen zum Diencephalon und ihre Regenerationspotenz
Pathophysiol. Dien-symp. Intern. Milano 1956,
Springer Wein 53-77.

SPATZ H., DIEPEN R. et GAUPP V., 1948. Zur Anatomie des Infundibulum und des Tuber cinereum beim Kaninchen.

Dtsch. Ztschr. Nervenheilk., 159, 229-268.

SPULER H., 1951. Über das Tuber cinereum des Meerschweinchens und seine topographische Beziehung zum Infundibulum

Acta Anat., 13, 125-162.

STREIFKERK J.G., 1967. Functional changes in the morphological appearance of the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory and catecholaminergic neural system and in the adeno-hypophysis of the Rat.

Thèse Amsterdam 110 pages.

STUTINSKY F., 1950. Colloïde, corps de Herring et substance Gomori positive de la neurohypophyse.

C.R. Soc. Biol., 144, 1357-1360.

STUTINSKY F., 1951. Sur l'origine de la substance Gomori-positive du complexe hypothalamo-hypophysaire.

C.R. Soc. Biol., 145, 367-370.

TENNYSON V.M., PAPPAS G.D., 1962. An electron microscope study of ependymal cells of the fetal, early postnatal and adult Rabbit.

Z. Zellforsch., 56, 595-618.

THAEMERT I.C., 1963. The ultrastructure and disposition of vesiculated nerve processes in smooth muscle.

J. Cell. Biol., 16, 361-377.

TILNEY F., 1915. The morphology of the diencephalic floor a contribution to the study of craniate homology

J. Comp. Neurol., 25, 213-282.

TÖROK B., 1954. Lebenbeobachtung des Hypophysenkreislaufes an Hunden

AC. Morph. AC. Sci. Hung., 4, 83-89.

TÖROK B., 1960. Neue Angaben zum Blutkreislauf der Hypophyse
Anat. Anz., 109 (Erg) 622-629.

TRUSCOTT B.L., 1944. The nerve supply to the pituitary of the Rat.

J. Comp. Neurol., 80, 235-255.

VENABLE J.H., COGGESHALL., 1965. A simplified lead citrate stain for use in electron microscopy.

J. Cell. Biol., 25, 107.

VIGH B., E., 1964. Ependymosecretion, secretion Gomori positive de l'épendyme dans l'hypothalamus.

Ann. Endoc. 25, 140-144.

VOGT M., 1954. The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system and normal conditions and after the administration of drugs.

J. Physiol. (Lond.), 123, 451-481.

WISLOCKI G.B. et KING L.S., 1936. The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes ; with a study of the hypophyseal vascular supply.

Amer. J. Anat., 58, 421-472.

WITKOWSKI W., 1967., Synaptische Strukturen und Elementar granula in der Neurohypophyse des Meerschweinchens.

Z. Zellforsch., 82, 434-458.

WOLFF D.E., POTTER L.T., RICHARDSON K.C., et AXELROD J., 1962. Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axons by electron microscopic autoradiography.

Science, 138, 440-442.

WORTHINGTON W.C., 1955. Some observations on the hypophyseal system in the living Mouse.

Bull. Johns Hopk. Hosp, 87, 343-357.

XUEREB G.P., PRICHARD M.M.L. et DANIEL P.M., 1954. The hypophyseal portal system of vessels in man.

Quart. J. Exp. Physiol., 39, 219-239.