

A red rectangular book cover with a beige triangle pointing downwards in the upper right corner.

**Corrélations  
hormonales de la  
glande  
pituitaire en  
fonction de son**

Thérèse Fontaine

[LIREGRATUITEMENT.COM](http://LIREGRATUITEMENT.COM)

**Corrélations  
hormonales de la  
glande pituitaire en  
fonction de son**

# **innervation sympathique chez le Lapin**

Thérèse Fontaine

[LU AVEC LIREGRATUITEMENT.COM](http://LIREGRATUITEMENT.COM)

Livre libre de droits, lisible gratuitement en ligne et en quinze minutes par jour.

## **PAR**

Thérèse FONTAINE

Licenciée ès Sciences

1 THÈSE. - Corrélations hormonales de la glande pituitaire en fonction de son innervation sympathique chez le Lapin.

2° THÈSE. - Propositions données par la Faculté.

Soutenues le février 1939 devant la Commission d'examen

Piésident . . . MM. REMY.

CERIGHELLI.

Examineurs . ROUBAULT.

## **HUSSON TRAVERSE**

CORNUBERSEE" T LONGCHAMBON COURTOT BOULN AS  
eme DE MALLEMANN CHEVALLIER LAFFITTE URION

SS...

DUBREIL REMVE re

CERIGHELEI DONZELOT

SS SS.

Aie ses = ne ue

SS...

Professeurs:

SS SS.

SS...

SS...

SS...

SOS

SS...

Electrotechnique.

Mécanique rationnelle Chimie industrielle.

Chimie organique.

Minéralogie.

Chimie tinctoriale.

Zoologie appliquée.

Physique.

Physique.

Chimie minérale.

Chimie.

Analyse supérieure.

Calcul différentiel et intégral.

Zoologie.

Botanique.

Chimie physique et Electrochimie Mathématiques appliquées.

Géologie de la Lorraine.

Physique.

Physique.

Géologie.

Maîtres de conférences:

## **M. LE PROFESSEUR REMY COLLIN**

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Nancy  
Membre correspondant de l'Académie de Médecine Officier de la  
Légion d'honneur

Nous lui dédions cet ouvrage, conçu et réalisé sous sa bienveillante direction au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Nancy;

Avec nos sentiments de profonde reconnaissance.

## **M. LE PROFESSEUR PAUL REMY**

Professeur de Zoologie à la Faculté des Sciences de Nancy Chevalier de la Légion d'honneur

Sincères remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

A mes Juges:

**M. LE PROFESSEUR CERIGHELLI**

Professeur de Botanique à la Faculté des Sciences de Nancy  
Directeur de l'Institut Agricole et Colonial

**M. LE PROFESSEUR ROUBAULT**

Professeur de Géologie à la Faculté des Sciences de Nancy  
Directeur de l'Institut de Géologie appliquée

Toute notre gratitude.

Avant-Propos

Il nous est particulièrement agréable de pouvoir aujourd'hui dédier ce travail à notre Maître M. le Professeur Remy Colzin. C'est à son enseignement fécond et à ses encouragements toujours bienveillants que nous devons d'avoir pu réaliser cette thèse, modeste contribution aux recherches qu'il poursuit passionnément depuis plusieurs années dans le domaine de la neuro-endocrinologie.

Qu'il veuille bien l'accepter en témoignage de notre respectueuse affection et de notre vive reconnaissance.

Notre profonde gratitude va également à M. le Professeur André MAYER qui nous a spontanément ouvert les portes du laboratoire d'histoire naturelle des corps organisés au Collège de France et qui nous a toujours manifesté un intérêt dont nous sommes très touchée. Ses critiques avisées concernant quelques points délicats de notre thèse nous ont été d'un précieux secours.

Nous l'en remercions bien vivement.

M. le Professeur Agrégé Pierre FLORENTIN nous a initiée à l'histologie et nous a journellement conseillée au cours des trois années que nous avons passées au laboratoire d'histologie de Nancy. Nous lui adressons ici nos remerciements de nous avoir aussi grandement facilité l'illustration de notre thèse. Mais nous lui sommes surtout reconnaissante d'avoir rendu cette collaboration très amicale. Nous lui en exprimons nos sentiments de vive gratitude.

M<sup>o</sup> CHALNOT-HENNEQUIN, Chef des Travaux de Physiologie à la Faculté de Médecine de Nancy nous a prêté une aide inestimable en pratiquant elle-même toutes les interventions chirurgicales. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments très reconnaissants.

M. GASNIER, Assistant au Laboratoire de M. le Professeur André MAYER au Collège de France nous a fait bénéficier de sa grande expérience et de son concours effectif dans nos recherches sur le métabolisme de base. Nous avons été très sensible à la confiance qu'il nous a témoignée en mettant à notre disposition sa remarquable installation.

Nous tenons à lui exprimer nos bien sincères remercie-

ments.

Nous n'oublions pas, enfin, que c'est grâce à notre ami le Professeur Lucien BRoUHA, de l'Université de Liège, que nous avons abordé la carrière scientifique. Ses précieux encouragements ont été un stimulant de notre activité et nous tenons à lui exprimer ici nos sentiments de bien vive amitié.

## **LES RÉGULATIONS ENDOCRINIENNES ET LE SYSTÈME NERVEUX**

La conception de l'importance et du rôle des glandes endocrines dans le fonctionnement de l'organisme tout entier a subi une évolution très marquée au cours des trente dernières années. Ceci est particulièrement frappant lorsqu'on examine avec un peu de recul les diverses théories qui ont été successivement émises depuis quarante ans à propos du complexe pituitaire-infundibulo-tubérien en particulier, à cause de la multiplicité et la diversité de ses fonctions.

Tout d'abord les auteurs PTERRE MARIE, PAUTESCO, CUSHING, BIEDL, JACOPSON, AscoLr et LEGNANT, SMITH, MARRANON, pour ne citer que les principaux, ont attribué à la glande pituitaire une importance physiologique prépondérante, et se sont attachés à distinguer le rôle propre de chacun de ses lobes. Cependant, un certain nombre de faits semblaient devoir restreindre la part considérable qu'on lui accordait dans la vie végétative. Dès 1972 la découverte de la glycosurie tubérienne par ASCHNER, celle de la polyurie infundibulaire par Camus et



Roussy (1913) et un certain nombre de travaux dus à BAILEY et BREMER, LESCHKE, Houssay et d'autres, retiraient à la glande pituitaire une grande partie de son importance pour la reporter sur des centres nerveux infundibulo-tubériens. Deux théories étaient donc en opposition, l'une purement glandulaire, l'autre purement nerveuse, à propos du mécanisme de certaines fonctions végétatives. Ce n'est qu'après

la Réunion Neurologique Internationale de Paris en 1922 où ces deux tendances s'affrontèrent, que de nouvelles recherches et notamment la description de la neurocrinie hypophysaire par R. COLLIN (1924) laissèrent entrevoir la possibilité d'un accord considérant non plus la glande pituitaire d'une part, l'hypothalamus d'autre part, mais une association neuro-glandulaire: le complexe pituitoinfundibulo-tubérien, comme responsable de certains syndromes végétatifs. Le mécanisme de son action restait cependant fort obscur et ce vocable n'évoquait rien de plus à cette époque, qu'une simple association de voisinage anatomique de régions présentant des synergies fonctionnelles.

En effet, sous l'empire des idées régnant alors qui proclamaient l'indépendance du système nerveux et des glandes endocrines (GLEY), on se figurait difficilement que les régulations nerveuses et hormonales pussent être associées, et ce n'est que peu à peu que se formèrent les notions de réflexes neuro-endocriniens et de réflexes hormononerveux. Nous sommes aujourd'hui à un tournant de l'histoire de l'endocrinologie où ces notions sont en train de se préciser. C'est pourquoi, dans le but de placer notre travail dans le cadre théorique où il a été réalisé, nous jetterons d'abord un coup d'œil sur l'innervation des glandes endocrines en général.

## À) INNERVATION DES GLANDES ENDOCRINES EN GÉNÉRAL (Anatomo-histologie)

Si la valeur physiologique de l'innervation sécrétoire des glandes endocrines a été encore récemment discutée ou même contestée, on sait cependant depuis longtemps que ces organes sont innervés tout comme les autres organes où l'on est sûr que le système nerveux joue un rôle: les premières constatations de terminaisons nerveuses à l'intérieur de la thyroïde et du thymus datent en effet de KGLLIKER (473) en 1854, et de HENLE (44) en 1870 pour l'hypophyse. Et s'il faut se garder de fonder des théories

basées uniquement sur la constatation de structures, cela ne veut nullement dire qu'il faille en faire abstraction lorsqu'on cherche à préciser le mécanisme du fonctionnement d'un organe.

Pixes (95) en 1931 a montré par des méthodes histologiques que les glandes endocrines renferment des fibres nerveuses de plusieurs sortes:

a) des fibres efférentes que nous appelons maintenant efféctrices, et dont certaines se rendent aux cellules glandulaires, au contact desquelles on peut les voir se terminer, alors que les autres se rendent aux éléments contractiles des vaisseaux. Les premières sont des fibres sécrétoires, les dernières des fibres vaso-motrices ;

b) des fibres sensibles. afférentes, qui se distinguent de celles de la catégorie précédente par leurs terminaisons en forme de massue, libres ou encapsulées.

Au moyen de ces deux sortes de fibres, les glandes endocrines sont en relation directe ou indirecte avec des centres situés dans le névraxe. Ceux-ci peuvent exercer leur action sur les glandes de plusieurs manières, suivant leur mode de liaison.

Dans certains cas ils sont reliés au tissu glandulaire par des faisceaux nerveux directs: c'est le cas pour l'hypophyse et pour l'épiphyse.

Dans d'autres cas les fibres émanées des centres névraxiaux (fibres préganglionnaires de LANGLEY) s'interrompent au niveau de microganglions situés dans les glandes elles-mêmes, et les fibres effectrices proprement dites (fibres post ganglionnaires de LANGLEY) partent de ces micro ganglions pour se terminer au niveau des cellules glandulaires et des vaisseaux.

Dans une dernière catégorie de cas, les centres végétatifs névraxiaux émettent des fibres préganglionnaires qui font synapse dans les ganglions sympathiques para- ou prévertébraux d'où partent les fibres effectrices, postganglionnaires qui aboutissent finalement aussi aux cellules glandulaires et aux vaisseaux.

La présence dans les glandes endocrines de nerfs effecteurs et de nerfs sensibles, l'existence de centres ganglionnaires périphériques ou névraxiaux nous conduisent à supposer l'existence d'actions réflexes qui se réalisent grâce à l'intervention du système nerveux central ou en dehors de lui grâce aux centres ganglionnaires.

Depuis PINES, différents auteurs sont revenus sur cette question: GREVING, STOHR jun. LARUELLK... |

LaARUELLE (77) s'est préoccupé de l'innervation des glandes endocrines en précisant surtout la topographie des centres névrauxiaux qui siègent dans le mésodiencephale, dans le bulbe, et dans la moelle. Les glandes endocrines, l'hypophyse et l'épiphyse exceptées. sont innervées par des fibres sécrétoires du vague dont le noyau viscéro-moteur est situé au niveau du bulbe et par d'autres fibres. préganglionnaires, faisant leur premier synapse dans le parenchyme même de la glande au niveau des microganglions quand ils existent. L'origine médullaire de ces fibres, pluri-segmentaire, est cervicale et lombo-sacrée. Les glandes endocrines reçoivent encore des fibres efférentes issues de ganglions de la chaîne sympathique paravertébrale et des fibres émanant de ganglions préviscéraux.

L'hypophyse et l'épiphyse, comme nous l'avons dit, reçoivent une innervation spéciale diencephalique au moyen de fibres directes.

Voici, d'après LARUELLE les principaux centres d'innervation des glandes endocrines, résultat d'études faites sur des animaux de laboratoire appartenant à plusieurs espèces. Nous montrerons par la suite qu'il y a lieu de faire quelques réserves quant à la localisation exacte des centres sympathiques périphériques de la thyroïde chez le lapin, animal que nous avons choisi comme objet d'étude.

Hypophyse: centres diencephaliques: noyaux supraoptiques, paraventriculaires et labéro-basaux du tuber, et certaines petites cellules de la substance grise centrale de l'hypothalamus; ganglion cervical supérieur.

Epiphyse: dans le diencéphale, ganglion de l'habenula ; ganglion cervical supérieur.

Thyroïde et parathyroïde: moelle végétative de C5 à C7 avec localisation principale en C6; chaîne sympathique cervicale et surtout ganglion cervical supérieur.

Thymus: moelle végétative de C4 à C8, avec localisation principale en C6 et C7; ganglions cervicaux supérieur et inférieur.

Pancréas: moelle végétative lombaire de L2 à L4, avec prédominance en L4; ganglion cœliaque.

Surrénales: moelle végétative lombaire avec prédominance en L1-et L2, et L4-et L5: ganglion cœliaque (#).

Gonades: moelle végétative lombaire de L3 à L5 avec prédominance en L4, et sacrée de S1 à S2; plexus de Frankenhauser, ganglions hypogastrique et cœliaque.

Outre cette innervation effectrice, ou que l'on peut supposer telle, LARUELLE pense qu'«il existe dans les glandes endocrines des récepteurs sensitifs, terminaisons de fibres afférentes qui connectent la glande à des territoires sensitifs centraux. Ces fibres afférentes acheminent vers des stations sensibles du névraxe des stimuli recueillis au niveau de la glande, dont les principaux sont vraisemblablement de nature mécanique et résultent de l'état de réplétion ou de vacuité de la glande ».

Ainsi, il ressort des études précédentes que les glandes endocrines renferment des terminaisons nerveuses, qui, lorsqu'elles sont sectionnées déterminent des dégénérescences de neurones dont le péricaryon est localisé dans un ganglion ou un centre, toujours le même pour tous les individus appartenant à une

même espèce, ce qui indique pour ces neurones un rôle fonctionnel déterminé. Il existe des associations encore bien plus intimes et plus significatives entre le système nerveux et les glandes endocrines, grâce à la présence de cellules nerveuses et même de microganglions dans le parenchyme glandulaire lui-même.

(\*) Pour HERMANN (150) les cellules chromaffines de la médullo-surrénale seraient innervées directement par les fibres pré-ganglionnaires issues de la moelle.

## RE

En vue d'une synthèse des travaux anatomiques récents, R. Corn (68) propose la représentation schématique \* provisoire suivante des rapports réciproques du système nerveux et de l'appareil endocrinien au moyen d'arcs réflexes mettant en jeu des fibres afférentes, sensibles, des centres névraux et des voies effectrices.

1° Les voies effectrices sont constituées par des fibres amyéliniques qui se terminent au niveau des cellules glandulaires (fibres sécrétoires) ou au niveau des éléments contractiles des vaisseaux (fibres vaso-motrices). D'après les idées courantes, on peut admettre que les fibres effectrices sont des fibres postganglionnaires, quelle que soit d'ailleurs la position des ganglions dont elles émanent, ganglions de la chaîne latéro-vertébrale, ganglions préviscéraux, ganglions intraviscéraux ou parenchymateux. Au point de vue physiologique on peut admettre aussi, au moins dans certains cas, que les fibres effectrices sont de deux sortes, les unes inhibitrices, les autres dynamogéniques, ce qui

correspond aux catégories dites parasympathique et sympathique que l'on rencontre dans d'autres organes.

2° Les ganglions d'où partent les fibres effectrices sont reliés à des centres situés dans le névraxe et que nous avons déjà énumérés plus haut en nous basant sur les travaux de LARUELLE.

3° Les centres névrauxiaux reçoivent des fibres afférentes sensibles qui font suite à des récepteurs situés au niveau des glandes endocrines elles-mêmes [voies idiotopes (totoc particulier: vonoc, lieu)] ou à des récepteurs éloignés de ces glandes [voies cénotopes (Kouvoc, commun (R. CoLLiIN)).

&) Parmi les votes idiotapes, on peut distinguer des voies idiotopes de la sensibilité intrinsèque, constituées par des fibres se terminant dans le narenchvme de la glande, et des voies idiotopes de la sensibilité extrinsèque, constituées par des fibres dont les récepteurs se trouvent au voisinage

immédiat de la glande (par exemple, corpuscules de VATER-PACIN1 pour l'hypophyse).

b) Parmi les voies cénotopes, il faut distinguer celles de la sensibilité spéciale, dont les récepteurs sont constitués par les organes des sens, et celles de la sensibilité générale, tactile, douloureuse, thermique.

Ce schéma permet d'envisager l'existence de réflexes neuro-endocriniens, à point de départ idiotope où cénotope, s'effectuant par des arcs courts et par des arcs longs comportant un assez grand nombre de neurones. Nous en verrons quelques exemples plus loin.

1° Arcs réflexes à point de départ idiotope

a) Arcs réflexes courts. Lorsque l'excitant est appliqué directement sur la glande, comme dans le cas d'une stimulation humorale, on peut penser, si l'on fait abstraction d'une action directe sur le protoplasma des cellules glandulaires, soit à une action sur les terminaisons nerveuses des filets sécréteurs influençant l'élément glandulaire par propagation centrifuge de l'influx nerveux, soit à un réflexe d'axone (\*) KRoGH), soit à un réflexe court ayant comme substratum un couple viscéro-sensitif-viscéro effecteur (R. CoLiN) (55).

Ces différents mécanismes en partie hypothétiques seraient des réflexes intrinsèques (le mot réflexe étant entendu dans un sens très large) s'exerçant par des éléments intraparenchymateux et pouvant jouer dans les glandes privées de leur innervation extrinsèque (certaines glandes énervées des physiologistes).

b) D'autres réflexes longs, extrinsèques, font intervenir des centres nerveux situés en dehors de la glande et qui lui sont reliés certainement par des fibres effectrices et peut-être aussi par des fibres sensitives. On peut distinguer des réflexes dont le centre est représenté par un ganglion végétatif envoyant des fibres post-ganglionnaires à la

(#) On sait que ce phénomène consiste dans la transmission directe de

l'excitation d'une ramification de l'axone à une autre sans passer ni par un centre ni par le corps cellulaire du neurone lui-même.

glande, et des réflexes dont le centre est situé dans le névraxe, dans la moelle par exemple. Dans ce dernier cas, l'influx nerveux pénètre par une racine postérieure, se réfléchit sur un centre et



regagne la glande en cheminant successivement le long d'une fibre préganglionnaire, puis d'une fibre postganglionnaire.

## 2° Arcs réflexes à point de départ cénotope

Les centres d'innervation des glandes endocrines représentent dans le névraxe « des carrefours où affluent les sensations externes ou internes, de la vie animale ou de la vie végétative, consciente ou non, de sorte que tous les événements extérieurs ou intérieurs peuvent avoir une répercussion sur les systèmes endocriniens » [R. CoL- LIN (68) |.

Parmi les impressions qui arrivent aux centres nerveux, il faut citer les excitations humorales et hormonales diverses au niveau des centres eux-mêmes, et celles venant de centres hiérarchiques supérieurs et de l'écorce cérébrale.

Nous devons ensuite distinguer des réflexes d'origine sensorielle et des réflexes à point de départ situé dans les récepteurs de la sensibilité générale, tactile, douloureuse et thermique. L'ovulation provoquée et la lactation en sont deux exemples.

Certains de ces « réflexes neuro-endocriniens extéroceptifs » ne sont encore connus à l'heure actuelle que d'une façon tout empirique: ce sont les réflexes phono-sexuels et stibo-sexuels. D'autres ont été bien étudiés ces dernières années et reposent dès maintenant sur des bases expérimentales solides: ce sont les réflexes opto-pigmentaires et opto-sexuels. Nous les étudierons avec plus de détails en traitant des facteurs nerveux des fonctions hypophysaires.

## **B) RAPPORTS DES GLANDES ENDOCRINES ET DU SYSTÈME NERVEUX**

Les glandes à sécrétion interne et le système nerveux ont encore des rapports d'un autre ordre. Nous avons vu la possibilité pour le système nerveux d'influencer les cellules glandulaires au moyen des excitations qu'il leur transmet. Mais si l'on examine le sort du produit de sécrétion, on voit que celui-ci, qui est pour la plus grosse part éliminé dans le milieu intérieur par les vaisseaux sanguins (hémocrinie) ou lymphatiques, peut dans certains cas suivre un trajet différent et influencer directement le système nerveux. Par la neurocrinie, terme que P. Masson et BERGER ont forgé pour désigner un mode de sécrétion « endonerveuse » rencontré d'abord au niveau des cellules « sympathicotropes » du hile de l'ovaire et des cellules interstitielles du testicule et que R. CozziN (47 51) a appliqué au transit dans le lobe nerveux et la tige hypophysaire du produit colloïde élaboré par la glande pituitaire et porté par ce moyen jusque dans l'infundibulum, l'intrication du système nerveux et du système endocrinien est rendue plus frappante. La mise en évidence de la neurocrinie hypophysaire (1024) a le grand mérite d'introduire l'idée de corrélations fonctionnelles entre la glande pituitaire et l'hypothalamus et de mettre en valeur la découverte, restée si longtemps ignorée, de la connexion hypothalamo-pituitaire par CAJAL (1894), en appuyant une notion physiologique sur une liaison anatomique dont le rôle apparaît ainsi. Et sous l'impulsion de cette nouvelle orientation de l'endocrinologie vers la neuroendocrinologie, différents auteurs cherchent à démêler la question des rapports de l'hypophyse avec le diencéphale, que l'on commence à soupçonner dignes d'intérêt. PINES (93) décrit en 1925 le fasciculus hy-

pophyseus, GREVING (38) en 1926 le tractus supraoptico-hypophyseus.

La colloïde hypophysaire représente vraisemblablement sous une forme histologiquement visible le ballast ou l'excipient de principes actifs invisibles. Qu'elle soit neuro-

trope, c'est-à-dire qu'elle ait une action sur les neurones des noyaux diencephaliques, dans lesquels ou au contact desquels on la trouve, semble prouvé par le fait qu'elle est souvent englobée par eux, incorporée (colloïdopexie) et assimilée par un travail sécrétoire propre à la cellule nerveuse (neuricrinie) Roussy et MosINGER (210, 214 219),

La colloïde hypophysaire arrive aussi dans ces mêmes -noyaux par une voie un peu différente, empruntant le véhicule sanguin des vaisseaux hypophyséo-portes de POPA et FIELDING; ce mode de transit a été nommé hémoneurocrinie par R. Cozzix (58) et vu ensuite par Roussy et MosINGER(218), Dans ces deux cas la colloïde arrivée au contact des neurones ou englobée par eux semble avoir une action neurotrope, ainsi qu'en témoignent les réactions du noyau et du péricaryon, la dégénérescence et la neuronolyse de certains d'entre eux, suivie dans certains cas semble-t-il de régénération, par amitose chez les Mammifères, ainsi que le signalent Roussy et MosINGER 12, 215, 214 219) et par mitose chez les Téléostéens ainsi que l'a observé FLOREN-TIN (03)

Ajoutons qu'une partie de la colloïde pituitaire après un trajet interstitiel dans la neurhypophyse est déversée dans le récessus du IIT° ventricule cérébral où elle se disperse dans le liquide céphalo-rachidien (hydrencéphalocrinië). On suppose que ses

principes actifs peuvent par cette voie influencer les centres végétatifs périépendymaires.

D'autres glandes ont également une fonction neurocrine; on ne peut actuellement que le supposer pour l'épiphyse, mais cela semble bien démontré pour les gonades ainsi que nous l'avons rappelé plus haut. L'existence constatée par GoorRMAGHTIGH (437) de relations vasculaires au moyen d'un système porte entre les paraganglions adrénalinogènes et les ganglions sympathiques, permet d'affirmer la possibilité d'un transport d'adrénaline au niveau des cellules sympathiques ; bien que l'auteur n'ait pas appliqué le terme de neurocrinie à cette incréation d'adrénaline dans les ganglions sympathiques, on peut comparer ce phénomène à la neurocrinie hypophysaire et plus exactement à l'hémo-

neurocrinie, un système porte reliant dans les deux cas le tissu glandulaire aux amas de cellules nerveuses. Il existe peut-être encore des paraganglions non adrénalinogènes annexés à des fibres effectrices du vague. On sait d'autre part que le glomus carotidien est une formation endocrine annexée à des fibres sensibles du nerf glossopharyngien. Van CAMPENHOUT (%2) a décrit dans le pancréas des «complexes sympathico-insulaires » qui sont des formations mixtes composées de cellules sympathiques et de cellules endocrines. Ces formations découvertes chez des embryons de divers Mammifères et qui étaient supposées correspondre à un état transitoire du développement du pancréas ont été retrouvées chez l'Homme adulte par SIMARD (235) ; cet auteur attribue aux cellules glandulaires une sécrétion neurocrine dont le produit serait repris par les cellules nerveuses.

Ces considérations histologiques suggèrent l'existence de certains rapports entre glandes endocrines et système nerveux et permettent d'affirmer la réalité de réflexes hormono-nerveux. Les deux systèmes de régulation, nerveux et hormonal, que les physiologistes ont longtemps considéré, avec GLEY, PACHON, et quelques autres, comme à peu près indépendants, ont été progressivement intégrés l'un à l'autre sous la poussée de faits expérimentaux aussi, ainsi que nous le verrons plus loin.

C'est la difficulté, et, dans la majorité des cas, l'impossibilité même de mettre en évidence dans le sang efférent d'une glande endocrine son produit de sécrétion qui a été l'une des causes du retard apporté à l'étude physiologique du contrôle nerveux de l'activité hormono-sécrétoire. L'ignorance de ce problème conduisit les auteurs à opposer longtemps les glandes endocrines considérées comme indépendantes du système nerveux et les glandes exocrines, placées sous sa domination. Cependant, une exception à la loi d'autonomie du système endocrinien était faite par GLEY lui-même pour la médullo-surrénale, sur la foi d'expériences d'excitation et de section des nerfs splanchniques

modifiant l'adrénalino-sécrétion (BIEDL, DREYER, TCHEBOKSAROFF, O'CONNOR, STEWART et ROGOFF).

A la lumière des connaissances anatomiques et histologiques que nous possédons maintenant, il est cependant facile d'interpréter en faveur de la théorie neuro-glandulaire les résultats sur lesquels GLEY, en particulier, se basait pour affirmer « l'autonomie » des glandes endocrines par rapport au système nerveux: « Cette indépendance, disait-il, paraît en effet démontrée par les expériences d'énervation, par celles de transplantation et par celles de circulation artificielle » (134), Mais, ces expériences, si

elles suppriment l'innervation extrinsèque des glandes qu'elles déconnectent du système nerveux central, laissent par contre subsister leur innervation intrinsèque que l'on sait maintenant être très importante dans certaines glandes.

La présence de cellules nerveuses ou même de microganglions dans le parenchyme glandulaire permet de penser que, d'une façon générale, l'énervation d'une glande endocrine ne correspond pas à sa suppression fonctionnelle.

Aux constatations histologiques que nous avons rapportées plus haut, il convient d'ajouter quelques faits expérimentaux qui montrent l'influence de certaines glandes endocrines sur le système nerveux et tout d'abord la similitude des effets de certains extraits glandulaires et de ceux de l'excitation de nerfs appartenant aux systèmes sympathique et parasympathique.

LaANGLEY (75) a observé que: « les effets produits par l'extrait surrénal sont, presque tous ceux que produit également l'excitation de l'un ou l'autre quelconque nerf sympathique ». Ceci est confirmé par CANNON qui voit entre surrénales et sympathique une corrélation tellement étroite qu'il les associe en forgeant le terme de « système sympathico-surrénal » qui correspond au système chromaffine de KOHN. CANNON pense que les effets de l'excitation sympathique sont entretenus, prolongés où augmentés par voie chimique au niveau des organes à innervation

sympathique grâce à une décharge d'adrénaline par les surrénales. D'autre part, GAUTRELET et THOMAS (26) pensent que les surrénales secrètent une substance à laquelle le sympathique est redevable de son excitabilité (au moins en partie).

FALTA, EPPINGER et HESs (cités par SANTENOISE in Pneumogastrique et glandes endocrines) avaient suggéré que la sécrétion pancréatique interne serait l'hormone agissant sur le parasymphathique au même titre que l'adrénaline agit sur le symphathique. SANTENOISE et ses collaborateurs après avoir montré que l'ablation du pancréas est toujours suivie d'une diminution importante de l'excitabilité et du tonus pneumogastrique ont extrait de cette glande une substance, la vagotonine, qui modifie l'activité du pneumogastrique et qui paraît reproduire les effets de son excitation (23, 124 222, 223) (est à la vagotonine sécrétée concurremment à l'insuline par le pancréas qu'il conviendrait de rapporter maintenant l'action sur le système nerveux, action attribuée autrefois par de nombreux auteurs et par SANTENOISE lui-même à l'insuline encore imparfaitement purifiée à l'époque (22, 224, 225)

En dehors de ces deux glandes dont les produits de sécrétion semblent pouvoir être assimilés à des substances sympathicométiques et vagomimétiques, d'autres organes endocrines influent certainement sur le système nerveux, par un mécanisme moins bien connu.

Les observations cliniques abondent, qui montrent l'influence de la thyroïde sur le développement du cerveau et de l'intelligence. On peut les prendre en considération, car elles sont appuyées par de nombreux faits expérimentaux. L'hyperthyroïdisme augmente l'excitabilité du système végétatif alors que la thyroïdectomie le diminue; l'extrait thvroïdien modifie l'équilibre vagzo-symphathique, d'une manière variable suivant la durée du traitement: c'est ainsi qu'on observe une prédominance vagale

après une seule injection tandis que des injections répétées amènent une prédominance sympathique.

Carpor, RÉGNIER, SANTENOISE et VARÉ (4, 41) après avoir montré l'existence d'un parallélisme constant entre l'excitabilité des centres pneumogastriques (évaluée par l'intensité du réflexe oculo-cardiaque) et l'excitabilité cérébrale (mesurée par la chronaxie du gyrus sigmoïde), sont arrivés à prouver que la régulation de l'activité corticale par le pneumogastrique s'effectue par l'intermédiaire de l'appareil thyroïdien ». Fucns, RÉGNIER, VARÉ et VIDAcoviTcx (19, 12) Gnt extrait de l'appareil thyroïdien d'animaux vagotoniques une hormone différente de la thyroxine, qui agit sur l'excitabilité des centres psychomoteurs en abaissant leur chronaxie. Cette hormone serait la neurothyrine.

Ces quelques exemples d'action hormono-neurales nous fournissent donc des preuves de la possibilité pour certaines glandes endocrines d'influencer le système nerveux.

SANTENOISE et ses collaborateurs ( ) ont aussi montré que le fonctionnement d'une glande endocrine, la thyroïde est subordonné à celui d'un nerf, le pneumogastrique, lui-même régi par un produit de sécrétion du pancréas endocrine, un chaînon nerveux étant intercalé entre deux chaînon hormonaux.

Une expérience due à DE CASTRO (#) démontre également l'existence d'un chaînon nerveux dans la réaction d'une glande endocrine à une influence hormonale. Après l'injection d'insuline à un animal dont l'une des surrénales a été préalablement énervee, la réaction de HENLE montre dans la médullo-surrénale énervee des granulations chromaffines indiquant une sécrétion d'adrénaline ou de substance adrénalinogène, alors que les cel-



lules chromaffines de la glande intacte, normalement innervée, se montrent épuisées (DE Casarro, KAHN). La décharge d'adrénaline par les surrénales est donc régie par des centres nerveux.

L'embryologie nous apporte également un argument en faveur de l'opinion que le système nerveux et le système endocrine s'influencent réciproquement et ne doivent pas être séparés et individualisés: ils ont, du moins certains

de leurs constituants, une même origine. Le système sympathico-surrénal de CANNON, ou système chromaffine, semble chez l'adulte comprendre des organes bien différents, les uns appartenant au système nerveux, les autres au système glandulaire: surrénales et paraganglions adrénalinogènes. Or les cellules des paraganglions, qui sont intimement mêlées au sympathique abdominal, dérivent comme celles de ce dernier de cellules indifférentes, les sympathogonies qui se différencient par la suite soit en éléments nerveux, soit en éléments glandulaires, en émigrant le long des fibres sympathiques (BALFOUR, 1808). Ceci est à rapprocher d'une observation de GASKELL qui a décrit chez certains Invertébrés (Hirudinées) des cellules nerveuses renfermant des granulations chromaffines, éléments qui d'après cet auteur seraient à la fois nerveux et endocrines (cité par ABELOUS). Mais un auteur allemand a récemment contesté ce fait.

Au point de vue théorique enfin, il nous semble difficile d'admettre l'existence dans un organisme, de différents « systèmes » autonomes, chacun présidant à des fonctions distinctes et spéciales, sans jamais avoir de rapports avec le voisin. La décomposition d'un organisme en différents systèmes, qui ne répond certainement pas à la réalité des faits, n'est qu'un procédé qui permet à l'esprit humain de classer les connaissances qu'il acquiert

afin de ne pas être submergé par la complexité des phénomènes. Elle répond à un besoin d'analyse, et n'est valable que pour autant qu'elle facilite l'avancement de la science. Un exemple de systématisation schématique est fourni par le système nerveux, divisé par LANGLEY (1905) en système sympathique et système parasympathique, chacun d'eux semblant bien individualisé et antagoniste vis-à-vis de l'autre. La distinction anatomique, basée sur l'origine crâniale et sacrée des nerfs parasympathiques, thoraco-lombaire des nerfs sympathiques ne peut être faite par les méthodes histologiques au niveau des organes. Embryologiquement il n'existe non plus aucune différence entre le système orthosympathique

## **RS**

et le parasympathique bulbaire, dérivant de deux parties contiguës de la même ébauche embryonnaire: la crête ganglionnaire ainsi que l'a montré Van CAMPFNHOUT (68).

Cette classification a une valeur physiologique. Sympathique et parasympathique diffèrent par leur réaction aux agents pharmacodynamiques dont certains se comportent comme des sympathicomimétiques, certains comme des parasympathicomimétiques. Cependant il est des substances, telle l'ésérine, qui agissent différemment, influençant l'un ou l'autre des systèmes suivant la dose employée, et d'autres qui sont toujours amphotropes, c'est-à-dire qu'elles agissent également et simultanément sur les deux systèmes. Nombre de physiologistes considèrent à l'heure actuelle que la division du système neuro-végétatif en

sympathique et parasympathique et leur opposition fonctionnelle correspondent à une conception trop schématique.

Il en est de même pensons-nous de la classification hormonale actuelle, point d'aboutissement logique des méthodes biologiques et plus encore des méthodes chimiques utilisées dans l'étude des sécrétions internes La production par un même organe de plus de vingt hormones à actions spécifiques différentes est difficilement admissible, et dès maintenant certains auteurs s'efforcent de réduire le nombre des principes hypophysaires en démontrant l'identité de certains d'entre eux considérés à tort comme des « espèces chimiques » différentes. [O. RIpDLE et ses collaborateurs (205) Suira (238)], En considérant davantage les organes réactionnels eux-mêmes, peut-être arriverait-on à une conception très différente de celle qui est généralement admise actuellement et à penser que chaque organe réagit seulement d'une façon qui lui est propre et pour une dose déterminée à un nombre restreint de principes présents à la fois dans le milieu intérieur et non à un principe particulier.

Si l'on considère la régulation des fonctions chez les animaux situés à différents degrés de l'échelle zoologique, on voit qu'elle est assurée uniquement par un mécanisme

humoral chez les plus inférieurs, et que chez les Vertébrés apparaît un autre mécanisme, le système nerveux, agissant synergiquement avec le système endocrinien. Ces deux systèmes ayant les mêmes actions dans bien des cas, sinon dans tous, doivent avoir des corrélations étroites, car on sait qu'ils peuvent se remplacer l'un l'autre. On peut supposer avec divers auteurs qu'ils diffèrent par leur vitesse de réaction: c'est au système nerveux qu'appartiendraient les régulations rapides et ce serait la raison

pour laquelle il a seul retenu l'attention des chercheurs jusqu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le système endocrinien, qui réalise les régulations lentes, étant passé inaperçu.

De récentes découvertes à propos du mécanisme de la transmission de l'influx nerveux à l'organe effecteur ont d'ailleurs montré qu'il s'agit dans ce cas aussi d'un processus humoral. Les résultats de LANGLEY (75) avaient montré que l'injection d'adrénaline reproduit chez les Mammifères les effets de l'excitation des nerfs sympathiques, et ERRIOR (3) avait émis l'hypothèse que la stimulation de fibres sympathiques postganglionnaires libérait à la périphérie de l'adrénaline, celle-ci servant d'intermédiaire entre l'influx nerveux et la cellule réceptrice. Reprenant la question, CANNON et BACOT (39), puis BACOT et BROUHA (4 15) ont confirmé cette hypothèse et ont pu mettre en évidence la libération à la périphérie d'un intermédiaire chimique, la sympathine, présentant une analogie, quant à ses effets, avec l'adrénaline. Des expériences semblables ont été entreprises pour le système parasympathique et les auteurs actuels admettent qu'il existe « une hormone vagale » mise en évidence pour la première fois par LORR (82) et qui serait pour DALE l'acétylcholine. La question n'est pas encore complètement élucidée pour l'hormone vagale qu'il a été impossible jusqu'ici de mettre en évidence dans le sang circulant, mais il semble bien démontré « que la faradisation des nerfs du système nerveux autonome modifie le milieu intérieur et peut entraîner à distance des réactions spécifiques dans d'autres organes ». [SAINTON, SIMON- NET et BROUHA (220)1.

La « transmission humorale des effets d'une excitation nerveuse » suivant l'expression de H. FREDERICO (116) avec la notion d' « intermédiaire chimique » qu'elle comporte dans le fonc-

tionnement du système nerveux, rapproche donc encore celui-ci du système endocrinien en faisant apparaître une plus large part de ce dernier dans la vie animale aussi bien que dans la vie végétative.

Le mécanisme humoral est fondamental. Entendu dans un sens très large il se rencontre dans tous les organismes pluricellulaires, végétaux ou animaux, dont toutes les cellules ne se trouvant pas au contact direct du milieu extérieur baignent dans le milieu intérieur ou sont irriguées par lui. Le perfectionnement de ce mécanisme réside, chez les animaux supérieurs, dans la différenciation d'organes spéciaux, les glandes endocrines déversant dans le sang des produits spécifiques.

Chez les animaux possédant un système nerveux, celui-ci constitue un appareil de régulation surajouté qui intervient dans la vie végétative et dans la vie de relation. L. BRouHA a montré que les animaux (Chiens et Chats) chez qui on a complètement supprimé les chaînes sympathiques et les surrénales, en ne conservant que la corticale de l'une pour permettre à l'animal de survivre, peuvent cependant mener une existence apparemment normale. Après quelques semaines les Chiens ne se distinguent en rien des animaux normaux, mais les Chats présentent, pendant une assez longue période, des troubles ne permettant pas à l'animal de subsister s'il est abandonné à lui-même: « toutes ses « réactions de combat » indispensables pour s'adapter à la température extérieure, pour capturer ses proies, pour se défendre contre ses ennemis, sont entièrement abolies.

Le système sympathique joue, chez le Chat, un rôle de première importance: c'est lui qui détermine les phénomènes que CANNON a décrits sous le nom d' « emergency reaction », en as-

surant, par la mise en jeu de ses hormones, une série de fonctions qui permettent à l'animal de lutter contre les dangers extérieurs » [L. Brouxa G1)],

Cependant au bout d'un certain temps les animaux récupèrent, par des phénomènes de vicariance, presque toutes les aptitudes nécessaires à la lutte pour la vie. L'établissement de ces vicariances par mise en jeu de nouvelles voies nerveuses dans certains cas, mais dont le mécanisme nous échappe encore complètement dans d'autres, est encore en faveur de notre opinion que l'organisme est un ensemble très cohérent de tissus et d'organes en relations étroites les uns avec les autres.

## CHARBPTRES IT

### L'HYPOPHYSE, GLANDE NEURO-HORMONALE

#### II. — ANATOMIE DE L'HYPOPHYSE VASCULARISATION ET INNERVATION

L'hypophyse se présente chez le Lapin sous la forme d'un petit organe ovoïde appendu au diencéphale par la tige pituitaire et logé dans la selle turcique Son diamètre antéro-postérieur est en moyenne de 4 mm. son diamètre transversal de 3 mm. et son poids selon LIVON 0,018 gr.

On ne distingue à l'œil nu qu'une masse rosée, et une masse plus pâle, allongée qui s'encastre longitudinalement dans la cavité dorsale de la précédente. La première représente le lobe antérieur de la glande entourant incomplètement la seconde, formée par le lobe nerveux, ou postérieur, et la tige qui relie celui-ci à l'infundibulum.

Sur une série de quelques coupes sagittales épaisses, médianes et paramédianes, de l'hypophyse attenante au diencéphale, on peut en examiner au faible grossissement les différentes parties constitutives, qui, de même que chez les animaux voisins du Lapin, sont: le lobe glandulaire, ou chromophile, ou pars anterior qui représente plus de la moitié du volume de l'hypophyse: le lobe nerveux ou pars nervosa, qui se continue en haut et en avant par la tige pituitaire et l'infundibulum. Entre ces deux lobes se trouve un autre territoire glandulaire, la pars intermedia qui est appliquée contre la pars nervosa et séparée de la pars anterior par la fente hypophysaire. Le développement embryologique de la glande aide à comprendre sa configuration: la partie glandulaire, dérivant de la poche de

RATHKE, d'origine ectodermique, ayant peu à peu enfouré en s'évaginant l'ébauche nerveuse lui forme une sorte de

AYPORNALAMUS |

me 7 N VENTRICULR

PART | TUBERRETÉ NFUNZ- - Les DE > PITUITAIRE.

[ :PARS \_NERVOSA

Fic. 1

Coupe sagittale schématique de la région tubéro-infundibulo-pituitaire chez un lapin adulte X 25 env.

Recessus infund. — recessus infundibulaire.

F — fente hypophysaire. ë P.V.C. — plan vasculo conjonctif.

E.V. = étage ventral.

E.D. = étage dorsal.

gouttière dans laquelle se logent en partie le lobe nerveux et la tige jusqu'au coude que celle-ci fait pour se rattacher au plancher du diencéphale. À ce niveau se trouve sur la

ar

tige un renflement qui correspond à l'éminence sacculaire de RETZIUS et dans lequel la cavité du 3<sup>o</sup> ventricule se prolonge par le recessus infundibuli qui creuse la tige jusqu'à son raccord avec la glande proprement dite (\*). Une troi-

## **PARS 1 NERVOSA**

Fic. 2

Coupe horizontale schématique d'une hypophyse de lapin adulte X 25 env.

sième zone glandulaire entoure enfin cette portion de la tige comme un manchon: c'est la pars tuberalis qui se rattache au pôle antérieur de la pars anterior.

(\*) Dans un cas nous avons vu cette cavité se prolonger jusqu'au centre du lobe nerveux, mais cette disposition qui est la règle chez le Chat est tout à fait exceptionnelle chez le Lapin. Cependant il n'est pas rare de rencontrer chez cet animal dans la tige, dans le lobe nerveux près de la zone de rattachement à la tige, et quelquefois dans des régions plus postérieures, des cavités néoformées. Elles sont parfois limitées par un épithélium



épendymaire, discontinu en certains endroits où il semble subir une desquamation.

Entre la pars anterior et la pars intermedia la fente hypophysaire, que l'on voit fréquemment renfermer de la colloïde, représente ce qui subsiste de la cavité de la poche de Rathke après la soudure incomplète de ses deux feuillets. É

Cette disposition particulière d'enchâssement de la partie nerveuse de l'hypophyse dans la partie glandulaire a pour effet d'assurer de larges surfaces de contact et d'échanges entre ces deux zones.

Sur une série de coupes horizontales épaisses pratiquées dans la moitié supérieure de la glande, on achève de se rendre compte que la pars anterior enveloppe incomplètement le lobe nerveux et la tige avec interposition de la pars intermedia.

#### A) VASCULARISATION

Le système artériel chez l'Homme et les animaux de laboratoire est constitué par les artères hypophysaires, généralement au nombre de deux, qui sont des branches des carotides internes naissant à l'intérieur du sinus caverneux où un peu au-dessus. Nous avons vu, chez le Lapin, ces artères aborder la glande au point de rencontre des lobes intermédiaire et antérieur avec la pars tuberalis et la tige. Elles arrivent d'arrière en avant, dans une direction légèrement oblique, entourent la tige et pénètrent dans le lobe antérieur accompagnées d'un épais tractus conjonctif. Chacune se divise en éventail dans le lobe antérieur dont elles irriguent probablement les deux moitiés latérales au moyen des artères et artérioles qui résultent de cette division. Les plus importantes, en nombre et en taille, de ces artères et artérioles sont

grounées et forment un plan vasculo-conjonctif, qui divise le lobe antérieur tout entier, ou chacune de ses moitiés latérales, en deux étases l'un ventral, l'autre dorsal, différenciés aussi au point de vue cytologique, comme nous le verrons plus loin.

— Le système veineux n'a pas fait l'objet d'une étude particulière chez le Lapin, mais nous pensons qu'il se compose, comme chez les autres Mammifères, de deux systèmes

différents. D'une part des veines et des veinules aboutissant dans les sinus péri-hypophysaire et sous-hypophysaire; par leur intermédiaire le sang efférent de la glande retourne directement à la circulation générale. D'autre part, les vaisseaux du système porte pituito-hypothalamique de PopA et FIELDING (98 À 202) emmènent une partie du sang veineux de la glande vers la région diencéphalique. Les branches de ce système prennent leur origine dans les sinusoides de la pars anterior et de la pars intermedia et dans les capillaires de la neurohypophyse, cheminent dans la tige pituitaire en suivant des trajets parallèles à sa direction générale et se résolvent en un réseau de distribution secondaire dans l'infundibulum et le diencéphale. On voit au niveau des différents noyaux du diencéphale (noyaux supra-optiques, noyaux paraventriculaires et noyaux latéro-ventraux du tuber) des capillaires au voisinage de cellules nerveuses, en contact avec elles ou même les traversant [R. CozLciN (759), FLORENTIN (04, 105) Roussy (U18)].

L'existence d'un système hypophvso-porte est aujourd'hui bien établie, mais l'accord n'est pas unanime sur le sens dans lequel s'effectue la circulation à l'intérieur de ce système. WisLockt et KinG (55) ont prétendu qu'elle s'effectuait de l'hypothalamus vers la glande. Mais Popa (498) à montré de façon indiscutable,

par l'injection de chlorure de potassium dans le 3° ventricule et d'encre de Chine dans les carotides, par la compression et même la section de la tige hypophysaire, que la circulation se fait dans les vaisseaux portes de l'hypophyse vers l'hypothalamus. De plus, toute une série de faits d'ordre physiologique sont en faveur de cette interprétation que nous avons adoptée dans une étude critique où nous opposons les deux théories [R. Cozzin et Th. FONTAINE (72)]. Par l'intermédiaire de ce système porte peut s'effectuer le transit des produits de sécrétion de la glande. vers les centres hypothalamiques ou hémoneurocrinie (55, 58, 59), et vers la cavité infundibulaire ou hydrencéphalocrinie (53, 55,56),

Eee

La distribution du sang à l'hypothalamus et au 3° ventricule est réglée à chaque instant grâce à un mécanisme de contraction des vaisseaux portes au niveau du recessus du 3° ventricule. Ce mécanisme n'est pas encore bien connu, mais certains auteurs pensent qu'il s'effectue grâce à la présence d'un véritable sphincter.

## **B) INNERVATION**

N'ayant utilisé dans nos recherches que des méthodes d'expérimentation physiologique, nous ne ferons que reprendre les descriptions anatomiques aujourd'hui classiques pour les Mammifères.

L'innervation de l'hypophyse est d'une richesse exceptionnelle. Elle est constituée principalement par deux contingents de

fibres, l'un hypothalamique. l'autre sympathique, réalisant une double innervation effectrice.

### 1° ]nnervation hypothalamique

C'est dans la tige pituitaire que cheminent les fibres hypothalamiques nées, ainsi que nous le verrons plus loin, des noyaux supra-optiques, paraventriculaires, latérobasaux du tuber et de la substance grise centrale.

CaJAL le premier décrivit, en 1894, la connexion hypothalamo-pituitaire chez la Souris (5) et réussit à mettre en évidence, par la méthode de GoLGr, des terminaisons de fibres hypothalamiques entre les cellules épithéliales du lobe intermédiaire, non loin de la fente hypophysaire (36). I] avait suivi les axones dont il voyait les terminaisons au niveau du lobe intermédiaire, dans le lobe nerveux où ils forment un riche plexus, dans la tige pituitaire, et jusque dans un ganglion situé derrière le chiasma, le noyau périchiasmatique ou tangentiel.

En 1925 R. CoLLiN ®2 écrivait: « Le tuber cinereum est relié au lobe intermédiaire par des conducteurs nerveux, par des fibres amyéliniques extrêmement nombreuses, de sorte qu'il est permis de dire que la tige pituitaire est, histologiquement, un nerf sympathique formé de fibres de

### PO

REMAK », et en 1937 il ajoutait: & la neurhypophyse représente bien, malgré des particularités qui tiennent à la vascularisation, à la neurocrinie, à la présence d'une cavité et au voisinage d'une glande très spéciale, un nerf végétatif » (67), Ce nerf est essentiellement constitué par le faisceau hypothalamo-pituitaire

que de nombreuses recherches, tant anatomo-pathologiques qu'expérimentales, font supposer avoir un rôle d'innervation effective pour la glande pituitaire ; il est formé des éléments suivants:

1° des fibres originaires du noyau supra-optique, décrites par différents auteurs: elles forment le fasciculus hypophyseus de PINES, ou le tractus supraoptico-hypophyseus de GREVING, que ces auteurs ont vu relier directement la base du diencéphale au lobe intermédiaire de la glande;

2° des fibres prenant naissance dans certaines cellules du noyau paraventriculaire, constituant le faisceau paraventriculo-hypophysaire étudié par LARUELLE (476):

3° des fibres émanant des noyaux latéro-basaux du tuber, formant le faisceau tubéro-basal hypophysaire de LARUELLE (76):

4° des fibres venant de différents groupes cellulaires de la substance grise centrale.

Ces fibres hypothalamiques, après avoir traversé le lobe nerveux, se terminent pour la plupart comme l'ont signalé GEMELL (30) et TELLO (246), en s'épanouissant dans la pars tuberals et la pars intermedia où elles se distribuent aux cellules glandulaires vis-à-vis desquelles elles semblent exercer un rôle excito-sécrétoire.

D'après TEcLo, chez l'Homme certaines de ces fibres pénétreraient même dans la préhypophyse au niveau de son pôle antérieur.

Une partie des fibres hypothalamiques est peut être sensitive: CAJAL le suppose pour la totalité des fibres du plexus du lobe

nerveux dont il a dessiné les terminaisons variqueuses entre les cellules épithéliales du lobe intermédiaire.

D'autres auteurs ont vu des récepteurs sensitifs locaux au voisinage de l'hypophyse et dans son intérieur. Des récepteurs extrinsèques, représentés par des corpuscules de

VarEer-PacINI, ont été signalés par R. CoLzin chez l'Homme (62) et par R. CoLLiN et J. DE OLIVEIRA E SrLvA (65) chez le Cobaye, dans l'épaisseur de la tente hypophysaire ou entre elle et la méninge molle hypothalamique. Des récepteurs intrinsèques, constitués par des terminaisons en massue de fibres de la tige, ont été décrits par LarRUELLE (77) chez le Chat, en bordure de la neurhypophyse. R. Cozcin et Th. FONTAINE (3) ont également vu chez ce même animal des terminaisons sensibles en forme de massue, situées dans l'épendyme ou sous celui-ci. TRo- CELLO (248) a constaté dans la neurhypophyse l'existence de fibres myéliniques que l'on peut suivre un certain temps dans la tige et l'infundibulum. Après avoir été mise en doute, la probabilité de telles fibres sensibles à destination hypothalamique semble aujourd'hui pouvoir être prise en considération.

Il existe aussi dans la tige et dans le lobe nerveux une forte proportion de fibres en rapport avec l'innervation vasculaire.

## 2° Innervation sympathique

L'innervation sympathique de la glande pituitaire est réalisée par des fibres issues du plexus caverneux, lui-même faisant suite au plexus carotidien et au nerf carotidien dont l'origine est le ganglion cervical supérieur. D'après Pines (5) ces fibres nerveuses pénètrent dans le lobe antérieur où elles forment deux réseaux: l'un intercellulaire avec de gros épaissements vari-

queux, l'autre terminal péricellulaire avec des renflements en forme de bouton qui enserrent étroitement les cellules glandulaires.

### 3° Votes afférentes aux centres d'innervation

#### de l'hypophyse

Bien qu'elles soient situées en dehors de l'hypophyse, nous décrivons ici sommairement les voies nerveuses afférentes aux noyaux végétatifs effecteurs de la glande pituitaire. Leur connaissance permet de mieux saisir les influences nerveuses diverses auxquelles est soumise l'hypophyse,

influences extrêmement nombreuses et variées du fait des rapports tout particuliers de cette glande avec le système nerveux central.

a) Le ganglion cervical supérieur recevant ses fibres pré-ganglionnaires de l'axe cérébro-spinal, est soumis par l'intermédiaire de cet axe à un grand nombre d'impressions d'origine périphérique, dans le détail desquelles il nous est à l'heure actuelle impossible d'entrer faute de documents certains.

b) L'hypothalamus est le point d'aboutissement de voies de la sensibilité générale et de voies sensorielles

a) Les voies de la sensibilité générale afférentes aux noyaux végétatifs hypothalamiques, effecteurs de l'hypophyse, ne sont pas encore connues d'une façon très précise. Il n'a pas été possible de mettre en évidence des voies courtes, mais on a de fortes raisons de penser qu'il existe des voies indirectes reliant les noyaux du thalamus aux centres végétatifs de l'hypothalamus par l'intermédiaire du corps strié. LARUELLE (476) a décrit des

fibres qui: « représentent la liaison entre le striatum et l'hypothalamus ». Roussy et MosiNGEr (16) ont signalé des voies thalamo-hypothalamiques.

G) Les voies sensorielles se répartissent en trois groupes:

Les voies rhinencéphaliques, constituées par les fibres du faisceau olfactif basal d'ENDINGER aboutissant aux noyaux du diencéphale médian, et par des fibres reliant l'écorce olfactive temporale (corne d'Ammon et hippocampe) au corps mamillaire. Les unes et les autres ont été décrites par LARUELLE (476) qui pense que, par leur intermédiaire, parviennent au diencéphale médian: « des excitations olfactives plus ou moins élaborées, depuis l'excitation relativement grossière du lobe olfactif jusqu'à la «gnosie olfactive » raffinée par une longue chaîne neuronale fournie par la corne d'Ammon ». Elles ont été décrites également par Roussy et MosincEr (15), Une voie longue indirecte peut être suivie par les excitations olfactives qui atteignent l'écorce cérébrale et se réfléchissent sur l'hypothalamus.

Les voies optiques, constituées par des collatérales des fibres optiques se séparant du bord dorsal du chiasma et des bandettes pour se terminer dans les noyaux hypothalamiques. Roussy et MosiNGEr (211) ont signalé l'existence de fibres rétino-tangentiellles et rétino-tubériennes. R. Cor-LIN (64) a vu des collatérales amyéliniques des fibres optiques du chiasma et des bandettes se terminer dans les noyaux supra-optiques chez le Cobaye; cette connexion a été également signalée par FREY (417), Des voies indirectes, décrites par Roussv et MosiNGEr US), proviennent des corps genouillés externes et des tubercules quadrijumeaux antérieurs par l'intermédiaire de la commissure de MEvy- NERT.



Dans un travail récent, Martha GEIRINGER (227) suppose que chez la Grenouille des fibres émanées du nerf optique pénètrent dans la tige hypophysaire et dans la glande pituitaire. Cette conception se heurte à tout un ensemble de données acquises: on ne voit pas très bien, en effet, comment une impulsion sensorielle pourrait se transformer en impulsion motrice en l'absence d'un neurone effecteur.

Quant aux voies auditives Roussy et MOSINGER (216) ont décrit des voies de l'équilibration constituées par des fibres reliant les noyaux vestibulaires à l'hypothalamus végétatif. Mais l'existence d'une liaison entre les organes auditifs et l'hypothalamus, n'est actuellement basée sur aucune donnée anatomique bien que des données physiologiques plaident en sa faveur.

## **II. — FACTEURS HUMORAUX ET HORMONAUX**

### **DES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES**

Nous venons de montrer dans le premier chapitre de cette introduction que la théorie purement hormonale du fonctionnement des glandes endocrines devait faire place à une conception neuro-endocrinienne. Cependant, l'importance des facteurs humoraux, nombreux et variés, de l'activité endocrinienne n'en est pas moins très grande. Dans

leur récent traité d'Endocrinologie, SAINTON, SIMONNET et BROUHA écrivent (229):

«€ L'état fonctionnel d'une glande endocrine est intimement lié à l'état fonctionnel du reste de l'organisme et plus particulièrement à celui des autres glandes endocrines. D'une manière générale, toute perturbation humorale provenant d'un tissu non endocrinien peut modifier le fonctionnement des glandes endocrines.

À côté de ces relations qui n'ont rien de spécifique, il existe entre certaines glandes endocrines des associations fonctionnelles très étroites qui placent une glande sous la dépendance d'une autre. Ces associations s'exercent dans le sens d'une action frénatrice où favorisante ».

Et précisant les conditions d'action réciproque des glandes endocrines les unes sur les autres, étudiées par les méthodes d'ablation et de greffe, ces auteurs ajoutent: « tout se passe comme s'il n'y avait place, à un moment donné, dans un organisme donné, que pour une certaine quantité de tissu fonctionnel de chaque glande, comme s'il existait un équilibre hormonal résultant des interrelations hormonales ».

I] est orobable que la plupart des actions hormonales s'effectuent avec le concours du système nerveux (\*), mais faisant abstraction pour le moment du mécanisme intime de leur action, nous rappellerons seulement les principaux facteurs humoraux et hormonaux qui influent sur l'activité de la glande pituitaire par leur présence ou leur absence au niveau de la glande elle-même.

#### A) Facteurs humoraux

Ils n'ont pas été étudiés de façon assez systématique pour que l'on puisse affirmer qu'on connaît chacun d'eux avec son rôle propre.

Il est cependant vraisemblable que le milieu intérieur qui baigne les éléments glandulaires agit sur le fonctionnement

(\*) Nous verrons plus loin que des actions hormonales ont été constatées

également au niveau de glandes greffées, donc privées de leurs connexions nerveuses.

sécrétoire de ceux-ci par ses variations quantitatives et qualitatives: abondance et vitesse de la circulation sanguine, température, pH, concentration ionique et autres propriétés physiques et physico-chimiques du sang, principalement teneur en produits biologiques non endocriniens fabriqués par l'organisme. Nous signalerons seulement quelques indications récemment publiées dans cet ordre d'idées :

A. Dracomir (D) a constaté que les injections d'eau distillée ou de solution salée hypertonique chez la Souris provoquent la mort de l'animal par accumulation exagérée de sang dans certains organes, et en particulier dans le lobe antérieur de l'hypophyse dont les sinusoides sont largement dilatés après une injection de solution hypertonique ; dans ce cas le lobe antérieur est constitué d'une majorité de cellules éosinophiles alors que le lobe postérieur présente toujours une augmentation du nombre des cellules basophiles immigrées. Après l'injection d'eau distillée on observe au contraire une vaso-constriction de la glande, dont le lobe antérieur contient une majorité de cellules basophiles, alors que le lobe postérieur en est presque complètement dépourvu.

Popa (97) pense que l'hypertension provoque la migration de leucocytes sanguins et de cellules de la pars anterior et de la pars intermedia dans la pars nervosa. Son opinion diffère de celle de

CushinG (9) qui, ayant remarqué qu'une basophilie intense du lobe postérieur coïncidait avec différentes conditions d'hypertension avait cru que l'hypertension était due à la sécrétion de vasopressine par les cellules basophiles présentes dans le lobe postérieur.

M. HERLANT (47) ayant aussi observé que chez l'Homme l'hypertension intracrânienne chronique s'accompagnait d'une augmentation du nombre des cellules basophiles et d'un accroissement de taille des cellules chromophobes de l'hypophyse, a réalisé expérimentalement l'hypertension intracrânienne chez le Rat. Après ligature des jugulaires internes, après injection intracérébrale d'une solution hypertonique de chlorure de sodium, de chlorure de potassium

ou de glucose, où après injection de paraffine neutre sous la méninge pour provoquer une compression cérébrale, il a relevé de la vasodilatation au niveau de l'hypophyse avec une forte augmentation du nombre des cellules basophiles celles-ci devenant de plus en plus cyanophiles, et apparition plus tardive de cellules vacuolaires.

Après injection d'acide chlorhydrique produisant de l'acidose ou au cours de l'urémie expérimentale produisant également de l'acidose, le même auteur a observé des images analogues aux précédentes (145),

Certaines de ces expériences nous paraissent cependant critiquables: la ligature des jugulaires internes ne produit pas d'hypertension intracrânienne durable, et l'injection d'acide chlorhydrique ne produit pas toujours d'acidose, celle-ci étant empêchée ou freinée par les substances tampons du sérum sanguin.

## B) Facteurs hormonaux

Ceux-ci ont été abondamment étudiés et l'on connaît assez bien certaines des actions hormonales qui s'exercent sur l'hypophyse.

La plupart des glandes endocrines, qui sont dominées dans leur fonctionnement par la glande pituitaire, exercent réciproquement une action sur elle. Cette action est généralement frénatrice, quelquefois excitante.

a) L'hormone ou les hormones thyroïdiennes doivent exercer normalement la régulation de la glande pituitaire par freinage, puisque la thyroïdectomie entraîne une hypertrrophie de la pars anterior et son hyperfonctionnement, tandis que l'administration d'hormone thyroïdienne modifie sa structure histologique et diminue son pouvoir thyroïdrotrope [S. Franck (1131,

b) L'hormone parathyroïdienne exerce également une influence sur l'hypophyse puisque l'on constate des modifications de sa structure cellulaire et de son volume chez certains animaux après parathyroïdectomie.

c) La surrénalectomie, produisant une hyperplasie des éléments glandulaires de l'hypophyse, il est logique

d'admettre que les produits élaborés par la surrénale ont une action modératrice sur l'activité hypophysaire.

d) La thymectomie provoquant également l'hypertrophie hypophysaire, on peut penser, si l'on admet que le thymus élabore des produits endocriniens, que ceux-ci agissent sur le fonctionnement de la glande pituitaire en le modérant.

e) L'insuline, au contraire, paraît avoir sur l'hypophyse une action excitante puisque les injections répétées de ce produit provoquent une forte réaction de la pars anterior et de la pars intermedia aboutissant à une production intense de substance colloïde (COLLIN, DROUET, WATRIN et FLORENTIN (69, o) | et augmentent considérablement son activité, gonadotrope tout au moins [ HERLANT (49) |,

f) Les gonades exercent sur la glande pituitaire une action frénatrice. Les résultats expérimentaux concordent assez généralement avec les constatations cliniques et anatomo-pathologiques et montrent que l'absence de gonades ou leur présence et leur fonctionnement physiologique normal influencent l'activité gonadotrope de l'hypophyse. Parmi les auteurs qui ont étudié ces questions citons SMITH, CUSHING, BIEDL, ASCHNER, LONG et EVANS, ZONDEK et ASCHHEIM, ENGLE, COURRIER, etc...

La castration, qui provoque généralement une hypertrophie de la glande pituitaire, y détermine des modifications structurales très caractéristiques (apparition de cellules particulières dites « de castration » nettement différentes des cellules basophiles chez le Rat); le pouvoir gonadotrope de la glande subit en même temps une élévation très marquée.

Les variations d'activité des gonades, telles que celles survenant au cours du cycle œstral, de la gestation, de la lactation chez la femelle, et au cours de la vie sexuelle, de la naissance à la puberté et à la ménopause dans les deux sexes, ont également des répercussions sur la structure et le fonctionnement hypophysaires, qui subissent des variations corrélatives.

Les infections d'hormone sexuelle, de folliculine en particulier, produisent aussi des modifications caractéristiques au niveau de l'hypophyse.

Ce rappel sommaire des facteurs humoraux et hormonaux du fonctionnement hypophysaire n'a d'autre but que de souligner l'importance des interrelations endocriniennes et la nécessité d'en tenir toujours compte dans l'interprétation de quelque modification expérimentale que l'on constate au niveau de la glande pituitaire.

## HIT      FACTELRS      NERVEUX      DES      FONCTIONS HYPOPHYSAIRES

Nous avons vu, dans le premier chapitre de cette introduction, que les glandes endocrines sont soumises, dans la conception actuelle de leur fonctionnement, à des influences nerveuses diverses. Parmi les glandes endocrines, l'hypophyse est une de celles qui reçoivent une innervation particulièrement riche à laquelle on doit reconnaître une double origine. Nous avons décrit en détail, à propos de l'anatomie de cette glande, les différentes connexions nerveuses effectrices qui la relie d'une part à des centres hypothalamiques (noyaux supra-optiques, latéro-basaux du tuber, paraventriculaires), d'autre part au ganglion cervical supérieur. À partir de ces données, on peut déjà, en appliquant à l'hypophyse le schéma général des actions neuro-endocriniennes, indiquer les principaux facteurs nerveux de son activité, en distinguant des facteurs sympathiques et des facteurs hypothalamiques.

Cependant il n'est pas toujours possible de discerner lesquels sont en jeu dans tel ou tel phénomène de l'activité hypophysaire.

Si nous savons le faire pour certains, nous sommes pour d'autres dans l'ignorance des voies que suit l'influx nerveux dont l'action est pourtant indubitable. Deux exemples de stimulation de l'hypophyse par des centres nerveux non encore localisés nous serviront d'abord à montrer la réalité de facteurs nerveux de l'activité hypophysaire. Nous examinerons ensuite séparément les facteurs hypothalamiques et les facteurs sympathiques: certains ont déjà été étudiés, d'autres ne doivent encore être considérés que comme probables, leur existence ne se déduisant que de constatations anatomiques ou empiriques.

## **A) EXISTENCE DE FACTEURS NERVEUX DU FONCTIONNEMENT HYPOPHYSAIRE**

A) L'ovulation. — Dans leur rapport au Congrès des Physiologistes de 1935, L. Brouha et R. K. CoLrIN ont défini les conditions dans lesquelles se produit l'ovulation: «Elle se fait normalement dans un organisme qui n'est pas soumis à l'influence du corps jaune, qui contient un certain taux de folliculine et dont l'hypophyse libère le principe d'ovulation (3) »,

Chez certains animaux, la Lapine, la Chatte, le Furet parmi les Mammifères, la Pigeonne parmi les Oiseaux, l'ovulation ne se fait qu'à la suite d'un rapprochement sexuel. Mais elle se produit, dans ces conditions, même si le mâle est rendu stérile par ligature ou section des canaux déférents.

L'action de l'hypophyse dans le mécanisme de l'ovulation provoquée a été mise en évidence chez la Lapine par deux séries



d'expériences. L'une est due à M<sup>r</sup> Free et PARKES (52) qui ont obtenu l'ovulation chez la Lapine hypophysectomisée par l'injection d'hormone gonadotrope hypophysaire.

L'autre, réalisée par DEANESLY, FEE et PARKES (81, 56) montre que l'hypophysectomie pratiquée moins d'une heure après le coït empêche l'ovulation.

Ces divers travaux, et d'autres que nous n'avons pas cités, démontrent donc une excrétion du principe hypophysaire d'ovulation sous l'influence des influx liés à la copulation. Ceux-ci sont encore mal connus. Les expériences de FEE et PARKES (97) montrent que les excitations locales, si elles ont une influence sur l'excrétion hypophysaire, ne sont pas seules en cause, puisque l'anesthésie du vagin n'empêche pas l'ovulation de se produire après le coït chez la Lapine. Il est probable que le complexe nerveux de la copulation comporte, avec des stimulants d'origine génitale proprement dite, des excitations diverses: olfactives, visuelles, tactiles, etc. Un exemple en est fourni par le fait signalé par Th. Marrins (84) que deux pigeonnnes,

oiseaux qui ne pondent ordinairement qu'après le coït, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, peuvent pondre toutes les deux lorsqu'elles sont gardées ensemble dans la même cage. Il est probable que la vie en commun peut amener chez ces femelles une activation de la préhypophyse, vraisemblablement par excitation homo-sexuelle où par un processus d'association psychique. C'est probablement au même processus qu'il faut rapporter les cas d'ovulation apparemment spontanée observés chez des lapines placées dans la même cage et isolées du mâle.

B) La lactation. — La lactation s'installe normalement chez la femelle après la parturition sous l'influence de deux facteurs hormonaux: la chute du taux de la folliculine sanguine, et l'excrétion d'un principe préhypophysaire: la prolactine de RibDLE, BATES et DYKSHORN, ou galactine de GARDNER et TURNER.

Les auteurs ne sont pas d'accord quant au rôle de facteurs nerveux dans le déclenchement hypophysaire de la lactation. SELYE, COLLrP et THoMPsoN (231) avaient suggéré une action hypophysaire due à l'excitation mécanique de l'utérus: la distension de celui-ci produite par la rétention placentaire ou par des injections de paraffine, post partum ou après enlèvement des fœtus, empêcherait la montée laiteuse. Mais de récentes expériences, dues à INGELBRECHT (65), montrent que ce n'est pas la vacuité de l'utérus après la parturition qui détermine la montée laiteuse, car l'introduction dans l'utérus de modèles en paraffine de volume et de nombre au moins égaux à ceux des fœtus enlevés n'empêche pas la lactation de se produire. Dans l'état actuel de la question, on peut supposer que la divergence des résultats est attribuable à la différence des techniques employées par les deux groupes d'auteurs. L'injection de paraffine liquide et chaude qui adhère à la paroi utérine produit sur celle-ci une irritation spéciale que ne produit pas la simple présence des modèles en paraffine dans la cavité utérine.

Nous sommes mieux renseignés sur les facteurs

nerveux qui entretiennent la lactation. SELYE et Mc KEsown (22, 230) ont considéré que l'excitation du mamelon par succion, transmise à l'hypophyse par voie nerveuse, maintient son activité sécrétoire et provoque par répercussion la persistance de la lacta-

tion. On sait, en effet, que la sécrétion lactée se tarit spontanément chez la mère après le sevrage.

INGELPRECHT (65) a vérifié cette affirmation par une série d'expériences très démonstratives. La section de la moelle au niveau de la douzième vertèbre dorsale détermine une insensibilité totale dans la moitié postérieure du corps d'une lapine en lactation; les mamelons les plus antérieurs restent ainsi sensibles, alors que les postérieurs ne le sont plus. En réséquant ou en cachant à l'aide de leucoplaste ceux-ci ou ceux-là, l'auteur ne laisse à la succion des petits que des mamelons insensibles ou sensibles. Il observe que la sécrétion lactée se tarit lorsque la succion ne s'exerce que sur des mamelons insensibles, alors qu'elle se maintient dans toutes les glandes sensibles et insensibles, accessibles ou non, lorsque la succion peut s'exercer en outre sur deux mamelons sensibles. Dans le premier cas les petits meurent rapidement du fait de l'interruption de la sécrétion lactée; dans le second cas ils croissent normalement, attestant ainsi que la sécrétion présente une abondance suffisante à nourrir la portée. Il semble donc bien que le mamelon soit le point de départ d'une excitation nerveuse qui passe par la moelle, au moins pour la plus grande part, et qui parvient à l'hypophyse ainsi que le démontre la série d'expériences suivante due à DESCcRIN (83).

Cet auteur a étudié l'aspect histologique de l'hypophyse au cours de la lactation chez des Rats castrés afin d'éliminer l'influence possible des corps jaunes de lactation. Il a vu que la structure de lactation, analogue à celle de gestation, persiste lorsqu'il y a succion des mamelons par les jeunes, alors que chez les femelles auxquelles on a enlevé les petits, l'hypophyse prend la structure de castration.

L'auteur en conclut que la succion du mamelon influence la structure de l'hypophyse par voie nerveuse.

Dans une seconde série d'expériences, DESCLIN et GRÉGOIRE (84, 8) ont cherché si des différences fonctionnelles correspondaient aux différences morphologiques observées dans les hypophyses des deux groupes d'animaux. Dans cette intention ils ont constitué, comme précédemment, deux groupes d'animaux, l'un de Rats femelles châtrés après la mise bas et allaitant, l'autre de Rats semblables, mais n'allaitant pas. De plus, dans le rein de chaque animal fut greffé un ovaire de Rat impubère, les deux ovaires provenant d'un même donneur étant transplantés chacun dans un animal de groupe différent. Les greffons, prélevés après quinze jours chez tous les animaux, présentent des différences imputables à la différence d'activité gonadotrope de l'hypophyse de l'hôte. Chez les animaux castrés et lactants, le greffon ne contient que des follicules, alors que chez ceux qui n'ont pas allaité, le greffon contient de nombreuses formations lutéiniques. Les auteurs concluent que la succion influence donc non seulement la structure, mais encore l'activité gonadotrope de l'hypophyse.

La méthode des greffes hypophysaires, qui permet de séparer la glande de ses connexions nerveuses normales avait conduit HOHLWEG et JUNKMANN à postuler l'existence d'un centre sexuel parasymphatique réglant l'activité hypophysaire. Dans leurs expériences de greffes d'hypophyse de Rat normal chez des Rats normaux castrés par la suite, et de greffe d'hypophyse de castrat chez un animal normal ou châtré, les greffons ne présentèrent jamais au bout de quelque temps l'image caractéristique de la castration, mais reprirent même la structure normale lors-

qu'ils avaient été prélevés chez des castrats Ces auteurs en concluent que le lobe antérieur de l'hypophyse, séparé du centre nerveux sexuel et n'étant pas soumis à son influence excito-sécrétoire, ne réagit pas à l'appauvrissement du sang en hormones sexuelles par de l'hypersécrétion. :

Cependant, de récentes expériences de DESCLIN et GRÉGOIRE (85) semblent infirmer cette conclusion. Ces auteurs ne pensent pas que l'absence de cellules de castration typi-

ques permette de conclure que l'ablation des gonades soit sans action au niveau de l'hypophyse greffée dans laquelle ils relèvent une augmentation du nombre et de la taille des cellules basophiles. De plus, ils ont obtenu par traitement folliculinique chez des Rats porteurs d'une greffe hypophysaire dans le rein, des modifications caractéristiques de la gravidité, aussi bien dans l'hypophyse greffée que dans celle de l'hôte.

Ces dernières expériences montrent donc que les hormones génitales peuvent agir directement sur le lobe antérieur de l'hypophyse sans l'intermédiaire d'un centre nerveux. Cependant, il est indéniable que dans certains cas la glande pituitaire est sous le contrôle du système nerveux, ainsi que les deux premiers exemples le démontrent, et nous tenterons maintenant de dénombrer Îles principaux facteurs nerveux de l'activité hypophysaire déjà étudiés. Ce sont des facteurs hypothalamiques et des facteurs sympathiques.

## B) FACTEURS HYPOTHALAMIQUES

Ce sont ceux qui influencent l'hypophyse par l'intermédiaire des centres hypothalamiques et de leurs fibres effectrices. Comme nous l'avons déjà vu, centres et fibres effectrices peuvent

être mis en œuvre par des excitations hormonales et humorales, dues au milieu intérieur qui les baigne, et par des excitations nerveuses qui leur parviennent par les voies afférentes aux centres.

#### 1° Excitations hormonales et humorales

1° Parmi celles-ci, il faut ranger toutes les excitations, spécifiques ou non spécifiques, que le milieu intérieur est susceptible de provoquer au niveau des différents noyaux hypothalamiques effecteurs de l'hypophyse et au niveau de leurs fibres effectrices. Nous les avons déjà passées en revue.

Ces excitations sont d'origine générale, par opposition à celles d'origine locale que nous allons examiner maintenant.

2° Les excitations d'origine locale portent sur les mêmes éléments que les précédentes, mais elles sont dues à la glande elle-même par l'intermédiaire de son produit de sécrétion.

Par son action neurotrophe déjà signalée la colloïde hypophysaire, qui représente une forme histologique visible du produit de sécrétion de la glande pituitaire et que l'on retrouve dans le lobe nerveux, la tige et parfois même le tuber au contact des fibres et des cellules nerveuses, peut exercer sur les neurones hypothalamiques excito-sécrétoires de la glande elle-même une influence. Certains auteurs pensent que cette influence est inhibitrice ou frénatrice et que la neurocrinie interstitielle, l'hémoneurocrinie et l'hydrencéphalocrinie constituent un mécanisme d'auto-régulation du fonctionnement hypophysaire.

Nous sommes encore assez mal renseignés au point de vue physiologique sur ces facteurs hormono-hypothalamiques de l'activité hypophysaire.

## 2° Excitations nerveuses

Nous distinguerons ici encore, des excitations d'origine locale et des excitations d'origine générale.

1° Excitations d'origine locale. — Nous avons déjà signalé la présence de récepteurs sensitifs locaux de l'hypophyse, dont les uns sont extrinsèques, les autres intrinsèques.

Par l'intermédiaire de cette innervation sensitive de l'hypophyse pourrait avoir lieu une régulation hypophysohypophysaire sous l'influence par exemple de l'état de réplétion ou de vacuité de la glande.

2° Excitations d'origine générale. — On peut les classer en deux groupes suivant leur origine, sensorielle ou commune.

a) Certaines excitations d'origine sensorielle donnent lieu à des réflexes neuro-endocriniens extéroceptifs à chaî-

non hypophysaire dont quelques-uns ont été étudiés: réflexes opto-pituito-pigmentaires, et opto-pituito-sexuels ; d'autres ne sont encore connus ou soupçonnés que d'une façon empirique: réflexes stibo-sexuels et phono-sexuels.

Réflexes opto-pituito-pigmentaires. — KOLLER et RopE-WALD (472) ont expliqué les changements de couleur que présente la peau des batraciens et de certains poissons, sous l'influence de la lumière qu'ils reçoivent, par un mécanisme hypophysaire mis en œuvre par un facteur externe: la lumière agissant par l'intermédiaire de l'œil est capable de modifier l'activité sécrétoire de la glande, au moins en ce qui concerne la production de l'interméline ou principe mélanophorique, ce que traduisent les modifications pigmentaires de l'animal.

Ces réflexes, comme d'ailleurs le groupe suivant, empruntent des trajets anatomiquement connus puisque l'on sait qu'il existe une voie courte opto-hypophalamique et aussi une voie longue indirecte reliant l'œil aux centres hypothalamiques effecteurs de l'hypophyse.

Réflexes opto-pituito-sexuels. — Après BISSONNETTE(Z, 30) et Hizz et PARKES (453) qui ont les premiers vu l'influence de la lumière sur l'oestrus chez le furet, animal à activité sexuelle périodique, J. BENNETT (19, 20, 21, 24, 25, 26) a récemment montré que le développement des gonades chez le Canard est aussi soumis à l'influence de la lumière par l'intermédiaire de l'organe visuel et de l'hypophyse. Celle-ci est, comme on le sait, responsable de la maturation et du fonctionnement ultérieur des glandes génitales, mâles et femelles. Etudiant l'activité sexuelle chez le Canard qui présente un cycle saisonnier, il a pu mettre en évidence le rôle excito-sécrétoire de la lumière sur l'hypophyse dont l'activation au point de vue de son pouvoir gonadotrope tout au moins, détermine une maturation précoce des gonades.

Dans une autre série d'expériences (22-23) cet auteur a montré de plus que l'énucléation de l'œil n'empêchait pas l'action de la lumière sur le développement des gonades : il s'agirait dans ce cas suivant l'auteur, soit d'une action

directe sur l'hypophyse au travers de la paroi osseuse de l'orbite, soit d'une action sur le moignon du nerf optique sensible à l'excitation lumineuse.

Réflexes stibo-sexuels. — On sait depuis longtemps par l'observation banale qu'il existe une liaison entre l'organe olfactif et la sphère sexuelle. Cette liaison s'opère probablement par l'inter-



médiaire de la glande pituitaire. Des recherches physiologiques sur cette question n'ont pas encore été entreprises, à ma connaissance du moins. Mais si l'on rassemble ce que l'on sait sur l'anatomie des voies olfactives, on voit que de tels réflexes peuvent exister. Les voies rhinencéphaliques afférentes aux noyaux hypothalamiques effecteurs de l'hypophyse sont, en effet, bien connues.

Réflexes phono-sexuels. — On ne sait encore presque rien de sûr sur ceux-ci, et les voies anatomiques qu'ils pourraient emprunter ne sont pas encore connues.

Cependant BacHRracH et Morin (2), Gros (39), signalent que chez le Chat, le mi de la 4<sup>e</sup> octave est un excitant sexuel puissant. D'autre part certains éleveurs, en Amérique, augmentent, paraît-il, la production de lait chez la vache laitière au moyen de concerts de T.S.F. On sait que la sécrétion lactée est sous la dépendance de l'hypophyse par l'intermédiaire d'un produit hormonal hypophysaire: la prolactine. VEBERT et Kocx (24), ont constaté une augmentation de 6 % de la production laitière des vaches soumises à un traitement radiophonique.

b) Les excitations d'origine commune sont les impulsions sensitives qui parviennent au thalamus et de là sont transmises à l'hypothalamus par une voie directe ou indirecte. Elles donnent lieu à des réflexes somato-hypothalamiques. Nous n'avons rien à signaler à leur sujet.

## **C) FACTEURS SYMPATHIQUES**

Ce sont ceux qui influencent l'hypophyse par l'intermédiaire de l'innervation sympathique de la glande. Cette innervation est constituée, ainsi que nous l'avons vu par

des fibres post-ganglionnaires émanées du ganglion cervical supérieur.

Nous devons ici aussi, et quoiqu'ils soient encore assez mal connus, distinguer des facteurs hormonaux et humoraux, et des facteurs purement nerveux.

### **1° Facteurs hormonaux et humoraux**

Le sang qui irrigue les ganglions cervicaux supérieurs et leurs fibres effectrices leur apporte, par les variations de ses propriétés physico-chimiques et hormonales, des excitations capables de freiner ou d'exagérer le fonctionnement de la glande pituitaire.

### **2° Facteurs nerveux**

Ce sont les excitations d'origine générale qui parviennent au centre ganglionnaire par les voies afférentes qui le relie à la moelle. Il est donc permis de penser qu'un grand nombre d'impressions d'origine périphérique. peuvent effectuer une régulation somato-végétative de l'hypophyse.

La question de la régulation sympathique de la glande pituitaire est encore assez obscure. Quelques travaux seulement lui ont été consacrés dont la plupart abordent d'ailleurs le problème par des méthodes indirectes, les auteurs s'adressant à des réactions secondaires pour juger du fonctionnement hypophysaire.

C'est ainsi que deux auteurs américains. FRIEDGOOD et Pincus (418) ont déclaré avoir provoqué chez la Lapine la maturation des ovules et même dans certains cas la ponte ovulaire par l'excitation électrique du sympathique cervical. Etant donné que, chez cet animal, l'ovulation ne se fait jamais spontanément, mais toujours à la faveur d'une décharge du principe hypophysaire d'ovulation déclenchée par l'excitation du coït (ainsi que nous l'avons signalé plus haut), les auteurs concluent que l'excitation électrique des fibres sympathiques innervant l'hypophyse augmente la sécrétion du principe gonadotrope hypophysaire. Pour

eux, les nerfs sympathiques cervicaux peuvent être, au moins en partie, responsables de la stimulation qui, pendant le coït, provoque l'excrétion de plus grandes quantités de substance gonadotrope préhypophysaire.

Cependant ces expériences qui tendent à prouver le rôle excito-sécrétoire pour la glande pituitaire des fibres sympathiques qui l'innervent ne semblent pas très concluantes car toute une série de travaux montrent au contraire leur rôle inhibiteur, le rôle excito-sécrétoire appartenant aux fibres hypothalamopituitaires.

Nous citerons les expériences de MARSHALL et VERNEY (83) qui ont obtenu chez la lapine en œstrus l'ovulation suivie même de pseudo-gestation, par l'excitation électrique du système nerveux central à travers le cerveau ou la moelle lombaire. HATERIUS (443) a provoqué l'ovulation chez la Lapine par la stimulation électrique du noyau supro-optique et BROOKS l'a au contraire empêchée par la section de la tige pituitaire.

Enfin de nombreux auteurs (Vocr, HInNsEev et MARKEE, Brooks (\*)) ont constaté que l'ovulation s'effectuait normalement

chez la Lapine après extirpation du ganglion cervical supérieur.

Chez le Rat femelle en œstrus, HARRIS 441) à également obtenu l'ovulation par l'excitation à travers la tête, par l'excitation directe de l'hypophyse et par la stimulation de la partie postérieure de l'hypothalamus ou du tuber. Dans ce dernier cas l'ovulation a été provoquée également malgré l'ablation du ganglion cervical supérieur pratiquée avant la stimulation du tuber.

Ainsi, de l'ensemble de ces recherches semble se dégager l'idée que le rôle excito-sécrétoire appartient non pas aux fibres sympathiques, mais aux fibres hypothalamiques, les fibres sympathiques ayant au contraire un pouvoir inhibiteur.

DougowIr (88) a effectué des expériences analogues chez des Amphibiens. Ayant constaté que l'excitation

(#) Cités par L. BrouxA dans son rapport au Congrès international d'Obstétrique et de Gynécologie d'Amsterdam de 1938 (32).

électrique du lobe antérieur de l'hypophyse provoque la maturation précoce du frai chez la Grenouille immature (*Rana temporaria*) comme chez l'Axolotl, l'auteur n'a pu reproduire ce phénomène en faisant porter l'excitation soit sur le ganglion étoilé (sympathique), soit sur le ganglion vague par l'intermédiaire de la moelle allongée. Il en conclut que « l'activité sécrétoire du lobe antérieur de l'hypophyse est indépendante du système nerveux ».

Par contre cet auteur déduit d'expériences voisines, mais où le test employé est la réaction mélanophorique de l'animal, que l'activité hormonale du lobe postérieur est sous l'influence du sys-

tème nerveux végétatif, le système sympathique inhibant sa sécrétion, le système parasympathique l'excitant au contraire.

Cette conception qui attribue une activité sécrétoire propre au lobe nerveux, autonome par rapport aux lobes véritablement glandulaires, nous semble aujourd'hui devoir être abandonnée, car on sait que les hormones présentes dans le lobe postérieur sont en réalité originaires soit de cellules glandulaires immigrées, soit des lobes glandulaires eux-mêmes [R. CorLin (69) |. L'intermédiaire, qui nous occupe ici puisque c'est elle qui provoque la mélanophorodilatation, est en particulier élaborée par la pars intermedia suivant l'opinion de ZONDEK et KROHN, et peut-être aussi par le lobe antérieur.

DouBowik se déclarant surpris des résultats négatifs obtenus par excitation des ganglions stellaire et vague, sur l'activité fonctionnelle de la préhypophyse, étant donné l'existence au point de vue théorique de certaines relations entre le système nerveux et les fonctions sécrétoires de l'hypophyse, a entrepris une nouvelle série d'expériences (90), I] remplace la méthode d'irritation directe du SyYSTème nerveux végétatif par des injections d'adrénaline, de physostigmine et d'atropine et ne constate pas non plus dans ce cas de maturation des ovaires. Tout en affirmant de nouveau l'absence d'influence des systèmes sympathique et parasympathique sur la fonction sécrétoire de la préhypophyse cet auteur écrit: « Cependant la littérature

présentant des données selon lesquelles le système nerveux périphérique influence la sécrétion de l'hypophyse, il est à supposer que cette influence s'effectue directement par la voie du système nerveux central ».

Ceci est en accord avec l'opinion des auteurs précédents qui attribuaient, comme nous l'avons vu, le rôle excitosécrétoire pour la glande pituitaire à l'innervation hypothalamique, l'innervation sympathique ayant au contraire un rôle probablement inhibiteur.

Roussy et MosiNGEr (207, 214 217) Ont pratiqué chez le Chien l'extirpation du ganglion cervical supérieur et ont constaté de l'hyperneurocrinie intra-hypothalamique. Celle-ci se manifeste par une inondation de l'hypothalamus par des flaques de colloïde hypophysaire: 3, 6 et 8 jours après l'ablation du ganglion, la colloïde se trouve en plus grande quantité que normalement et dans des territoires beaucoup plus étendus de l'hypothalamus, du thalamus, du subthalamus et du mésencéphale. Dans le noyau tangentiel et dans le noyau périventriculaire, de nombreux péricaryones sont en contact avec des boules de colloïde; la plupart de ces péricaryones ont même absorbé de la colloïde et sont fortement modifiés: « l'hyperneurocrinie expérimentale peut s'accompagner de phénomènes neuronaux dégénératifs et régénératifs ».

Ainsi: & ... par le mécanisme hormono-neural l'hypophyse peut influencer ses propres centres excito-sécrétoires... )

Ces auteurs se sont, comme les précédents, attachés à montrer des modifications fonctionnelles de l'hypophyse sans rechercher si la glande présentait des modifications structurales histologiquement décelables.

R. Coin et L. HENNEQUIN (5 76, 77), ont étudié le problème de la régulation sympathique de la glande pituitaire chez le Lapin par des méthodes plus directes: l'examen histologique de la glande, 1° après suppression de son innervation sympathique par ablation des deux ganglions cervicaux supérieurs; 2° après exci-

tation du cordon sympathique cervical un peu au-dessous où au niveau du gan-

gion cervical supérieur. Ils ont constaté dans le cas de la gangliectomie un virage cyanophile du lobe antérieur avec excrétion de colloïde dans toutes les parties de la glande, alors que dans le cas d'excitation la glande présentait l'aspect de mise en charge des cellules du lobe antérieur et du lobe intermédiaire.

J.-P. KAUFMANN (469) à refait les expériences des auteurs précédents. Il a observé chez une partie des animaux une diminution de nombre des cellules éosinophiles, mais non leur disparition complète et des pycnoses nucléaires. Dans toutes ses préparations, il a vu des nécroses, une vasodilatation, des modifications cirrhotiques et des infiltrations lymphocytaires. Ces changements structuraux sont attribués par lui aux perturbations de la vaso-motricité.

Les travaux que nous venons de citer sur le rôle du sympathique dans la régulation du fonctionnement de l'hypophyse reposent, sur la théorie en général classiquement admise, que cette glande comprend deux zones distinctes, soumises chacune à une innervation différente. Les morphologistes ont en effet décrit d'une part l'innervation sympathique se rendant au lobe antérieur, d'autre part l'innervation hypothalamique se rendant aux lobes infundibulo-tubéral et intermédiaire. Par ailleurs, PINES pense que cette différence d'innervation effectrice de deux parties de la glande explique le fait que les altérations cliniques ou expérimentales portant exclusivement sur le plancher du diencéphale ne donnent lieu qu'à des symptômes à rapporter aux lobes intermédiaire et postérieur et dans aucun cas à des symptômes préhypophysaires.

Les essais de R. COLLIN et L. HENNEOUIN ont été entrepris en partant d'une hypothèse différente: celle de la double innervation effectrice de la totalité de la glande: ((.... nous avons supposé que tous les éléments sécréteurs sont sous la dépendance à la fois des influx sympathiques et hypothalamiques, l'état de la glande à un moment donné traduisant le rapport entre le tonus sympathique et le tonus hypothalamique ». Les résultats expérimentaux sont venus

ie.

vérifier au moins une partie de cette hypothèse: les effets de l'excitation électrique du sympathique, comme ceux de la gangliectomie, s'étendant à toute la glande, les auteurs ont pu conclure que : «la pars intermedia n'échappe pas à l'influence du sympathique ».

Ainsi donc, bien qu'il n'ait pas été possible de mettre en évidence des terminaisons de fibres hypothalamiques dans le lobe antérieur (\*) ni des terminaisons de filets sympathiques dans les lobes intermédiaire, tubérien et postérieur, on peut supposer qu'il en existe et que la glande pituitaire est dans son ensemble, contrôlée par les deux innervations "hypothalamique et sympathique.

On admet assez souvent à l'heure actuelle que plusieurs glandes endocrines, sinon toutes, possèdent une double innervation effectrice, sympathique et parasympathique.

L'hypothèse de la double innervation sympathique et hypothalamique de la glande pituitaire tout entière est en bon accord avec cette opinion, et on peut, en raisonnant par analogie attribuer hypothétiquement aux filets hypothalamo-pituitaires une



valeur parasympathique, c'est-à-dire une activité de sens inverse de celle du sympathique. Cette conception, si elle est vraie, rapproche l'hypophyse et les glandes endocrines en général d'autres organes tels que le cœur, l'intestin, la pupille, etc., qui sont contrôlés à la fois par le système orthosympathique et par le système parasympathique. Certains syndromes d'hyperfonctionnement et d'hypofonctionnement hypophysaire, qui ont attiré l'attention des cliniciens, pourraient être rapportés à une rupture de l'équilibre de la glande, du fait d'une augmentation ou d'une diminution du tonus sympathique ou parasympathique. Sympathique et parasympathique sont généralement antagonistes l'un de l'autre, ainsi que cela se voit au niveau de nombreux organes où les effets de l'excitation de

() Nous avons déjà dit cependant que TELro (246) a constaté chez l'Homme que des fibres d'origine hypothalamique pénétraient dans la préhypophyse au niveau de son pôle antérieur. Mais cette innervation ne paraît pas couvrir toute la préhypophyse et semble de plus assez variable dans l'étendue de sa distribution. On ne peut donc à l'heure actuelle affirmer qu'elle représente une formation constante et physiologiquement active.

EE ND e—

l'un des systèmes sont empêchés par l'excitation de l'autre, et où l'excitation de l'un produit le même effet que la paralysie ou l'inhibition de l'autre.

L'existence d'états de déséquilibre que l'on rencontre assez fréquemment entre les deux systèmes nerveux antagonistes permet de supposer qu'il existe des états d'équilibre, variables selon les individus et selon les espèces. On peut penser que la rupture

de cet équilibre, dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales, peut avoir un retentissement sur le fonctionnement des glandes à sécrétion interne et de l'hypophyse en particulier.

C'est pourquoi nous avons repris les expériences de R. CoLLin et L. FENNEQUIN en vue d'essayer d'aborder le problème de la régulation de la glande pituitaire par l'action conjuguée de l'innervation hypothalamique (à valeur peut-être parasympathique) et de l'innervation sympathique.

## **BUT DU TRAVAIL - MÉTHODES EMPLOYÉES**

Le point de départ de ce travail étant l'hypothèse dont nous venons de parler, notre expérimentation s'est attachée à rompre l'équilibre du couple hypothalamo-sympathique afin de rechercher les modifications structurales et fonctionnelles de l'hypophyse ainsi que leurs répercussions dans d'autres domaines.

Divers procédés s'offraient à nous pour tenter de réaliser le déséquilibre entre le tonus sympathique et le tonus hypothalamique.

1° La suppression pure et simple du tonus sympathique, au moyen de lablation chirurgicale du ganglion cervical supérieur ou de sa paralysie à l'aide d'agents pharmacodynamiques appropriés. Effet présumé: assurer la prédominance absolue au tonus hypothalamique.

2° La suppression du tonus hypothalamique, soit en sectionnant la tige hypophysaire, soit en interrompant seulement les fibres hypothalamo-pituitaires, soit en les paralysant par des agents pharmacodynamiques appropriés. Effet présumé: accorder la suprématie au tonus sympathique.

3° Enfin l'excitation électrique ou l'emploi d'agents pharmacodynamiques excitants soit du système sympathique, soit du système hypothalamique, permettant théoriquement de faire prédominer l'un de ces systèmes sans toucher à l'autre. L'excitation électrique des fibres hypothalamiques est cependant peu praticable chez le Lapin, animal que nous avons choisi comme sujet d'expérience, du fait de leur situation.

Nous avons dû renoncer à notre projet primitif qui était de réaliser au moins la plus grosse part de cette série d'ex-

périences pour en apprécier les résultats par des méthodes histologiques. Les répercussions que nous avons très vite soupçonnées et entrevues dans le domaine du système endocrinien et de quelques organes lympho-épithéliaux et hématopoïétiques au cours de nos premières expériences de gangliectomie, nous ont poussé à élargir d'abord systématiquement le champ de nos observations, et à restreindre par la suite celui de notre expérimentation.

C'est pourquoi nous avons limité notre travail à l'étude et à l'interprétation des modifications histologiques et physiologiques qui surviennent dans tout ou partie des organes et tissus suivants: hypophyse, thyroïde, sang, rate, follicules clos, thymus, pancréas, surrénales et sonades:

1° après excitation du cordon sympathique cervical au niveau du ganglion supérieur ;

2° après ablation du ganglion cervical supérieur.

Nous avons de plus étudié les modifications du métabolisme de base et de la régulation de l'eau après cette seconde opération.

Comme animal d'expérience nous avons choisi le Lapin, dont le système endocrinien est assez bien connu au point de vue histologique. Sa taille et sa résistance au choc opératoire en font de plus un animal commode pour le genre d'expérimentation que nous voulions réaliser et bien préférable au Chien, utilisé dans les recherches de Roussy et Mostwerr. Chez ce dernier animal en effet, les fibres sympathiques sont intimement mêlées sur une partie de leur trajet cervical aux fibres du pneumogastrique dans un tronc commun, le vaso-sympathique. Bien que les fibres sympathiques s'en détachent un peu au-dessous du ganglion cervical supérieur, il est cependant difficile d'opérer sur celui-ci sans agir en même temps sur les fibres vagues, en particulier dans le cas d'une stimulation électrique qui diffuse toujours.

Afin d'avoir des animaux aussi semblables entre eux que possible, nous n'avons utilisé que des lapins mâles entiers, adultes, pesant de 2 à 3 kgr. Nous avons toujours systématiquement écarté de nos expériences les animaux impu-

bles et les femelles. On sait en effet l'importance du rôle des gonades dans l'activité hypophysaire: le développement incomplet de celles-ci, les différents phénomènes physiologiques qui se passent au niveau des glandes sexuelles femelles (maturation folliculaire, ovulation, lutéinisation, gestation) et des glandes mam-

maires (lactation), modifient fortement la structure de l'hypophyse.

Avant toute opération, l'animal a été isolé pendant quelques jours afin de lui permettre de s'adapter aux nouvelles conditions de vie et d'alimentation auxquelles il devait être soumis par la suite, jusqu'au moment du prélèvement des pièces histologiques. Ces conditions ont toujours été les mêmes et cette précaution nous permet de supposer que tous nos animaux sont, théoriquement, dans le même état avant l'expérience. C'est donc à celle-ci que l'on peut, théoriquement aussi, attribuer les modifications observées par la suite.

De plus, nous avons sacrifié un grand nombre d'animaux normaux, n'ayant subi aucune opération et ayant vécu dans les mêmes conditions que les animaux opérés. pour utiliser leurs organes comme témoins.

#### Technique de l'excitation du sympathique

L'animal est endormi à l'éther : on pratique une incision médiane haute, et après avoir découvert le paquet vasculonerveux formé par la carotide, le pneumogastrique, le nerf de Cyon et le sympathique, on isole ce dernier, on le charge sur un fil et on s'assure de son identité en observant la dilatation pupillaire produite par son excitation électrique. On le dissèque ensuite très délicatement aussi haut que possible, c'est-à-dire légèrement au-dessus du pôle supérieur du ganglion cervical supérieur. Ayant effectué cette opération des deux côtés on sectionne entre deux ligatures chacun des cordons sympathiques cervicaux au-dessous du ganglion et l'on charge le bout central sur un exciteur de La-

picque relié à une bobine de Dubois-Reymond, en s'arrangeant pour que les électrodes se trouvent au niveau

## 7 Co

ou très légèrement au-dessous du ganglion cervical supérieur. On excite avec une intensité suffisante pour produire la dilatation pupillaire, et pendant des temps variables. Lorsque l'excitation est de longue durée, on interrompt celle-ci à intervalles réguliers pendant 2 à 3 minutes et on la reprend en augmentant légèrement l'intensité si celle-ci n'est pas suffisante à produire la dilatation de la pupille.

Après la cessation de l'excitation, on sacrifie l'animal par une forte inhalation de chloroforme et on le saigne par incision du cœur après avoir ouvert le thorax. On prélève ensuite rapidement les pièces qu'on fixe au liquide de Bouin pour l'examen histologique ultérieur.

## Technique de la gangliectomie

Les premiers temps de cette opération sont les mêmes que pour l'excitation du sympathique. L'animal étant endormi à l'éther, on pratique la dissection du sympathique et du ganglion cervical supérieur. Dans les premières interventions chirurgicales, nous avons vérifié l'identité du sympathique par l'excitation électrique en prenant pour test la dilatation pupillaire du même côté, mais nous avons par la suite abandonné cette méthode de vérification qui nous semblait de nature à causer des perturbations et précisément de sens inverse à celles que nous cherchions à provoquer par l'ablation du ganglion.

On sectionne le sympathique au-dessus et au-dessous du ganglion que l'on extirpe et que l'on fixe par la méthode ordinaire au liquide de Bouin pour la vérification histologique. On pratique cette opération d'un ou des deux côtés suivant que l'on veut obtenir une énérvation sympathique uni- ou bilatérale de la glande pituitaire. On referme ensuite l'incision en rapprochant les deux lèvres au moyen de quelques points de suture avec un catgut fin. L'opération, généralement assez facile, ne doit pas durer plus de 1/2 heure à 3/4 d'heure et l'animal se réveille sans manifester aucun trouble.

Il est recommandé d'opérer aseptiquement. Cependant nous n'avons que très rarement trouvé de traces d'infection lorsque les précautions d'asepsie avaient été négligées.

Nous croyons devoir signaler que sur 28 animaux surveillés au point de vue de leur poids 2 seulement ont maigri à la suite de cette opération et que 3 autres sont morts (5), mais nous ne pensons pas devoir attribuer ces faits à l'opération, car le reste du lot a fort bien survécu et semblait en parfait état de santé au cours de la période postopératoire. Leur poids qui diminue assez souvent de 100

<— uoryes2do

lens FC ONET E VO DAS SO CNT 8 2 9 00 aiours

FiG. 3

Graphique indiquant les variations de poids d'un lapin à la suite de la double gangliectomie cervicale supérieure.

à 200 gr. au cours des deux premiers jours après l'opération, période pendant laquelle les animaux ne mangent généralement

que très peu, remonte au chiffre d'avant l'opération et reste stationnaire par la suite (10 cas) ou augmente même (12 cas). Nous donnons ci-dessus un graphique pris au hasard pour rendre compte des variations de poids post-opératoires chez des animaux adultes. Moraro (87) a en effet signalé que la double gangliectomie

(\*) Sur ces trois animaux, morts de 3 à 10 jours après l'opération, deux sont morts en période de vacances de cause inconnue (l'autopsie n'ayant pu être pratiquée), peut-être simplement faute de surveillance. Le troisième,

mort après 3 jours, présentait des traces d'infection de la plaie avec des signes de péricardite.

La trachéotomie cervicale supérieure pratiquée chez le Porcelet de 29 à 40 jours provoque un retard du développement général de son organisme par rapport à un témoin normal. Nous avons sacrifié tous nos animaux, opérés ou témoins, de la façon déjà indiquée à propos des animaux ayant subi l'excitation électrique du sympathique: après une forte inhalation de chloroforme provoquant l'arrêt des mouvements respiratoires, on ouvre rapidement le thorax de l'animal qu'on saigne complètement par incision du cœur. On prélève ensuite le tube, l'ensemble des glandes endocrines, la rate, et un fragment d'appendice.

### Technique Histologique

Ces pièces sont fixées au liquide de Bouin, incluses à la paraffine et débitées en coupes minces pour l'examen histologique. Afin de contrôler nos résultats par une méthode un peu différente, nous avons fixé les hypophyses de quelques animaux au mélange Zenker-formol, liquide qui semble meilleur pour la fixa-



tion de l'hypophyse, en particulier de la pars intermedia dont les granulations intracellulaires paraissent mieux conservées.

Pour l'examen de l'hypophyse nous avons toujours utilisé plusieurs méthodes de coloration: hématoxyline de WEIGERT - érythrosine; hématoxyline de HEIDENHAIN érythrosine; triple coloration de PRENANT, modifiée par FLORENTIN; MALLORY; et quelquefois la méthode de MAAnNx qui ne donne pas de résultats très nets chez le Lapin.

Nous avons remarqué que lorsque le prélèvement de l'hypophyse n'était pas opéré de façon absolument parfaite, on trouvait dans la zone traumatisée, où simplement légèrement tirillée par une adhérence conjonctivo-vasculaire, une quantité anormale de cellules fortement cyanophiles dont le noyau ne semble pas toujours avoir souffert. Ces cellules sont souvent mélangées à des cellules chromophobes et paraissent absolument normales, mais il y a lieu d'être extrêmement prudent quand il s'agit de les interpréter. Ainsi qu'on le verra par la suite, nous avons des rai-

sons de penser que l'excitation mécanique provoque ou accélère le virage cyanophile des cellules de la pars anterior, et ceci peut être par l'intermédiaire de filets nerveux sympathiques, ce qui expliquerait que l'on n'observe pas un virage massif de toutes les cellules mais seulement des cellules innervées par les filets touchés.

La comparaison des organes prélevés sur les animaux ayant subi la gangliectomie ou l'excitation du sympathique avec ceux prélevés sur les animaux normaux permet d'établir les modifications expérimentales de la structure histologique de ces organes.

Nous avons rencontré de grosses difficultés en ce qui concerne l'appréciation des modifications hypophysaires.

La première réside dans le fait que les hypophyses de lapins témoins présentant toujours des différences plus ou moins grandes d'un animal à l'autre, il est souvent malaisé de faire la part des modifications structurales devant être rapportées à l'expérimentation. Ces différences individuelles sont probablement attribuables à diverses causes: état physiologique de l'animal, patrimoine endocrine héréditaire, conditions de vie et de nourriture actuelles et antérieures, infection par des parasites, très fréquents chez le Lapin.

L'isolement des animaux avant l'expérimentation avait pour but de réduire ces causes d'erreur au minimum: 1° en plaçant tous les animaux dans des conditions de vie aussi analogues que possible; 2° en les soustrayant à la plupart des excitations pouvant leur parvenir de l'extérieur, et principalement aux excitations sexuelles qui ont très vraisemblablement de fortes répercussions sur le fonctionnement et la structure histologique de la glande pituitaire. Nous ne nous dissimulons cependant pas que l'état d'isolement soit loin de correspondre au repos, ou à l'état de vie ralentie ou état basal qui serait l'idéal comme point de départ de l'expérimentation. Dans l'impossibilité où nous nous trouvions de définir avec précision et exactitude la structure normale de l'hypophyse du Lapin, il nous a d'abord fallu tenter de dégager de l'ensemble des séries

d'animaux témoins une image type, une sorte de standard, ne correspondant pas toujours à la réalité d'ailleurs, auquel comparer les hypophyses des animaux opérés.

La seconde difficulté relève des techniques de coloration. Nous avons utilisé plusieurs colorations différentes pour chaque série de coupes afin d'obtenir le maximum de renseignements sur la structure et l'activité de la glande. Beaucoup de méthodes de coloration, celle de MALLORY en particulier, donnent des résultats fort différents suivant la manière dont on les utilise. Même en respectant très exactement les temps de séjour dans chaque bain colorant et en opérant dans les mêmes conditions, la fixation élective de chaque couleur n'est pas toujours constante. Nous avons pu constater que différents facteurs interviennent.

D'abord la méthode de fixation, ce qui n'était pas pour nous surprendre. Mais pour des pièces fixées au liquide de Bouin, il est probable que sa température, la durée de la fixation et son ancienneté, la durée de séjour dans les alcools et la paraffine, la température de l'inclusion, la quantité d'acide picrique retenue, l'épaisseur des coupes et leur degré d'étalement interviennent.

Il est fréquent d'observer chez le Lapin des teintes qui ne sont pas franches, et nous avons eu beaucoup de peine à ranger certaines cellules dans l'une ou l'autre des espèces si bien décrites par les auteurs. Dans la majorité des cas, nous trouvions une teinte pourpre, intermédiaire entre le rouge des éosinophiles et le bleu des cyanophiles.

Il est indispensable de faire les examens histologiques à la lumière artificielle, que nous avons choisie d'un blanc laiteux en rejetant toute lumière légèrement jaunâtre qui change les tonalités, afin de nous placer toujours dans des conditions identiques permettant la comparaison des couleurs. De plus, nous nous sommes toujours rapportés à notre type standard et aux autres images pour en apprécier les différences et les points communs.

I faut d'ailleurs se borner à un examen assez rapide et à un grossissement relativement faible pour mieux saisir

une différence d'ensemble. Les forts grossissements révèlent en effet une foule de détails qui, s'ils sont parfois intéressants, sont le plus souvent gênants et égarent l'observateur sur des points sans signification et risquent de l'entraîner à en donner une interprétation hasardeuse.

Je me suis donc attachée à examiner la presque totalité des coupes en série colorées par différentes méthodes, à un grossissement moyen afin d'avoir une idée d'ensemble de l'aspect de chaque glande et de n'apercevoir que des différences assez notables pouvant avoir une signification que je m'efforcerai de découvrir et de discuter au cours de ce travail. -

## **I. — STRUCTURE HISTOLOGIQUE**

Nous étudierons successivement les différents lobes de l'hypophyse, en décrivant l'aspect qu'ils présentent après fixation au liquide de Bouin et coloration par les différents procédés utilisés généralement pour l'étude cytologique de cette glande.

### **Lobe antérieur**

Il est constitué par des cellules glandulaires pressées les unes contre les autres dans les mailles d'un réseau conjonctif très serré. Ce réseau issu de la capsule fibreuse qui enveloppe la glande contient les vaisseaux sanguins, artères, veines et capillaires sinusoides. Il forme autour des deux artères hypophysaires un épais tractus divisant la glande en deux étages, l'un ventral,

l'autre dorsal, dans lesquels les éléments glandulaires sont répartis de façon un peu différente. Ils sont généralement plus espacés dans la région dorsale, quelquefois même disposés en cordons

PR

formés d'une seule rangée de cellules, et sont plus serrés les uns contre les autres dans la région ventrale.

Par tous les procédés de coloration on distingue au premier abord deux catégories de cellules nettement dissemblables: les cellules chromophobes, incolores ou très peu colorées, et les cellules chromophiles, retenant fortement les colorants. Dans cette seconde catégorie, on distingue classiquement des éléments éosinophiles (encore appelés acidophiles) et des éléments cyanophiles (basophiles de certains auteurs).

I. — Cellules chromophobes. — Il existe plusieurs variétés de cellules chromophobes.

Les cellules chromophobes types, ou principales sont des éléments de petite taille à noyau clair renfermant un ou deux nucléoles et un réseau de chromatine très fin. Le cytoplasma est quelquefois homogène, il se teinte alors très légèrement de mauve ou de bleu-pâle par la coloration de Mallory en laissant apparaître un idiosome finement granuleux, situé près du noyau. Le plus souvent il présente un aspect hétérogène, floconneux, comme s'il était formé de petits grains agglomérés par paquets en suspension dans une phase liquide, probablement aqueuse, disparue au cours de la fixation.

À côté de ce type, on rencontre des cellules plus grandes, à cytoplasma spumeux ou granuleux et à noyau clair comme dans les

cellules principales, donnant l'impression de cellules gonflées. On voit également des éléments tout petits et mal individualisés, dont les noyaux clairs semblent pressés les uns contre les autres au sein d'une masse cytoplasmique chromophile indivise. Ils correspondent sans doute au amas de noyaux libres décrits par RocowTsCH (206) et par SOyEer (3).

Enfin, nous rangerons encore dans cette catégorie des éléments vides de cytoplasma, ne renfermant qu'un noyau clair, ou légèrement rosé et un idiosome juxta-nucléaire. Ces éléments sont extrêmement rares chez le Lapin normal et correspondant aux cellules épuisées.

IT. — Cellules chromophiles. — Elles se divisent en cellules éosinophiles et cellules cyanophiles.

A) Les cellules éosinophiles ou fuchsinophiles retiennent fortement l'éosine, la fuchsine, l'érythrosine, l'orange et le fer.

Nous signalons dès maintenant que ces éléments se colorent par la fuchsine en rouge lie de vin très légèrement violacé, fort différent de la couleur rouge-orangé que prennent dans les mêmes conditions les hématies bien conservées incluses dans les vaisseaux sanguins. Il faut admettre que le pigment hémoglobinique intervient ici pour modifier la coloration en lui donnant une tonalité orangée, car la fuchsine elle-même présente une teinte rouge très foncé. De plus, certaines hématies restent à peu près incolores, indiquant qu'elles ne sont pas par elles-mêmes fuchsinophiles. Autrement il nous faudrait conclure qu'il n'existe pas de cellules éosinophiles chez le Lapin, sans pouvoir par ailleurs expliquer cette anomalie qui n'a été signalée chez aucun Mammifère à notre connaissance.

La cellule éosinophile type est un élément de taille égale ou légèrement supérieure à celle des cellules principales. Elle a en général une forme arrondie ou étirée. Son cytoplasma est fortement éosinophile et paraît homogène. Notons d'ailleurs que la fixation au liquide de Bouin, qui est excellente pour le travail courant, met mal en évidence chez le Lapin les granulations cytoplasmiques qui sont mieux visibles après fixation au liquide de Helly, ainsi que nous avons pu le constater sur quelques séries de contrôle effectuées par cette seconde méthode

Cependant lorsqu'on examine une telle cellule à l'immersion on la voit bourrée de granulations assez grosses, se colorant comme le fond du cytoplasma ou de façon un peu plus intense. Dans certains éléments les granulations se détachent en bleu foncé sur le fond rouge du cytoplasma. Le noyau est clair, comme dans les cellules principales, avec un ou deux nucléoles et un fin réseau chromatique.

On a décrit de nombreuses variétés de cellules éosinophiles, que certains auteurs ont classées en petites éosinophiles, hypo-éosinophiles et hyperéosinophiles. Nous ne pensons pas qu'une telle classification soit possible chez le Lapin, ces divers types de cellules se rattachant insensiblement les uns aux autres grâce à de multiples formes de transition. Nous décrirons seulement à titre d'exemple des modifications se rencontrant dans quelques formes intermédiaires et tout d'abord celles portant sur la taille des éléments: certaines cellules sont très petites, arrondies, le cytoplasma étant réduit à une mince auréole éosinophile entourant le noyau; d'autres sont au contraire très grandes et légèrement déformées, ceci se présentant souvent lorsqu'un capillaire est à proximité, ce qui a poussé STEWART (240) à parler d'une tenta-

tive de la cellule pour atteindre un capillaire. Certaines cellules éosinophiles possèdent un noyau clair légèrement rosé, d'autres possèdent un noyau franchement rouge, condensé ou pycnotique. Enfin parfois on ne distingue plus de noyau du tout, la cellule étant tout entière homogénéisée, sans que l'on puisse parler de fonte holocrine, car le cytoplasma rouge foncé et sans granulation visible ne présente pas l'aspect vitreux ni la couleur orangée de la colloïde.

Mais les différences les plus difficiles à apprécier résident dans la coloration que prennent les éléments. En dehors de l'intensité de la coloration, variant insensiblement d'une cellule à l'autre, il existe toute une gamme de teintes allant du rouge de la fuchsine au bleu-violet des cellules cyanophiles, d'où impossibilité absolue de ranger la plupart des cellules intermédiaires dans l'un ou l'autre des groupes, éosinophile et cyanophile. La difficulté est encore accrue du fait que ces cellules possèdent généralement un noyau condensé, rouge, visible par transparence à travers le cytoplasme dont il modifie la teinte.

Ayant longuement cherché en vain le moyen de les différencier les unes des autres, nous avons résolu de créer pour elles une catégorie spéciale, la catégorie pourpre, ainsi appelée à cause de la teinte qu'elles prennent par la

coloration de Mallory que nous avons le plus fréquemment utilisée. Ces cellules sont de loin les plus nombreuses parmi les cellules chromophiles chez le Lapin normal. Nous indiquerons, le cas échéant, si ces cellules pourpres tirent plutôt sur le rouge ou plutôt sur le violet.



B) Cellules cyanophiles. — TLaissant de côté les nombreuses formes intermédiaires qui existent entre les cellules éosinophiles et les cellules cyanophiles, nous ne décrivons ici que les éléments véritablement cyanophiles. Comme pour les éosinophiles, il en existe plusieurs sortes, formant un groupe plus homogène bien que les différences soient plus grandes. On peut avec les auteurs distinguer :

des cellules cyanophiles types, ayant sensiblement les mêmes dimensions que les éléments éosinophiles correspondants, à cytoplasma homogène se colorant en violet par le procédé de Mallory et à noyau clair;

des cellules hypercyanophiles. plus foncées que les précédentes et généralement plus petites ;

des cellules hypocyanophiles, plus pâles, généralement assez grandes dont le cytoplasma a une structure souvent alvéolaire.

Les cellules cyanophiles et hypercyanophiles sont souvent déformées et étirées, et on les voit fréquemment en train d'excréter leur contenu par un pôle voisin d'un capillaire ou d'un espace lacunaire. Il faut mentionner encore un autre type cellulaire dont le cytoplasma se colore en bleu foncé et dont le noyau est généralement condensé, brunâtre. Il est extrêmement rare, et, avec quelques variantes dans la couleur du cytoplasma, se rattache aux éléments cyanophiles et hypercyanophiles en voie de dégénérescence cytoplasmique et nucléaire. Ces cellules ont quelques points communs avec les cellules chromophiles de la pars intermedia.

En résumé, nous avons dans la pars antérieure de l'hypophyse du Lapin normal les types suivants de cellules présentant entre

eux de légères différences.

Lee

## **I. — Cellules chromophobes**

Cellules principales à cytoplasma homogène.

Cellules principales à cytoplasma floconneux. Cellules gonflées.

Cellules épuisées.

Amas de noyaux libres.

IT. — Cellules chromophiles:

A) Cellules éosinophiles:

Cellules éosinophiles types, petites.

Cellules éosinophiles moyennes, à noyau clair. Cellules éosinophiles. grandes.

Cellules hypoéosinophiles.

Cellules éosinophiles à noyau condensé.

Cellules éosinophiles homogénéisées.

B) Cellules pourpres:

Cellules pourpres éosinophiles à noyau clair. Cellules pourpres éosinophiles à noyau condensé. Cellules pourpres à noyau clair.

Cellules pourpres à noyau condensé.

Cellules pourpres cyanophiles à noyau condensé. Cellules pourpres cyanophiles à noyau clair.

C) Cellules cyanophiles:

Cellules cyanophiles types à noyau clair.

Cellules cyanophiles à noyau condensé.

Cellules hypercyanophiles à noyau clair.

Cellules hypercyanophiles à noyau condensé.

Cellules hypocyanophiles à noyau clair Cellules hypocyanophiles à noyau condensé.

Cellules cyanophiles bleues à noyau condensé.

Nous voyons par l'examen rapide de ce tableau que les cellules de chaque catégorie peuvent se présenter sous deux formes différant par l'état du noyau, condensé ou normal. Il est vraisemblable que le noyau subit de même que le cytoplasma, des modifications de structure en

réponse à des variations de conditions physiologiques ou expérimentales.

ne LT

Lobe intermédiaire

Comme le lobe antérieur, il comporte un réseau conjonctif, dans lequel cheminent des vaisseaux sanguins de petit calibre, et dont les mailles sont occupées par des cellules glandulaires. Celles-ci, lorsqu'elles sont bien individualisées, sont disposées

plus régulièrement ; elles sont généralement allongées et orientées perpendiculairement à l'axe de la tige et du lobe nerveux. On distingue encore ici des cellules chromophobes et des cellules chromophiles, mais parmi celles-ci on ne trouve que des éléments cyanophiles. Certains auteurs ont vu apparaître des cellules éosinophiles dans la pars intermedia du Cobaye [ Wers] (53), mais nous n'en avons jamais observé chez le Lapin.

I. — Les cellules chromophobes de beaucoup les plus nombreuses, sont assez semblables, comme structure cytoplasmique et nucléaire, à celles de la pars anterior qui ne sont pas des cellules principales, mais elles sont presque toujours étirées, affectant une forme en raquette. Les cellules vides sont abondantes et renferment un noyau clair ou plus souvent parapycnotique (\*) et un idiosome juxtanucléaire granuleux de même taille ou légèrement plus grand que le noyau.

IT. — Les cellules chromophiles ont un aspect assez différent de celui des cellules chromophiles du lobe antérieur. Elles sont plus petites, à cytoplasma granuleux violet et à noyau petit, condensé, se colorant en rouge vif. On les voit souvent en phase d'excrétion, se vidant par un pôle en libérant une trainée de substance granuleuse, en forme de pinceau. Elles sont presque toujours isolées et comprimées par les cellules chromophobes voisines. Au point de vue de leur nature, les cellules chromophiles de la pars intermedia peuvent être rapprochées des cellules cyanophiles et plus encore des cellules hypercyanophiles de la pars anterior.

6) Nous appelons parapycnotique un noyau dont la substance plus chromophile que normalement est assez condensée, mais

dans lequel on distingue cependant encore assez bien les nucléoles et les granulations de chromatine du réseau nucléaire.

Une autre catégorie de cellules constitue des îlots, généralement au voisinage de la fente hypophysaire. Ce sont des cellules à cytoplasma grossièrement granuleux, bleu foncé, mal délimité, et à nouveau pycnotique homogène rouge brun, qui sont en voie de dévénérescence massive. Lorsque la fente contient de la colloïde granuleuse, il n'est pas rare de voir les éléments chromophiles qui la bordent munis de cils faisant saillie à son intérieur.

Nous signalerons aussi la présence de kystes à colloïde de taille variable dans la pars intermedia. Ils sont limités par un épithélium et contiennent une substance colloïde homogène se colorant en bleu ou en rouge: ils rappellent l'aspect des vésicules thyroïdiennes. Quelquefois on voit de petits kystes vides.

#### Pars tuberalis

Elle est formée uniformément de cellules chromophiles disposées pour la plupart en îlots arrondis et creusés d'une cavité centrale. Celle-ci est généralement vide ou ne renferme qu'une toute petite masse bleue de colloïde rétractée au centre. Les cellules ont l'apparence de cellules principales de la pars anterior. Elles possèdent un nouveau clair et se teintent parfois légèrement en mauve: quelques-unes renferment un idiosome assez gros, finement granuleux et nettement visible au voisinage du nouveau. L'aspect général de la pars tuberalis rappelle celui d'îlots interstitiels et de petites vésicules thyroïdiennes vides.

Dans sa portion entourant l'infundibulum et au voisinage de la jonction de celui-ci avec le tuber, la pars tuberalis n'est formée que d'une ou deux assises de cellules formant une languette qui

s'épaissit en un manchon plus important autour de la tige et se continue vers le pôle antérieur de la pars anterior auquel elle se rattache par un renflement assez important.

### Lobe postérieur et tige

Nous les décrivons ensemble, car ils ont exactement la même structure, à cela près que dans la tige des différents

tone

éléments constitutifs sont orientés suivant la direction longitudinale tandis que, disposés sans ordre apparent, ils s'épanouissent et s'enchevêrent dans le lobe postérieur.

Ils sont essentiellement formés de tissu conjonctivovasculaire dans les mailles duquel se logent des éléments névrogliques, cellules et fibres, des fibres nerveuses, quelques cellules glandulaires immigrées et des masses de colloïde interstitielle, généralement sphériques ou ovoïdes, de taille variable, se colorant en bleu au Mallory.

Les neurites sont pour la plupart amvélinisés et forment par leur réunion des faisceaux parallèles entourés d'une gaine de Schwann, ce qui correspond à l'image décrite par J. NAGEOTTE sous le nom de fibre composée. Cependant quelques-uns semblent isolés. Quelques auteurs ont vu des fibres myéliniques chez certains Mammifères.

Arrivant par l'infundibulum, les neurites sont originaires des différents noyaux tubériens et hypothalamiques ainsi que nous l'avons déjà dit; ils se distribuent d'une part au lobe nerveux et au lobe intermédiaire, de l'autre à la pars anterior [TAKEYAMA (45) ].

Nous n'avons pas vu les cellules ganglionnaires décrites par TAKEYAMA dans la pars nervosa, mais nous ne l'avons pas recherchées par des méthodes appropriées.

Les vaisseaux sanguins sont coupés, le plus souvent, transversalement ou obliquement dans le lobe postérieur, tangentielle-ment dans la tige sur des coupes sagittales convenablement orientées. Ils sont de différents calibres et appartiennent aux systèmes artériel, veineux, et surtout capillaire. Autour d'eux existe un plexus névroglie dense formant les gaines périvasculaires, très souvent infiltrées de granulations et de flaques de colloïde. [Ils sont parfois dilatés et contiennent généralement des hématies normales ou colmatées. Certains d'entre eux sont des vaisseaux ou veinules du système porte, intercalés entre le réseau capillaire de la glande pituitaire et le réseau de distribution secondaire de l'hypothalamus et du tuber décrits par Popa et FIELDING (99, 200, 201, 202),

## II. — INTERPRÉTATION PHYSIOLOGIQUE BASÉE SUR LA DISCUSSION CRITIQUE DES THÉORIES ACTUELLES

Nous rappellerons brièvement ici avant d'exposer notre opinion sur la question que l'interprétation physiologique de l'architecture histologique et cytologique de la glande pituitaire a donné lieu à des controverses. Un certain nombre d'auteurs. Cushing en particulier. avant décrit trois types de cellules dans la pars antérieure de l'hypophyse, affirmaient qu'ils n'avaient entre eux rien de commun, tant au point de vue de leur origine qu'au point de vue de leur évolution et de leur rôle dans le fonctionnement de la glande. A l'opposé de cette théorie ancienne. presque tous les auteurs admettent à l'heure actuelle que les cellules dites chromophobes ne sont pas essentiellement différentes des cellules dites

chromophiles. et que les premières représentent une phase non sécrétoire de leur évolution commune. Deux hypothèses subsistent cependant à propos du cycle sécrétoire des cellules hypophysaires: l'une dualiste proposée par TRAUTMANN et soutenue maintenant par KRAUS, BAILEY, RASMUSSEN (203) et SEVERINGHAUS (232), l'autre uniciste que l'on doit à BENDA. soutenue par COLLIN, WEIS (53), STEWART (24), SUMMANN (4), S, FRANCK (), etc.

D'après la première hypothèse, il y aurait lieu de distinguer deux sortes de cellules chromophobes, différant par leur appareil de Golgi et par leurs mitochondries, comme l'a montré SEVERINGHAUS, et ayant chacune leur propre cycle évolutif. La catégorie (a) serait susceptible de passer par le stade acidophile, stade de sécrétion et d'excrétion, et, par « dégranulation », de retourner au stade chromophobe dans le cas où la cellule épuisée aurait conservé cependant la faculté de se régénérer. La catégorie (b) deviendrait basophile en se chargeant de granulations de produit sécrétoire dont l'excrétion, toujours par « dégranulation », ferait retourner la cellule au stade chromophobe après régénération de la cellule, lorsque celle-ci n'a pas subi une dégénérescence irréversible. En aucun cas on

n'observerait de transformation basophile des éléments acidophiles ou inversement, ni de transformation d'une cellule chromophobe du type (a) en cellule basophile ou d'une cellule chromophobe du type (b) en cellule acidophile. Il y aurait ainsi deux cycles différents, pouvant exister simultanément dans la glande, mais ayant probablement chacun une spécialisation fonctionnelle très poussée. Les auteurs pensent que dans certains états physiologiques ou pathologiques l'un ou l'autre de ces cycles sécrétoires



pourrait être prépondérant, ce qui donnerait à la glande l'aspect acidophile ou l'aspect basophile signalés par les auteurs. La seconde théorie, uniciste, nous semble mieux rendre compte des aspects histologiques et cytologiques que nous avons personnellement observés chez le Lapin. Elle affirme l'unité d'origine de toutes les cellules glandulaires, la poche de Rathke qui donne naissance à la glande étant uniquement formée de cellules principales d'après ARON. Dans cette conception les éléments glandulaires passent successivement par les trois phases: chromophobe, acidophile, basophile, la première étant une phase de repos, les deux autres des phases d'activité sécrétoire, précédant l'excrétion du produit de sécrétion (\*). La cellule épuisée peut ensuite dégénérer complètement, ou se régénérer après quelque temps. Cependant un tel cycle ne se déroule pas nécessairement de façon complète, la cellule acidophile pouvant dans certains cas subir la fonte holocrine, excréter son contenu cytoplasmique et redevenir chromophobe, ou devenir hypoéosinophile, ou encore engendrer une nouvelle cellule principale par une amitose de type spécial: l'endocytogénèse de R. CoLLiN (4%). La cellule basophile, qui provient en général d'une cellule acidophile, et qui en général déverse son contenu dans un capillaire, peut dans certains cas donner naissance, par endocytogénèse à une cellule jeune chromophobe, ou, par division répétée de son noyau, contribuer à la formation d'amas de noyaux libres.

(\*) STEWART considère que le stade basophile précède au contraire le stade éosinophile, ce dernier étant celui du contenu maximum en granulations sécrétoires et précédant juste leur excrétion.

Nous avons relaté la fréquence dans l'hypophyse des animaux normaux (et nous verrons plus loin qu'elle est encore plus considérable chez les animaux gangliectomisés) de cellules présentant par la méthode de Mallory des teintes pourpres, intermédiaires au rouge de la fuchsine et au bleu violet du mélange III. Des cellules analogues ont d'ailleurs été signalées par STEwaART chez le Lapin et par Franck chez le Cobaye. Il nous semble que l'on ne peut interpréter ces cellules autrement qu'en les considérant comme des formes de transition du stade éosinophile au stade cyanophile: les cellules ayant à la fois les affinités tinctoriales spécifiques de chacun des deux types cellulaires se trouveraient à la phase de « virage vers la cyanophilie » des cellules éosinophiles. Par d'autres méthodes également, en particulier par la triple coloration de PRENANT modifiée par FLORENTIN, on obtient aussi des teintes gris violacé, intermédiaires au rouge et au vert, pour ces mêmes cellules. Ceci nous permet de penser que cellules éosinophiles et cellules cyanophiles représentent bien des phases d'un même cycle sécrétoire. Il y a d'ailleurs lieu de remarquer que la coloration du cytoplasma par la méthode de Mallory est liée davantage à son état physique qu'à sa composition chimique, la coloration bleue indiquant un état plus hydraté, la coloration rouge un état moins hydraté du cytoplasma ainsi que l'a montré R. COLLIN (46). Par ailleurs, les divers colorants utilisés dans la méthode de Mallory étant tous acides, il semble bien qu'ils ne puissent mettre en évidence des différences de réaction acide ou basique des cellules. C'est pourquoi nous n'emploierons jamais au cours des lignes qui suivent les termes acidophile et basophile, leur préférant ceux d'éosinophile et de cyanophile dont la supériorité est de ne pas faire présumer du tout du chimisme des éléments auxquels ils sont appliqués. Ainsi on pourrait pen-

ser que c'est par un mécanisme d'hydratation et de déshydratation du cytoplasma, dû à des modifications de la perméabilité cellulaire, que se produisent les transformations des éléments les uns dans les autres. S'il en était ainsi, il fau-

Te U

## **F6. 4 QUELQUES STADES DE L'ÉVOLUTION DE LANCELULE PITUITAIRE**

On voit sur le schéma que dans la majeure partie des cas la cellule glandulaire passe successivement par les différents stades: chromophile, hypoéosinophile, éosinophile, pourpre, cyanophile; c'est généralement à ce stade que se produit l'excrétion du produit par un pôle de la cellule, et celle-ci, vidée, va se régénérer en se gonflant pour donner de nouveau naissance à une cellule hypoéosinophile.

Cependant notre schéma indique encore: d'une part la possibilité de formation d'une cellule hypocyanophile à partir d'une cellule chromophile régénérée, la cellule hypocyanophile se transformant ensuite en une cellule cyanophile capable d'excréter; d'autre part la possibilité pour une cellule éosinophile de libérer son produit de sécrétion en donnant une cellule épuisée qui peut ensuite se régénérer elle aussi.

Ces deux processus, qui semblent pouvoir se produire occasionnellement, correspondraient à une abréviation du cycle sécrétoire de la cellule pitui-

taire,

draît considérer le stade éosinophile soit comme un stade de sécrétion extrêmement intense, soit comme un stade terminal correspondant à l'accumulation intracellulaire du produit de sécrétion. Il est relativement rare, quoiqu'en dise STEWART, de voir des éléments éosinophiles excréter leur contenu ou se transformer sur place en une goutte de colloïde par fonte holocrine, et la colloïde que l'on retrouve soit dans les capillaires et espaces lacunaires de la pars anterior, soit dans le lobe nerveux se colore toujours en bleu plus ou moins foncé par la méthode de Mallory. Ceci est une raison de plus de penser que les granulations des cellules éosinophiles représentent un produit très condensé qui doit être hydraté et dilué avant de pouvoir être excrété. D'autre part BAUDOT (7) puis MESSEBAH (85) après SAINT-REMY et BENDA, ont observé chez divers animaux à l'aide de méthodes mitochondriales que les cellules éosinophiles sont bourrées de mitochondries tandis que les éléments basophiles en contiennent beaucoup moins; les mitochondries sont, dans ces éléments, transformées en granulations plus grosses et en vacuoles pleines de colloïde dont les cellules éosinophiles sont complètement dépourvues.

Le fait que l'on ne rencontre jamais de cellules éosinophiles dans la pars intermedia nous paraît digne d'être souligné. Les cellules glandulaires de ce lobe, qui semble fonctionner à une allure très rapide, seraient adaptées à leur rôle sécrétoire et excrétoire « d'urgence » par une accélération du processus de maturation: les cellules chromophobes donneraient directement des cellules cyanophiles sans stade intermédiaire éosinophile.

Nous avons des raisons de supposer aussi la formation directe de cellules hypocyanophiles et cyanophiles à partir de cellules chromophobes dans le lobe antérieur, car on voit souvent une catégorie particulière de cellules chromophobes possédant une certaine affinité pour le bleu de méthyle. Ainsi, la cellule éosinophile représenterait un stade que l'on rencontre généralement dans l'évolution de la cellule glandulaire de la pars anterior, mais qui n'est

PR ee.

pas nécessaire puisqu'on ne la rencontre jamais dans la pars intermedia. Cette conception uniciste n'est donc pas tellement éloignée de la conception dualiste telle que la soutient SEVERINGHAUS.

Certains auteurs ont voulu, dans ces dernières années attribuer un rôle différent à l'activité sécrétoire des deux types cellulaires: éosinophile et basophile. SCHOOLEY et RippLe (228) étudiant chez le Pigeon la production des hormones hypophysaires trouvent que les cellules basophiles sont responsables de l'élaboration de la folliculo-stimuline (fait également trouvé par Evans et SMITH), tandis que les cellules acidophiles sont la source de la prolactine et de l'hormone de croissance, celle-ci n'étant d'ailleurs pas considérée par les auteurs comme une individualité mais comme un composite. S. FRANCK (12, 113) avance que la folliculo-stimuline, le principe adrénotrope et le principe de croissance sont produits par les éléments acidophiles, tandis que les cellules basophiles sécrètent les principes gonadotrope de lutéinisation, et pancréatotrope; le principe thyrotrope serait sécrété par les cellules acidophiles. Mais avec ce principe, produisant l'hypertrophie de la cellule glandulaire thyroïdienne et l'ex-

crétion de son produit sécrétoire dans les capillaires, viendrait en interférer un autre, élaboré par les cellules hypophysaires basophiles, et stimulant l'excrétion de colloïde et son accumulation à l'intérieur des follicules (14 115),

Un troisième auteur, M. HERLANT (46, 148, 14) attribue la sécrétion d'une hormone gonadotrope unique aux cellules basophiles.

Devant les divergences d'opinion, et plus encore devant la disproportion entre le nombre chaque jour grandissant des principes hypophysaires isolés par les chimistes et le nombre relativement restreint des types cellulaires nettement définis dans la glande pituitaire, il est permis de se demander si l'on doit chercher à leur attribuer une activité sécrétoire spécifique. N'y aurait-il pas lieu tout d'abord de reviser sérieusement les faits sur lesquels est basée la distinction de tant d'hormones spécifiques afin d'en réduire

le nombre ainsi que nous le suggérons dans l'introduction ? ] nous semblerait plus conforme aux données histologiques qu'il n'y ait qu'un petit nombre d'hormones hypophysaires dont l'activité, très générale, serait rendue possible au niveau de chacun des organes réactionnels par ces organes eux-mêmes. C'est ainsi que les biologistes du laboratoire de O. RipDLE pensent que l'existence dans la glande pituitaire d'une hormone de croissance, individualisée, est très douteuse, que l'hormone parathyréotrope et la gonadostimuline sont une même substance, que les noms de « prolactine » et de substance adrénotrope » ont été également appliqués à une même substance. Ils ont enfin identifié avec la prolactine le principe hyperglycémiant.

On pourrait encore penser que l'hypophyse n'élabore qu'une seule substance chimique à structure compliquée, comportant une série de fonctions liées de façon plus ou moins lâche et pouvant de ce fait disparaître au cours des extractions chimiques. C'est, en effet, par des procédés d'extraction et de fractionnement souvent brutaux que l'on arrive à isoler des principes à activité spécifique définie et dont les chimistes sont d'ailleurs les premiers à reconnaître qu'ils ne doivent exister, sous cette forme, ni dans la glande elle-même ni dans le milieu intérieur. On peut concevoir que dans l'organisme la composition chimique d'un corps aussi complexe que celui que nous supposons sécrété par l'hypophyse puisse très légèrement varier dans certaines conditions physiologiques, pathologiques ou expérimentales. On peut encore concevoir qu'un tel corps soit assez facilement altérable et que certaines des fonctions chimiques qui lui sont rattachées soient plus sensibles aux actions destructrices, inhibitrices ou frénatrices des différents et multiples produits endocriniens et non endocriniens qui se trouvent à son contact.

## **CHAPITRE A**

### **MODIFICATIONS DE LA STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE PITUITAIRE SOUS L'EFFET DE L'EXCITATION ÉLECTRIQUE DU GANGLION CERVICAL SUPÉRIEUR**

Nous avons recherché le rôle sécrétoire des fibres sympathiques émanées du ganglion cervical supérieur et se rendant à l'hypophyse. Sous l'effet de leur excitation électrique se produisent des variations structurales assez importantes du lobe an-

térieur et surtout du lobe intermédiaire que nous indiquerons sommairement.

Après excitation unilatérale [30 minutes chez un animal (D6) 47 minutes chez un autre (G9)] du bout central du sympathique, sectionné légèrement au-dessous du ganglion cervical supérieur, nous avons constaté une forte vasodilatation du lobe antérieur en même temps qu'une chromophilie assez intense de ce lobe et du lobe intermédiaire. De nombreux festons palléaux se détachant de ce dernier ont émigré dans le lobe nerveux où certains sont en pleine dégénérescence colloïde. Dans le lobe antérieur, les cellules glandulaires sont disposées en cordons minces, séparés les uns des autres par les capillaires largement dilatés et formés d'une seule file d'éléments pressés les uns contre les autres au point que l'on ne distingue plus leurs limites. On rencontre une forte proportion de cellules éosinophiles, à noyau clair ou jaunâtre, et de cellules faiblement cyanophiles. Les cellules cyanophiles se colorant en violet foncé et possédant un noyau clair, sont relativement peu nombreuses, et la proportion des cellules chromophobes est

fortement diminuée par rapport à l'état normal: on ne rencontre pratiquement pas de cellules principales, sauf au pôle antérieur resté assez chromophobe. Les cellules chromophiles sont réparties d'une façon quelconque dans l'ensemble de la pars anterior, excepté dans sa partie dorsale moyenne, presque exclusivement peuplée de cellules éosinophiles à cytoplasma vitreux et à noyau orangeophile condensé renfermant de petits nucléoles acidophiles.

La pars intermedia donne l'impression d'être déchiquetée et contient des kystes renfermant de la colloïde orangée extrême-



ment dense et rétractée. Ses cellules sont toutes fortement cyanophiles. Généralement mal individualisées et groupées de façon irrégulière, elles ressemblent plutôt à des agrégats composés de grosses granulations se colorant en bleu de Prusse par le procédé de Mallory, et de noyaux assez condensés, se colorant en rose ou en orange, et à l'intérieur desquels on distingue encore nucléoles et chromatine. L'idiosome n'est pas visible dans ces cellules.

Le lobe nerveux est fortement imprégné de colloïde que l'on voit sous forme de grosses granulations dans les gaines périvasculaires et dans les mailles de la névroglie, et sous forme de boules de taille variable, extrêmement abondantes surtout dans les régions voisines de la pars intermedia et dans la partie ventrale de la tige et de l'infundibulum. En certains endroits on voit quelques cellules fortement cyanophiles émigrées de la pars intermedia et achevant de dégénérer en subissant la transformation colloïde.

La pars tuberalis formée de cellules à noyau clair et à cytoplasma absolument chromophobe ou tout à fait transparent a aussi excrété son produit de sécrétion: les vésicules sont généralement vides ou ne renferment qu'une toute petite masse de colloïde bleu foncé, rétractée au centre de la cavité.

La fente contient de la colloïde dense.

Après excitation bilatérale du bout central du sympathique pendant 30 minutes, on observe des modifications analogues de l'hypophyse prélevée aussitôt après la cessa-

tion de l'excitation. La vasodilatation est cependant moins accentuée et les cellules éosinophiles, très nombreuses, possèdent un noyau clair à nucléoles et chromatine bien visibles. On ne voit

presque pas de cellules chromophobes, et un nombre assez restreint de cellules cyanophiles foncées, à noyau le plus souvent condensé et pycnotique. Les cellules cyanophiles pâles sont au contraire très abondantes et possèdent un noyau clair.

La pars intermedia, assez chromophile dans son ensemble, est formée de cellules pour la plupart mieux individualisées que dans les cas précédents. Certaines de ces cellules sont hypercyanophiles, à noyau pycnotique, et représentent des éléments en pleine phase d'excrétion; d'autres sont vides de cytoplasma, et seul le noyau condensé subsiste dans l'aire cytoplasmique. Mais la majorité est constituée par des cellules mal délimitées à cytoplasma granuleux plus ou moins cyanophile, et à noyau légèrement condensé. Des kystes à colloïde sont visibles, renfermant chacun en leur centre une masse hyaline orangeophile fortement rétractée.

Le lobe nerveux contient une assez grande quantité de colloïde dans les régions avoisinant la pars intermedia d'où l'on voit se détacher des festons palléaux en voie de dégénérescence colloïde; cette colloïde se retrouve également dans la tige.

Sur un animal (S21) tué après une heure d'excitation électrique du bout central des deux sympathiques, nous avons constaté les mêmes réactions dans l'ensemble, avec quelques différences d'intensité cependant. La pars intermedia présente une réaction cyanophile moins accentuée, la plupart des cellules étant sensiblement plus pâles et certaines, même, chromophobes avec un idiosome cyanophile dans la partie antérieure; le lobe intermédiaire renferme de gros kystes à colloïde dense, orangée, avec épithélium en voie d'organisation.

Dans la pars anterior, on rencontre des placards constitués par des amas de noyaux serrés les uns contre les autres au sein d'une masse cytoplasmique chromophile à peu près indivise, et par des cellules chromophobes dont

quelques-unes présentent l'aspect de cellules épuisées (cellules vésiculeuses de Morato avec idiosome fortement coloré en bleu). Quelques cellules cyanophiles à noyau condensé ou pycnotique, dont certaines sont en pleine excrétion, et des cellules pourpres à noyau clair sont mélangées à de nombreuses cellules éosinophiles dont le cytoplasma rouge foncé est parsemé d'un petit nombre de granulations bleues. Seule une petite zone du pôle postérieur possède quelques vaisseaux dilatés renfermant de la colloïde pâle et très fluide: partout ailleurs ils sont invisibles. |

Dans la pars nervosa on constate une très forte neurocrinie; les gaines périvasculaires sont imprégnées de granulations, et d'abondantes boules de colloïde cheminent dans la tige en direction de l'infundibulum. Il semble donc qu'à ce stade le processus d'excrétion se soit déjà manifesté en partie.

Nous obtenons une image assez différente de celles-ci lorsque nous laissons survivre l'animal pendant deux jours après la fin de l'excitation (R20 © ) les deux sympathiques étant sectionnés au-dessous du ganglion cervical supérieur.

Le lobe antérieur, encore assez chromophile renferme cependant un beaucoup plus forte proportion de cellules principales que dans les cas précédents: les cordons très compacts sont constitués de cellules chromophiles, généralement cyanophiles ou pourpres, à noyau condensé et granuleux fortement coloré en rouge. Elles sont associées à des cellules chromophobes, plus

nombreuses dans les zones périphériques. Des capillaires, dilatés par endroits et renfermant une colloïde claire, séparent les cordons les uns des autres.

La pars intermedia est littéralement vidée, les cellules ne renfermant plus qu'un noyau clair ou orangé et un idiosome; on y voit aussi des kystes.

Dans le lobe nerveux se trouvent de nombreux festons paléaux composés également d'éléments vides avec idiosome. La colloïde est en voie de migration dans la tige et la paroi ventrale du tuber.

La pars tuberalis chromophobe semble en voie de régénération fonctionnelle ; elle est très légèrement bleutée.

Cette dernière image est assez semblable à celle qu'offre l'hypophyse du Lapin W25, sacrifié 24 heures après double ganglectomie cervicale supérieure, que nous décrirons plus loin en détail et dont les grandes lignes sont: chromophobie presque complète de la pars intermedia, chromophobie relative de la pars anterior avec présence de colloïde dans les sinusoides dilatés de cette dernière, absence totale de cellules éosinophiles, les quelques éléments chromophiles du lobe antérieur étant généralement nettement cyanophiles à noyau clair ou jaunâtre.

Nous interprétons ainsi les images histologiques que nous montrent les hypophyses d'animaux ayant subi l'excitation électrique du sympathique dans les conditions expérimentales que nous avons indiquées plus haut: cette stimulation des fibres sympathiques produit, si elle ne dure pas trop longtemps, une augmentation de l'activité sécrétoire des éléments glandulaires avec inhibition de l'excrétion. On ne trouve, en effet, au bout de

trente minutes d'excitation, ni cellules vidées, ni cellules principales, tant dans la pars intermedia que dans la pars anterior.

Sauf dans sa région antérieure, qui présente toujours quelques points communs avec la pars tuberahs à laquelle elle est rattachée, la pars anterior ne comporte que des cellules chromophiles, éosinophiles pour la plupart, représentant des éléments bourrés des grains de sécrétion élaborés sous l'influence du courant électrique. Ces cellules éosinophiles sont groupées en un noyau dans la région dorsale, ou éparses dans la zone ventrale. Elles indiquent une « mise en charge » des cellules principales qui étaient chromophobes avant l'expérience.

La pars intermedia, de structure très homogène, est constituée d'éléments fortement cyanophiles à noyau condensé ou pycnotique et semblant en instance d'excrétion. D'ailleurs en divers points du lobe nerveux, certaines cellules de la pars intermedia, disposées en festons palléaux, subissent une dégénérescence aboutissant à la formation de petites masses de colloïde neurocrine.

L'excitation, si elle se prolonge plus longtemps, provoque un début d'excrétion de la colloïde emmagasinée dans les cellules chromophiles de la pars intermedia et de la pars anterior. C'est ainsi qu'au bout de trois-quarts d'heure d'excitation presque continue, on constate la présence de cellules épuisées, vides de cytoplasma (cellules vésiculeuses de MorATo) dans la pars anterior, tandis que les cellules chromophiles dont le nombre est sensiblement réduit, renferment des noyaux condensés ou pycnotiques et présentent assez fréquemment des figures d'excrétion. La pars intermedia est, elle aussi, en partie vidée, et l'on observe une forte neurocrinie dans le lobe nerveux et la tige.

Cependant le processus de « mise en charge » des cellules hypophysaires continue, ainsi qu'en témoignent dans le lobe antérieur les cellules éosinophiles et les cellules chromophobes de régénération où débute l'accumulation de grains de sécrétion, dans le lobe intermédiaire les cellules chromophobes et faiblement cyanophiles.

L'aspect nettement différent des précédents, que nous avons observé chez le Lapin R20, sacrifié seulement deux jours après la fin de l'excitation sympathique, doit être interprété comme résultant, non pas de l'excitation dont les effets ont de toute évidence disparu peu de temps après la cessation de celle-ci, mais de la section du sympathique. L'hypophyse de ce lapin est assez semblable en effet à celles des Lapins sacrifiés un et deux jours après la double gangliectomie. Quoique nous ayons seulement sectionné le cordon sympathique cervical, laissant le ganglion cervical supérieur en place dans ce cas, l'interruption des fibres sympathiques a produit les mêmes effets immédiats que la gangliectomie. Ceci nous amène à signaler que dans quelques expériences dont nous n'avons pas tenu compte pour ce travail, nous avons relevé les mêmes modifications de certaines glandes, et de la thyroïde en particulier, après la sympathectomie seule ou après la gangliectomie.

En résumé l'excitation faradique unilatérale et de courte durée du cordon sympathique cervical au niveau ou légèrement au-dessus du ganglion cervical supérieur, produit

une vasodilatation du lobe antérieur, avec accentuation très marquée de la chromophilie des lobes antérieur et intermédiaire, et une forte neurocrinie dans le lobe nerveux.

L'excitation bilatérale produit une vasodilatation passagère moins intense et un début d'excrétion dans les capillaires des lobes antérieur et intermédiaire et dans les interstices du lobe nerveux et de la tige.

sè

£ \_ & ù — £ AS ! ï .

= . ° 2 É LE TE à E s Las — = À \_ - LENS 2, a x RE 1 À k su,  
En < + — 2. . L re CEEL EE os Le o FRS = ,

. | à Sun Hub

2 RC.

& sente les is ÿ .

.. ; VS L M7 4 . 7 ... : ... [AU ane

AE 3 LS: R=— . r = n ... = -

## I. — FAITS EXPÉRIMENTAUX

Nous avons pratiqué la gangliectomie cervicale supérieure bilatérale sur un lot d'animaux que nous avons sacrifiés de 6 heures à 70 jours après l'opération, et nous avons obtenu une série d'images histologiques qui se rattachent assez bien les unes aux autres et qui nous permettent de suivre l'évolution du processus. Nous commencerons par la description des modifications que nous avons enregistrées, remettant à plus tard leur interprétation physiologique.

Lapin Z 28 sacrifié six heures après l'opération

On distingue à un faible grossissement une assez forte proportion de cellules chromophiles dont la plupart sont groupées en un noyau assez compact occupant la région postérieure dorsale du lobe antérieur et dépassant un peu vers la région ventrale la limite que constitue généralement à ce noyau la zone de division de l'artère avec son tissu conjonctif ; quelques unes seulement son disséminées au pôle antérieur de la glande.

Au fort grossissement le noyau dorsal chromophile se révèle constitué par des cellules pourpres dont la teinte tire nettement sur le violet, et dont certaines sont même fortement cyanophiles. Le noyau de ces cellules, pycnotique, retient fortement la fuchsine acide et la couleur orange du mélange III de Mallory.

Les cellules chromophiles du pôle antérieur, cyanophiles. ot un noyau pycnotique se colorant fortement en rouge par la fuchsine

## TOO

tandis que le cytoplasma violet foncé semble en voie d'excr<sup>o</sup>t'on: certaines de ces cellules présentent en effet l'aspect d'une queue de comète, le cytoplasma étant déversé au dehors de la cel'u!2 par l'un de ses pôles, tandis que d'autres ne possèdent plus qu'un idiosome au voisinage d'un noyau pycnotique dans une aire cytoplasmique vide, délimitée par les membranes cellulaires qui ont persisté.



On ne trouve dans cette hypophyse que quelques rares cellules éosinophiles et d'ailleurs d'une teinte moins vive que chez les animaux témoins. Elles sont réparties à la périphérie de la glande. Leur noyau de taille normale, est généralement coloré en rose. Les cellules chromophobes, assez nombreuses, occupent tout le reste du lobe antérieur et quelques-unes sont même mélangées aux cellules chromophiles. Elles sont assez grosses, contenant un cytoplasma à rares granulations bleues, et donnent l'impression de cellules gonflées. Certaines paraissent vides de cytoplasma, ne renfermant plus qu'un noyau généralement jaunâtre et un idiosome violet juxtanucléaire. Par contre on voit, dans les mêmes régions, des amas de noyaux clairs de petite taille, pressés les uns contre les autres au sein d'une masse cytoplasmique bleuâtre indivise.

La pars intermedia semble, elle aussi, avoir subi une excrétion massive de colloïde car presque toutes les cellules apparaissent vides de cytoplasma. Seuls subsistent un noyau généralement pycnotique, rouge par la coloration de Mallory, et une traînée mauve qui représente l'idiosome étiré vers le pôle d'excrétion du cytoplasme.

On retrouve d'ailleurs une forte quantité de colloïde dans le lobe nerveux, imprégnant les gaines périvasculaires et constituant des boules interstitielles de taille variable disséminées dans la tige vers l'infundibulum.

Nous pensons que ce stade représente le début d'un virage cyanophile d'ensemble de la glande, qui a déjà excrété la substance colloïde emmagasinée auparavant dans les cellules cyanophiles du lobe antérieur et de la pars intermedia. Il nous semble possible d'interpréter les différentes figures de cellules chromo-

phobes que nous avons observées dans la pars anterior comme des stades d'épuisement puis de régénération de cellules encore mal délimitées. Les cellules de teinte pourpre du noyau dorsal seraient probablement le témoin d'une modification physico-chimique générale, cytoplasmique et nucléaire, transformant des cellules, éosinophiles avant l'intervention opératoire, en cellules cyanophiles.

## **RU**

Lapin W 25 sacrifié un jour après l'opération

On constate dans le lobe antérieur une cyanophilie massive localisée à la zone médiane et antérieure. Les cellules fortement cyanophiles sont petites et pressées les unes contre les autres au centre: certaines possèdent un noyau rouge foncé, ou orangé, ce qui semble indiquer un état anormal, peut-être transitoire des cellules, A la périphérie de cette zone, les cellules, moins tassées, ont une taille normale et un noyau clair. Quelques cellules éosinophiles pâles, plus roses que rouges, sont visibles, groupées à la périphérie du lobe antérieur. Leur nombre est plus faible que dans les hypophyses des témoins. Dans chacune de ces zones, cyanophile et éosinophile, se trouvent intercalées quelques cellules chromophobes. Le reste du territoire du lobe antérieur est peuplé de cellules chromophobes, de cellules sans cytoplasma visible et de cellules mauve pâle, gonflées. +

Les capillaires sont peu dilatés, les plus médians contiennent de la colloïde.

La pars intermedia est presque complètement vidée: elle est formée d'un mélange de cellules à cytoplasma gonflé et de cellules qui semblent vides de cytoplasma ; dans la zone postérieure on voit un placard de fonte holocrine en bordure de la fente.

Le lobe nerveux est riche en colloïde dont on suit, dans la tige, la progression vers le fuber.

Lapin V 24 sacrifié deux jours après l'opération

On constate une assez forte cyanophilie, qui n'est plus cette fois localisée comme précédemment: les cellules cyanophiles sont réparties dans toute la glande et mélangées à un assez grand nombre de cellules chromophobes. Beaucoup d'éléments cyanophiles ont un gros noyau rouge, condensé ou parapycnotique, qui masque souvent la couleur violette du cytoplasma. Les cellules chromophobes ont un gros noyau et relativement peu de cytoplasma; elles ressemblent plutôt à une masse cytoplasmique indivise bourrée de noyaux. Les éosinophiles sont rares et pâles, situées à la périphérie.

Les capillaires sont peu dilatés, et ce n'est qu'au centre de la glande que certains d'entre eux renferment une colloïde bleue, pâle, finement granuleuse et d'apparence toute fraîche.

La pars intermedia est, comme dans l'expérience précédente, en partie vidée, et renferme des kystes à colloïde fraîche.

Le lobe nerveux est riche en colloïde, la tige aussi.

Lapin U 23 sacrifié trois jours après l'opération

La cyanophilie s'atténue tandis que s'installe la chromophobie qui est absolue dans la région ventrale antérieure où l'on avait vu

rt KO

à des stades plus précoces apparaît en premier lieu les cellules cyanophiles. Les cellules éosinophiles ont disparu, mais il subsiste dans la région de pénétration de l'artère un noyau de cellules pourpres assez foncées que nous considérons comme dérivant de ces cellules éosinophiles.

Les capillaires ne sont pas dilatés.

La pars intermedia est en partie vidée.

Le lobe nerveux et la tige sont riches en boules de colloïde interstitielle.

Lapin B 30 sacrifié six jours après l'opération

Le lobe antérieur est très chromophobe dans son ensemble; on rencontre des amas de cellules très fortement cyanophiles, au pôle antérieur surtout, et des cellules pourpres à noyau clair, rassemblées au centre et disséminées dans le reste de la glande. On voit aussi quelques cellules éosinophiles à noyau condensé, se colorant en rouge orangé et présentant une dégénérescence colloïde déjà très avancée. Il y a dans toute la glande, et principalement dans la zone ventrale, une très forte majorité de cellules chromophobes, dont la plupart sont à ranger dans la catégorie des cellules vidées, épuisées, ou dans celle des cellules gonflées. Certains éléments cyanophiles sont d'ailleurs en pleine fonte holocrine ou semblent déverser leur contenu dans un capillaire voisin. Leur noyau est jaune orangé. Les capillaires ne sont pas dilatés sauf dans la zone dorsale voisine de la pars intermedia où ils renferment de la colloïde bleue, assez dense dans certains.

La pars intermedia est vidée; il ne reste que de rares cellules-comètes en phase d'excrétion. Fille renferme de gros kystes à colloïde dense bleu foncé et orangé.

Le lobe nerveux renferme relativement peu de colloïde: les graines périvasculaires sont faiblement imprégnées de granulations, et l'on ne voit que peu de boules, assez petites, de colloïde interstitielle, pâle, dans le lobe nerveux et dans la tige.

Lapin À 20 sacrifié neuf jours après l'opération

La glande est encore assez chromophobe, mais les cellules chromophiles sont toutes légèrement bleutées et mal délimitées. On ne voit pas de cellules éosinophiles vraies, mais des cellules à cytoplasma légèrement roux et à noyau brun orangé représentant vraisemblablement des cellules pourpres à noyau pycnotique. Celles-ci sont réparties dans la région ventrale. Dans la région dorsale, on voit un amas de cellules cyanophiles à noyau pycnotique, jaune orangé, avec chromatine peu visible, dont certaines subissent une fonte holocrine élémentaire en donnant une goutte de colloïde orange vif. On retrouve cette colloïde dans les capillaires dilatés au niveau des régions médianes de la glande et les hématies sont alors

colmatées, Enfin, au pôle antérieur et à la périphérie, on trouve un groupe de cellules cyanophiles foncées dont le noyau clair semble normal.

La pars intermedia, formée de cellules pâles gonflées, de cellules cyanophiles à noyau pycnotique et de cellules paraissant vides de cytoplasma, semble en train d'excréter, comme le fait supposer d'autre part la richesse du lobe nerveux et de la tige en

colloïde, surtout dans les zones qui sont en bordure de la pars intermedia.

On voit d'ailleurs dans le lobe nerveux un certain nombre de noyaux de cellules de la pars intermedia qui sont, sans doute, en pleine dégénérescence. On trouve également de petits placards de fonte holocrine au voisinage de la fente qui contient une colloïde fraîche, bleu pâle et finement granuleuse.

Lapin X 26 sacrifié vingt-huit jours après l'opération

Nous trouvons une hypophyse qui se distingue nettement des précédentes surtout en ce qu'elle renferme un noyau de cellules éosinophiles franchement rouges et à noyau clair dans la zone dorsale du lobe antérieur. On trouve également des cellules cyanophiles foncées à noyau clair, des cellules pourpres et aussi des cellules chromophobes, ou plutôt des masses cytoplasmiques indivises, bleuâtres, contenant une foule de noyaux pressés les uns contre les autres. La pars anterior renferme aussi un certain nombre de cellules vidées.

Dans la pars intermedia presque complètement vidée, subsistent quelques cellules cyanophiles étirées, à noyau brun rouge et vidant leur contenu.

Le lobe nerveux contient un peu de colloïde imprégnant les gaines périvasculaires. La colloïde interstitielle sous forme de boules individualisées est extrêmement rare, et son aspect indique d'ailleurs une formation ancienne. La tige est au contraire bourrée de boulettes de colloïde bleue granuleuse.

Lapin G 34 sacrifié soixante-six jours après l'opération

La glande présente une structure qui rappelle la précédente avec de légères différences toutefois, semblant indiquer une régénération.

Les cellules du lobe antérieur sont en effet beaucoup mieux individualisées : leur forme est plus régulière, arrondie; sans être tassées de manière excessive, elles ne laissent cependant pas de vide entre les fibres conjonctives. Toutes les cellules ont un noyau et un cytoplasma bien délimité. Il existe un gros noyau de cellules éosinophiles situé comme précédemment dans la zone dorsale. La zone ventrale renferme un nombre à peu près égal de cellules chromophobes et de cellules éosinophiles, mélangées, et seulement à la

partie marginale, on trouve un petit nombre de cellules cyanophiles moyennement colorées.

La pars intermedia, qui semble vidée dans certaines régions, contient au contraire dans sa partie postérieure des cellules bien conservées, à cytoplasme bleu pâle finement granuleux, souvent gonflé. Il y a en un point une zone d'infiltration colloïde.

Le lobe nerveux est très clair, ne contenant pas de colloïde interstitielle et seulement quelques rares et fines granulations imprégnant les aignes périvasculaires. La tige aussi est pauvre en colloïde surtout dans sa partie postérieure, les quelques boules visibles sur les préparations étant réparties dans la zone voisine du tuber et du recessus infundibulaire.

Cet aspect est assez semblable à celui que présente l'hypophyse de nos animaux témoins, et il nous semble permis de supposer que la glande, ayant repris une structure normale, va reprendre aussi une activité normale. Les thyroïdes ayant égale-

ment récupéré une structure et une activité normales à cette époque, ainsi que nous le verrons plus loin, nous pensons que ceci est une confirmation de notre manière de voir.

Cependant nous devons mentionner encore deux observations nous interdisant d'affirmer qu'un délai de 70 jours soit toujours suffisant au rétablissement d'une structure et d'une activité normales pour la glande pituitaire de lapins gangliectomisés. I] s'agit de deux animaux, l'un mâle, l'autre femelle, sacrifiés 70 jours après la gangliectomie et dont les hypophyses sont assez semblables l'une et l'autre, ce qui paraît nous autoriser à tenir compte, exceptionnellement, d'un résultat obtenu sur une Lapine, pour notre interprétation.

#### Lapine Q 19 sacrifiée soixante-dix jours après l'opération

On constate une forte vaso-dilatation de la pars anterior dont un certain nombre de sinusoides renferment de la colloïde bleue. Le lobe antérieur est constitué d'un grand nombre de cellules cyanophiles, à noyau souvent pycnotique ou parapycnotique, de cellules pourpres, de quelques rares cellules éosinophiles à cytoplasma vitreux rouge orangé et à noyau clair rosé, et de beaucoup de cellules chromophobes.

La pars intermedia est en partie vidée mais renferme un grand nombre de cellules gonflées ayant souvent un noyau assez clair qui

semble normal, et des kystes à colloïde bleue. Elle renferme également des îlots de cellules cyanophiles, en charge, sécrétant parfois même une goutte de colloïde bleue et formant de nombreux placards de fonte holocrine; leurs noyaux sont presque tous pycnotiques. Le lobe nerveux ne contient presque pas de



colloïde et seulement sous forme de très fines granulations imprégnant les gaines périvasculaires, surtout dans la zone bordant la pars intermedia. Dans la tige on ne voit que quelques boules de colloïde extrêmement pâle. La fente hypophysaire contient de la colloïde bleue.

Lapin C 45 sacrifié également soixante-dix jours après l'opération

Les lobes antérieur et intermédiaire de l'hypophyse de cet animal sont presque semblables à ceux de la glande de l'animal précédent, aussi ne répéterons-nous pas la description. Nous indiquerons seulement les différences suivantes: au niveau du lobe antérieur on ne voit plus du tout de cellules éosinophiles et dans le lobe intermédiaire on ne voit pas de placards de fonte holocrine.

Le lobe nerveux est nettement différent : il contient de nombreuses granulations de colloïde imprégnant assez fortement les gaines périvasculaires et quelques boules de colloïde claire ou foncée surtout dans les zones voisines de la pars intermedia et de la tige. La tige renferme un grand nombre de boules de colloïde interstitielle orientées vers le tuber.

Hi

Ainsi donc se trouvent confirmés par une expérimentation plus ample les résultats qu'avaient obtenu R. COLLIN et L. HENNEQUIN (5) sur des animaux sacrifiés de 5 heures à 7 jours après la gangliectomie, leurs conclusions sont nôtres: « Les résultats de la sympathectomie, tous concordants, peuvent se résumer ainsi: vasodilatation capillaire persistante de tout le complexe neuroglandulaire, disparition rapide des cellules éosinophiles, virage

d'ensemble de la glande vers la cyanophilie, excrétion d'une colloïde abondante dans les vaisseaux, les espaces conjonctifs interstitiels, le lobe nerveux et le recessus infundibuli.

Nous attirons l'attention sur ce point que les effets de la sympathectomie s'étendent à toute la glande et que, par conséquent, la pars intermedia n'échappe pas à l'influence du sympathique ».

Nous les compléterons ainsi: le virage cyanophile est suivi d'un stade chromophobe de l'ensemble de la glande,

stade qui est lui aussi transitoire, la glande reprenant, après des temps variables avec les individus, la structure histologique du Lapin normal.

Les modifications histologiques de la glande pituitaire ne sont donc pas irréversibles, et nous nous demandons avec COLLIN et HENNEQUIN (77) quel est le mécanisme de la restauration de cette glande: « entrée en jeu de microganglions carotidiens (GELLERT) ou parenchymateux (TELLO) ou de fibres appartenant au nerf vertébral ».

Sans vouloir expliquer le phénomène, et sans même en déduire que la glande pituitaire retrouve un fonctionnement normal, nous rapprocherons cependant cette restauration structurale hypophysaire de la restauration de certaines fonctions physiologiques. L. BROUHA 61 a constaté chez des chats et plus encore chez des chiens complètement sympathectomisés la restauration du métabolisme basal, de l'utilisation du sucre, de la pression sanguine, de la thermorégulation et de l'aspect général que présentent les animaux complètement sympathectomisés. Il nous semble en tout cas qu'il faut écarter dans nos expériences l'hypothèse d'une régénération de fibres sympathiques, car nous

n'avons pas pu mettre en évidence de cellules sympathiques dans le tissu cicatriciel prélevé au niveau où se trouvait le ganglion, enlevé huit jours auparavant chez deux animaux. D'ailleurs, nous avons toujours vérifié, par l'examen histologique, que la totalité des ganglions avait été enlevée.

## II. — Essai D'INTERTRÉATION DES MODIFICATIONS DE STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE L'HYPOPHYSE CONSÉCUTIVE A LA GANGLIECTOMIE

De l'examen détaillé de l'ensemble de nos animaux. sacrifiés de 6 heures à 70 jours après la double gangliectomie cervicale supérieure, ressortent quelques faits qui seront pour nous des indications de la marche du processus de la sécrétion hypophysaire dans les conditions de nos expériences.

Tout d'abord nous signalerons que le lobe glandulaire est sans cesse en pleine activité chez le Lapin mâle adulte normal. Son aspect général est bigarré, des cellules aux différents stades sécrétoires étant mélangées dans les différentes régions du lobe antérieur. Cependant certaines zones semblent plus homogènes, renfermant un plus petit

FrG:-5

Glande pituitaire de lapin normal; zone ventrale et médiane du lobe antérieur, peuplée de cellules chromophiles et de cellules chromophobes mélangées Fix.: Bouin; Col.: Mallory; X 260

nombre de variétés cellulaires. Ceci correspond vraisemblablement à une délimitation, tout à fait imparfaite d'ailleurs, en territoires parvenus à des stades de fonctionnement différents. En étudiant plus particulièrement une zone déterminée, que

nous avons choisie ventrale et médiane parce que celle-ci nous est apparue plus propice à l'examen, nous avons réussi à suivre de façon assez satis-

faisante l'activité glandulaire au cours de la période postopératoire.

Nous indiquerons également dès maintenant que nous nous sommes assurés de la validité de nos résultats en tant qu'imputables à la gangliectomie elle-même et non pas au choc opératoire, par la contre-expérience suivante: un

Fic. 6

Glande pituitaire de lapin gangliectomisé des deux côtés  
Même zone que sur la microphotographie précédente Remarquer la rareté des cellules chromophiles Fix.: Bouin; Col.: Maillory; X 260

Lapin mâle adulte a subi une opération en tous points semblable à la double gangliectomie avec cette seule différence que les ganglions ont été laissés en place et que le sympathique n'a pas été sectionné. Dans ces conditions l'hypophyse prélevée 7 heures après l'opération ne nous a montré aucune modification importante de sa structure par

rapport à la normale. Il n'y a eu aucune excrétion de colloïde et on ne relève au niveau des cellules glandulaires que la présence de noyaux pycnotiques où parapycnotiques dans certains éléments pourpres. Cette modification, qui indique vraisemblablement une condensation de la structure nucléaire et peut-être aussi du cytoplasma, doit-être, d'après nous, attribuée aux modifications de circulation produites dans toute la région céphalique

à la suite de l'excitation mécanique du sympathique au cours de sa dissection, à l'anesthésie, ou plus généralement au choc opératoire. Signalons en effet que le sympathique a un rôle capital dans la régulation de la vaso-motricité cérébrale. Les auteurs admettent généralement que la section du sympathique cervical provoque la dilatation des vaisseaux cérébraux tandis que l'excitation du bout central du sympathique provoque la vasoconstriction encéphalique (L. BINET et P. GLEY in *Traité de Physiologie* de ROGER et BINET).

La glande pituitaire réagit immédiatement à la double gangliectomie cervicale supérieure par une excrétion brutale extrêmement rapide de la colloïde, dont l'élaboration était achevée, ou presque, au moment de l'opération, et qui se trouvait emmagasinée dans les cellules cyanophiles de la pars anterior, celles-ci étant surtout réparties dans la zone ventrale. On voit en effet au bout de 6 heures un grand nombre de cellules vides, tant dans la pars intermedia que dans la pars anterior, et des cellules cyanophiles fortement colorées en violet ou même en bleu franc, à noyau souvent pycnotique ou parapycnotique, se vidant par un pôle, et rappelant l'aspect d'une queue de comète.

On retrouve cette colloïde dans les capillaires sinusoides du lobe antérieur, dans le lobe nerveux et dans la tige qui en sont littéralement inondés. Par cette voie la colloïde interstitielle et endovasculaire peut gagner le tubercule cendré où l'on en retrouve des boules au niveau de certains noyaux cellulaires. Mais une partie de la colloïde excrétée est aussi déversée dans la circulation générale par les vei-

nules et les veines reliant les capillaires sinusoides aux sinus péri- et sous-hypophysaire. L'excrétion de colloïde se poursuit

ensuite, mais à un rythme sensiblement plus lent, jusque vers le troisième jour après l'opération. Nous avons en effet pu suivre au cours des trois premiers jours l'évolution de cellules éosinophiles vers une cyanophilie intense, et relever des images fort nettes de sécrétion, mérocrine en général, et quelquefois aussi holocrine. On assiste en même temps à un processus de régénération des cellules épuisées à la suite de Pexcrétion de leur contenu cytoplasmique et granuleux: le nombre de cellules vides de cytoplasma, ne renfermant qu'un noyau et quelquefois un idiosome, diminue en effet tandis qu'apparaissent en nombre de plus en plus grand des cellules petites, à cytoplasma finement granuleux, très légèrement teinté de bleu et non limité par une membrane Ces cellules, qu'il serait plus juste de considérer comme des amas de noyaux au sein d'une masse cytoplasmique indivise, se transforment par la suite et s'individualisent en cellules principales, chromophobes, gonflées par absorption d'eau. Ces cellules et leurs formes de transition avec les cellules épuisées constituent presque à elles seules la région médioventrale du lobe antérieur au troisième jour, époque à laquelle l'excrétion est déjà fortement ralentie. L'évolution des cellules chromophiles ne se fait plus en effet que très progressivement :elles sont rares et éparses au milieu de cellules vides et de cellules chromophobes principales au début de leur régénération. À cause de la lenteur des processus de maturation des cellules et de sécrétion colloïde, on ne constate jamais de chromophobie absolue du lobe antérieur tout entier. Nous avons en effet signalé que l'hynonhyse du Lapin contient à l'état normal des cellules à différents stades, et ceci nous a même permis d'apporter une preuve de plus de lunicité des cellules hypophysaire (voir p. ). Les cellules chromophobes représentent, au contraire, celles qui, arrivées à leur phase terminale ou subtermi-

nale au moment de l'opération, ont, sous cette impulsion, libéré leur contenu dans les sinusoïdes et les espaces lacunaires.

## LT

La régénération des cellules épuisées se fait ensuite lentement, tandis que se poursuit l'évolution des cellules chromophobes vers la chromophilie. Ceci amène, vers le 6<sup>o</sup> jour, l'envahissement progressif des zones transitoirement chromophobes et de la zone ventrale en particulier, par des cellules éosinophiles plus ou moins foncées, provenant de cellules principales au moment de l'opération et par des cellules « pourpres » intermédiaires dans la transformation cyanophile. Les cellules violettes, assez rares à ce stade deviennent plus nombreuses au cours des jours suivants. C'est ainsi qu'au 9<sup>o</sup> jour la glande, peuplée de toutes les catégories de cellules pourpres et cyanophiles, montre déjà de nouveau des figures d'excrétion de colloïde à partir de cellules cyanophiles. Les capillaires, assez dilatés dans le lobe glandulaire, contiennent d'ailleurs une assez grande quantité de colloïde de même que la tige. Mais il nous semble intéressant de signaler que les boules de colloïde n'y sont abondantes que jusqu'au niveau du hile, et que l'on en voit un grand nombre se déverser dans la cavité prolongeant à l'intérieur de la tige le recessus infundibuli. La pars intermedia, elle aussi, semble traverser une période de régénération, assez avancée déjà pour lui permettre de fonctionner de nouveau très activement.

La régénération des cellules glandulaires aboutit ainsi à la formation dans la pars anterior de cellules principales capables d'évoluer ultérieurement, et à la formation dans la pars intermedia de cellules capables de se recharger presque immédiatement. Il est à noter d'ailleurs que l'absence du stade éosinophile dans les

cellules du lobe intermédiaire rend compte de leur évolution plus rapide.

Vers le 14<sup>o</sup> jour les modifications des cellules sous l'influence de la gangliectomie touchent à leur fin. Les cellules vides sont rares. Les cellules chromophiles, peu nombreuses, sont pour la plupart plus ou moins intensément cyanophiles. Les cellules principales bien constituées sont nombreuses. La pars intermedia est vidée et le lobe nerveux ne renferme plus de colloïde, celle-ci ayant déjà émigré dans la tige. Les capillaires du lobe antérieur sont dilatés, mais

M ee

ne contiennent que peu de colloïde, étant donnée sa faible production à ce moment.

Nous voyons ensuite l'apparition transitoire vers le 28<sup>o</sup> jour de cellules éosinophiles, pâles et foncées, marquant le début d'un nouveau cycle sécrétoire. Le rétablissement de la structure normale de l'hypophyse semble achevé au bout de 70 jours environ. À cette date en effet, l'aspect microscopique de la glande est en tous points comparable à celui que présente l'hypophyse du Lapin normal.

Nous avons essayé de représenter d'une façon plus complète les effets de la gangliectomie sur la structure histologique du lobe antérieur de l'hypophyse en groupant sur un même tableau les aspects successifs qu'elle revêt aux différentes étapes post-opératoires.

Ce tableau a été construit en représentant sur des lignes horizontales les différentes variétés cellulaires que l'on rencontre



dans des glandes. dont la provenance est indiquée pour chacune dans la colonne verticale de gauche avec le temps écoulé depuis l'opération. Afin de mettre en évidence l'évolution dans le temps de chaque catégorie de cellules, nous avons indiqué dans les colonnes verticales les différentes phases qu'elles traversent successivement, au lieu de les aligner simplement par catégorie, ce qui permet en lisant le tableau de haut en bas, de voir ce que devient chacune des cellules figurées sur la première ligne. Les trois premières lignes schématisent la structure normale de l'hyponhyse et le nombre des éléments qui y sont représentés indique grossièrement leur importance numérique relative: 1 pour les cellules vidées (v); 2 pour les cellules principales (p), pour les cellules éosinophiles (E), pour les cellules cyanophiles (C), et pour les cellules gonflées (g); 3 pour les cellules pourpres (P), ce qui rend compte approximativement du grand nombre de cellules pourpres et du petit nombre de cellules vidées. On remarque ainsi que dans les conditions normales il y a davantage

Tableau indiquant schématiquement l'évolution des diverses catégories

de cellules glandulaires à la suite de la double gangliectomie cervicale supérieure

Evolution | normale |

Opération

**ES**

As 70)

pO pO Er re re

Explication dans le texte

pr@ r6@c®

DC

@ © ee O©

de cellules chromophiles que de cellules chromophobes, environ 8 pour 5. La variation de cette proportion, qui est l'un des caractères les plus significatifs de l'état d'activité de la glande apparaît très nettement sur ce tableau au cours de la période post-opératoire.

Dans les conditions physiologiques normales, l'évolution se fait assez régulièrement et progressivement de p à g en passant successivement par les stades E P C 7, et en retournant au stade p après le stage g de sorte que le cycle d'évolution est fermé, grâce à la régénération des éléments après excrétion de leur contenu La progression régulière du processus d'évolution rend compte de la constance de la structure de la glande dans les conditions normales.

C'est ce que nous avons représenté sur les trois premières lignes, en indiquant un décalage entre les divers éléments d'une même catégorie, une fraction seulement de ceux-ci — celle qui est le plus avancée dans son évolution — passant dans la catégorie suivante en un temps, que dans l'ignorance où nous sommes de la vitesse du cycle à l'état normal, nous avons volontairement omis de faire figurer. Le trait horizontal indiquant le moment de l'opération, on voit au-dessous l'évolution de l'ensemble de la

glande au cours de la période post-opératoire. déduite de l'évolution de chacun de ses éléments constitutifs.

Le fait le plus saillant est la transformation massive de tous les éléments chromophiles dans les six heures qui suivent l'opération, et l'excrétion brutale de colloïde: les cellules cyanophiles se vident, les cellules pourpres deviennent cyanophiles, les cellules éosinophiles deviennent pourpres. Les éléments chromophobes subissent eux aussi une transformation, mais moins rapide: certains éléments principaux se transforment en éosinophiles et certaines cellules gonflées reprennent les caractères des cellules principales, tandis que les cellules vides ne se régénèrent pas pour l'instant. En somme il y a, au cours de cette période, une accélération de la maturation des éléments, sans modification de la vitesse de régénération. Pendant les deux jours suivants, les processus d'évolution, ralentis par rapport aux

premières heures se font cependant assez régulièrement, alors que plus tardivement, du 3<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour environ, ils se font avec une extrême lenteur, particulièrement ceux de régénération. Ainsi on voit sur le schéma que certains des éléments qui sont devenus cyanophiles au 2<sup>e</sup> jour vont rester tels pendant plusieurs jours n'excrétant leur contenu qu'après le 9<sup>e</sup> jour. et que c'est seulement à ce moment que certaines des cellules cyanophiles, vidées immédiatement après l'opération, vont redevenir aptes à subir un nouveau cycle en se transformant en cellules principales. Ceci traduit assez bien, nous semble-t-il le ralentissement de l'activité hypophysaire indiqué par la chromophobie persistante de la glande que l'on observe du troisième au neuvième jour après la suppression de l'innervation sympathique. Les cellules, épuisées par une excrétion brutale et rapide et ne recevant pas de stimula-

tion sympathique, restent vides. Dans les cellules chromonhobes comme dans les cellules devenues éosinophiles après l'opération la sécrétion est considérablement ralentie en l'absence de l'innervation sympathique et l'excrétion ne peut se produire. Elle ne se produit que vers le vingt-sixième jour, cependant que, déjà, la régénération des cellules donne lieu à une nouvelle éosinophilie légère des cellules principales. La chromophobie diminue, et les processus de régénération se poursuivant, la glande reprend peu à peu un aspect normal. Celui-ci semble complètement rétabli au bout de 70 jours, le cycle ralenti s'étant finalement achevé, et les différentes cellules, dont les rapports numériques sont restaurés, semblent devoir reprendre une évolution d'ensemble continue, comme avant l'opération. Nous ne savons pas si la vitesse est la même et nous n'avons pas de moyen de l'évaluer. Les modifications que nous avons relevées dans la structure de l'hypophyse n'ont pu être décelées que grâce à un décalage des différentes phases de l'évolution de certains processus, celui de régénération et celui de mise en charge, ralentis ou même arrêtés complètement tandis que celui d'excrétion continue, avec une vitesse

peut-être inférieure à la vitesse normale, mais cependant plus grande que celle des deux premiers.

Sans pouvoir dire si après 70 jours le fonctionnement de la glande pituitaire redevient absolument normal, il est permis cependant de supposer qu'il atteint un nouvel équilibre puisque les différents éléments semblent évoluer harmonieusement, ainsi que l'indique la structure de la glande qui paraît normale.

Nous ne nous dissimulons pas qu'un schéma tel que celui auquel nous sommes arrivé n'est qu'une approximation sans doute encore éloignée de la réalité, mais il permet de synthétiser nos ré-

sultats de façon assez frappante et de les expliquer dans une certaine mesure.

## SECTION' TI

Réaction de différents tissus et organes à l'expérimentation sur le ganglion cervical supérieur

Ayant observé des modifications histologiques marquées au niveau de l'hypophyse, il nous a semblé logique d'examiner les autres glandes endocrines dont le fonctionnement est lié à celui de la glande pituitaire, et un certain nombre d'autres organes et tissus.

Nous avons étudié systématiquement les glandes thyroïdes de tous nos animaux ayant subi l'excitation électrique du ganglion cervical supérieur et celles de nos animaux ayant subi l'ablation du ganglion cervical supérieur. Nous avons aussi examiné chez ces derniers animaux le thymus, la rate, les follicules clos de l'appendice iléo-cæcal ainsi que la formule leucocytaire sanguine, et le pancréas, les surrénales et les gonades.

— = 4 + : = . F À = DS = LE E nn nl | = x 5 à ss RE l Ce x < . 3  
SM = ù ee = F" ñ Tia ; 1. RS . £ hs Mr. Ji. \ . D Léres L << - :

= .) RO OIL EE ATUR « = : k "1 k L | ... re AP LES . USE

D Snofé 4 5 = MC : el été us ro : |

D Lt DR © de Three

## STRUCTURE DE LA THYROÏDE DU LAPIN NORMAL

Chez le Lapin comme chez les autres Mammifères, la glande thyroïde est essentiellement constituée d'un stroma conjonctivo-vasculaire et d'éléments glandulaires épithéliaux, disposés pour la plupart en vésicules et pour quelques-uns seulement en amas interstitiels. Quelle que soit l'orientation des coupes, on voit toujours sur celles-ci des formations irrégulières, ovalaires ou arrondies, constituées par une seule assise de cellules limitant une cavité centrale occupée par une masse hyaline, et des amas de cellules épithéliales disposées sans ordre apparent dans l'intervalle de ces formations. Les premières représentent les surfaces de section des follicules thyroïdiens qui, ainsi que SCHIFF l'a montré par des méthodes de reconstruction plastique, sont développés dans tous les plans. Les seconds représentent soit aussi des follicules intéressés tangentiellement par la coupe, soit des îlots interstitiels dénommés par les auteurs classiques amas résiduels ou cordons de Wülfler.

Mais nous n'utiliserons pas ces expressions, car il nous est apparu que les auteurs récents ne sont pas d'accord sur le rôle de ces formations: certains admettent qu'e'elles représentent des îlots d'éléments jeunes, presque embryonnaires et non encore organisés en follicules ; d'autres, avec Tuomas 247) considèrent l'apparition de ces mêmes formations qu'ils appellent « microfollicules satellites » comme résultant de la fragmentation des « macrofollicules » au cours de la résorption colloïde.

Les modifications qui sont susceptibles de se produire dans la structure de la glande au cours de divers états physiologiques jus-

qu'à présent étudiés, portent principalement sur la taille des vésicules et sur la hauteur de l'épithélium qui les borde. Traduisant des variations du fonctionnement sécrétoire de la glande, elles ont servi de base à l'établissement de tests histologiques, que nous examinerons plus loin, de l'activité thyroïdienne.

Chez le Lapin normal, mâle et adulte, les vésicules sont généralement de taille moyenne ou petite et renferment une masse homogène représentant le produit de sécrétion des cellules glandulaires, ou colloïde thyroïdienne. Cette colloïde se colore par le procédé de Mallory en bleu ou en jaune orangé, suivant son degré de fluidité. Elle est souvent cernée par une multitude de petites vacuoles sphériques, communément appelées vésicules de résorption. Cependant dans les petits follicules la colloïde occupe la plupart du temps toute la cavité sans interposition de vacuoles, et dans les grands follicules elle est parfois dense et légèrement rétractée laissant un espace vide entre elle et l'épithélium. Celui-ci présente une épaisseur légèrement variable suivant les follicules et généralement en raison inverse de leur taille.

C'est cette structure que nous avons observée chez nos animaux témoins avec quelques différences individuelles : chez deux lapins la glande présentait un aspect assez homogène, les follicules étant tous très petits à épithélium haut et contenant de la colloïde fluide, bleu foncé, entourée

ri ce

de vésicules de résorption, ou plus dense, jaune ou rouge et sans vacuole, emplissant complètement ceux des follicules qui sont situés au centre de la glande. Quatre autres animaux avaient des glandes plus hétérogènes, les follicules

Glande thyroïde de lapin normal. Explication dans le texte  
Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 70 (Microphot. P.  
FLORENTIN)

présentant des tailles variables: les uns, à épithélium haut, renfermaient de la colloïde bleue, les autres plus grands, à épithélium légèrement moins haut, renfermaient soit de la colloïde bleue ou jaune avec vacuoles de résorption, soit quelquefois de la colloïde rouge, plus dense et rétractée.

## TE =NTESTS MISTOLOGIQUES DE L'ACTIVITÉ THYROÏDIENNE

Les travaux d'un grand nombre d'auteurs, L. LOEE, M. ARON, R. Courrier et P. FLORENTIN, en particulier, ont montré certains rapports entre la structure histologique de la thyroïde et son activité sécrétoire. Ils ont notamment mis en évidence ce fait, qui pouvait sembler paradoxal, qu'une glande riche en produit de sécrétion inclus dans ses follicules est une glande au repos fonctionnel et qu'une glande ne contenant que peu de colloïde intra-folliculaire est au contraire en pleine activité. Ceci peut s'expliquer aisément si l'on remarque que précisément la cavité folliculaire, représente, non pas une voie d'excrétion du produit sécrété, mais en quelque sorte une voie de garage: le produit élaboré par la glande, au lieu d'être déversé dans la circulation générale au fur et à mesure de sa sécrétion, est, dans certaines conditions et sous l'influence de facteurs encore mal définis, (S. FRANCK (14115) suggère l'action d'une seconde hormone hypophysaire thyrotrope), emmagasiné dans le follicule sous forme de colloïde vraisemblablement inactive puisqu'elle n'est pas dans la circulation. Après un temps plus ou moins long, ou dans cer-



taines conditions, cette substance est susceptible d'être reprise par la circulation.

Pour ces auteurs les tests de l'activité thyroïdienne reposent, ainsi que l'écrit FLORENTIN (01). sur le principe que « chez une espèce donnée la taille des vésicules est inversement proportionnelle à l'activité sécrétoire ». On peut les résumer ainsi: des vésicules petites ou moyennes, renfermant une colloïde peu abondante, assez fluide, auréolée de vacuoles et bordées par un épithélium haut indiquent un état d'activité fonctionnelle de la glande. Au contraire, de grandes vésicules à colloïde abondante, dense, sans vacuole, et limitées par un épithélium aplati sont l'indice d'un état de repos d'autant plus accentué que l'épithélium est plus mince et que la colloïde est plus dense. Lorsqu'une glande composée surtout de grandes vésicules à

colloïde dense présente un certain nombre de petites vésicules ou d'ilots interstitiels, ceux-ci peuvent être interprétés comme le signe d'une reprise d'activité de la glande.

Plus récemment, dans un travail consacré à l'histophysiologie de la glande thyroïde, K. THOMAS (247) à étudié un important matériel thyroïdien, humain pour la plus grosse part et bien sérié quant à son origine. Insistant sur le fait, qui ne semble pas avoir suffisamment retenu l'attention des chercheurs jusqu'alors, de la double fonction sécrétoire et excrétoire de l'épithélium thyroïdien, il cherche à établir des caractères morphologiques permettant de distinguer les deux phénomènes d'accumulation et de résorption de la colloïde. Ses études l'amènent à énoncer les principes suivants:

« Il existe quatre types d'épithélium thyroïdien.

Ces quatre types ont des fonctions différentes... » et à donner les caractéristiques suivantes de ces quatre types.

« L'épithélium cubique bas à noyaux rapprochés: expression d'une sécrétion lente de colloïde; l'épithélium à gros noyaux et à large implantation vasculaire: sécréteur rapide de colloïde; l'épithélium cylindrique palissadique: chargé de la résorption de la colloïde et de l'excrétion de l'hormone ; enfin l'épithélium endothélioïde : correspondant à un ralentissement considérable de la fonction sécrétrice ».

Cette façon d'envisager l'activité thyroïdienne, qui nous paraît plus proche de la réalité, doit conduire à préciser dans une certaine mesure les tests du fonctionnement de cette glande et plus particulièrement les expressions employées pour le définir. C'est en cela qu'elle nous a rendu les plus grands services.

Cependant, le procédé d'étude de F. Tomas nous a semblé trop délicat à utiliser, de par son extrême finesse, pour notre travail: nous n'avons pas toujours réussi à déterminer avec certitude sur nos préparations le type auquel appartenait l'épithélium examiné. De plus nous avons pu nous rendre compte, sur l'ensemble de nos préparations, que le résultat global de l'appréciation de l'acti-

tivité thyroïdienne basée sur les tests de THOMAS était, dans tous les cas, assez voisin de celui obtenu par les tests plus grossiers que nous avons toujours utilisés. Ces tests, que nous indiquerons brièvement, sont suffisants pour notre étude qui porte sur des glandes généralement caractéristiques et très différentes, dès le premier abord, des glandes considérées comme normales. Ils tiennent compte surtout de l'aspect de l'épithélium, qui est

toujours le signe histologique essentiel dans l'interprétation de l'activité actuelle de la glande, et de l'apparence de la colloïde.

Nous envisageons les grandes vésicules de forme arrondie, remplies d'une colloïde très dense et bordées par un épithélium aplati, comme l'indice d'un ralentissement considérable ou d'un arrêt de l'excrétion de la glande: la colloïde inerte, souvent rétractée au cours de la fixation, est immobilisée dans la glande dont l'action sur l'organisme est ainsi vraisemblablement abolie. Il ne semble pas qu'il y ait dans ce cas de sécrétion actuelle, car on admet généralement que les produits de sécrétion sont très hydratés. Il n'y a pas de trace de colloïde hydratée dans de tels follicules où l'on ne trouve que de la colloïde ancienne. On peut dire lorsque les vésicules sont très grandes et l'épithélium très plat que la glande, au repos excrétoire, est devenue incapable de sécréter davantage.

Les vésicules de grande taille, mais de forme irrégulière, à épithélium haut sont interprétées par nous suivant le test de THOMAS, comme étant au stade d'excrétion: la colloïde beaucoup moins dense est en voie de résorption et elle est généralement cernée de petites vacuoles ou vésicules de résorption. Dans certains cas on remarque dans la colloïde deux zones présentant des affinités tinctoriales différentes: une zone centrale qui prend par le procédé de Mallory une teinte jaune orangée, peu hydratée, déjà ancienne et inerte, et une zone périphérique se colorant en bleu constituée de colloïde fluide, plus hydratée, soit de formation récente, soit en voie de réhydratation avant l'excrétion, mais pouvant en tout cas être immédiatement mise en circulation.

Les vésicules petites et moyennes, qui possèdent toujours un épithélium de hauteur moyenne et renferment de la colloïde gé-

néralement fluide et hydratée, plus ou moins abondante et plus ou moins vacuolisée, sont le signe d'une activité certaine de la glande. Il nous paraît difficile de dire si la glande secrète ou si elle excrète; il nous semble plus probable qu'elle se trouve dans un état où sécrétion et excrétion se faisant, soit au niveau des mêmes cellules, ainsi que certains auteurs le croient possible, soit au niveau de différentes sortes de cellules, s'équilibrent réciproquement. Ce balancement de la sécrétion et de l'excrétion, faisant de la thyroïde une glande véritablement active, nous semble aussi réalisé au niveau des îlots interstitiels, dont un certain nombre résulte vraisemblablement de la fragmentation des grandes vésicules au cours de la phase d'excrétion massive de la colloïde.

Ces tests pour grossiers qu'ils puissent paraître seront le plus couramment employés au cours de ce travail où nous aurons principalement à apprécier des états d'activité à la fois sécrétrice et excrétrice, et des états de forte prédominance de l'une ou de l'autre de ces activités.

F. Tomas @47) écrit: « On peut se demander si les deux phases excrétrices et sécrétrices..., ne sont pas maintenues en équilibre dans les circonstances normales par l'action antagoniste entre les systèmes vague et symnathique (le sympathique tenant l'excrétion sous son contrôle) ». Nous montrerons plus loin que nos résultats expérimentaux semblent répondre par l'affirmative à cette question.

Sur la base des tests que nous venons d'énoncer, on peut interpréter de la façon suivante les images thyroïdiennes relevées chez les 6 lapins témoins dont les descriptions ont été données plus haut: activité excrétrice relativement grande chez les deux

premiers animaux, et sensiblement plus faible chez les quatre derniers, de telles fluctuations

dans l'équilibre des fonctions de sécrétion et d'excrétion devant se produire à l'état normal chez le Lapin.

Indiquons tout de suite que les variations individuelles de structure que nous avons signalées plus haut correspondant aux variations de fonctionnement de la thyroïde, qui excrète parfois son contenu par à-coups, et que l'on rencontre fréquemment chez les lapins normaux, sont extrêmement petites et insignifiantes par rapport à celles que nous avons relevées au niveau des thyroïdes des animaux gangliectomisés. Nous pourrions donc tenir compte de ces dernières qui ont une signification certaine.

### III. — ASPECT HISTOLOGIQUE DE LA THYROÏDE DU LAPIN APRÈS L'EXCITATION ÉLECTRIQUE DU GANGLION SYMPATHIQUE CERVICAL SUPÉRIEUR

DoBrzANTECKI et ARON (87) ont pratiqué l'excitation faradique unilatérale du sympathique cervical chez le Lapin et n'ont pas observé de différences de structure entre les deux glandes thyroïdes de l'animal prélevées de 1 heure à 24 heures après l'opération. Ils en concluent que: « le sympathique cervical entre le ganglion cervical supérieur et le ganglion étoilé ne contient pas de fibres dont l'excitation électrique agisse sur l'activité du corps thyroïde ».

Nos expériences d'excitation électrique du ganglion cervical supérieur nous ont donné des résultats comparables à ceux des auteurs précédents. Sur des animaux sacrifiés aussitôt après des excitations unilatérales de courte durée (30 minutes), pratiquées suivant la technique que nous avons déjà indiquée, nous n'avons

pas constaté de modifications importantes du lobe thyroïdien correspondant au côté excité par rapport à celui du côté non excité, prélevé avant l'expérience ou laissé en place. Après une excitation bilatérale effectuée pendant 30 minutes sur un animal, nous n'avons pas non plus trouvé de différences structurales de la thyroïde en place pendant l'expérience par rapport à celle prélevée juste avant.

Les glandes présentent après l'excitation comme à l'état normal des vésicules petites ou moyennes, bordées d'un épithélium assez élevé, qui renferment de la colloïde fluide ou assez dense, se colorant en bleu ou en rouge par la méthode de Mailory.

Cependant, dans des expériences d'excitation prolongée (1 heure) et bilatérale, il nous a semblé que celle-ci avait déclenché, indirectement et probablement par l'intermédiaire de l'hypophyse ainsi que nous le verrons plus loin, la sécrétion de colloïde dans quelques vésicules. Chez l'animal sacrifié aussitôt après la cessation de l'excitation, on voit dans certaines zones de la thyroïde des cellules glandulaires paraissant vides de cytoplasma où seul subsiste le nouveau pycnotique, et bordant des follicules petits remplis d'une colloïde dense sans vacuole de résorption. Chez l'animal sacrifié 48 heures après, on ne rencontre plus qu'un petit nombre de cellules présentant l'aspect épuisé que nous venons de décrire: les follicules sont plus grands et la colloïde qu'ils contiennent renferme un grand nombre de vésicules de résorption. Mais il est juste de souligner le fait que le sympathique ayant été sectionné avant l'excitation, l'effet de cette dernière, transitoire s'il existe, est anéanti pour faire place à celui de la sympathectomie. Ceci permet de penser à la possibilité de rétablissement d'un équilibre entre les processus d'excrétion et de sé-

crétion aboutissant à un état voisin de l'activité normale. On rencontre d'ailleurs à ce moment un nombre relativement important d'îlots interstitiels qui témoignent du fonctionnement actif de la glande.

La question du déterminisme des modifications de l'activité thyroïdienne après une excitation bilatérale prolongée du sympathique cervical s'est posée, étant donnés les résultats négatifs de l'excitation unilatérale de courte durée, semblant indiquer, ainsi qu'ARON le signale aussi, qu'il n'y a pas de filets excito-sécrétoires de la thyroïde se détachant du sympathique au niveau du ganglion cervical supérieur. Il en est de même du déterminisme des modifications qui surviennent après la gangliectomie et dont nous

parlerons plus loin. Chez la plupart des animaux, les auteurs, LARUELLE (177) en particulier, ont décrit des filets sécrétoires issus du ganglion cervical supérieur et se rendant à la thyroïde. CouLOUMA, cependant, qui a pratiqué de nombreuses dissections du sympathique cervical chez le Lapin, affirme que la thyroïde ne reçoit de filets que des ganglions étoilé et inférieur, et qu'elle n'en reçoit aucun du ganglion cervical supérieur (communication personnelle).

Nous avons entrepris deux séries d'expériences en vue d'élucider la question de l'innervation directe de la thyroïde par le ganglion cervical supérieur.

Dans la première, nous avons pratiqué la gangliectomie unilatérale chez deux Lapins dont nous avons comparé histologiquement les deux thyroïdes, prélevées 48 heures après l'énervation dans un cas et 8 jours après dans l'autre. Dans le premier cas, les

deux lobes thyroïdiens, que n'unissait aucun isthme visible, présentaient après 48 heures la même structure histologique, image d'activité moyenne normale pour le Lapin. Dans les deux lobes, on rencontrait quelques vésicules à colloïde assez grosses, avec des vacuoles de résorption. Chez le deuxième Lapin, sacrifié huit jours après, on ne constatait pas non plus de différence notable d'activité entre les deux lobes thyroïdiens. Indiquons d'ailleurs que la glande ne présentait pas l'aspect du repos fonctionnel que l'on retrouve toujours après ce laps de temps chez les lapins ayant subi la double gangliectomie ainsi que nous le verrons plus loin.

Dans la seconde série d'expériences, nous avons, chez deux lapins adultes, extirpé le lobe thyroïdien droit et nous avons, 7 jours après chez l'un, 9 jours après chez l'autre, prélevé les deux ganglions cervicaux supérieurs. droit et gauche, afin de les examiner au point de vue de l'intégrité des neurones.

Cette méthode d'amputation, appliquée par Pins (95) à l'étude de l'innervation centrale des glandes endocrines, permet de voir des lésions, nettement décelables par les méthodes histologiques, au niveau des cellules nerveuses

dont les axones ont été sectionnés. Au bout de ce laps de temps, plus que suffisant pour permettre la dégénérescence du neurone tout entier, nous n'avons constaté aucune lésion de cellule nerveuse dans le ganglion droit, toujours exactement semblable au ganglion gauche.

Nous basant sur ces deux séries d'expériences nous pouvons affirmer que chez le Lapin le ganglion sympathique cervical supérieur n'innerve pas la glande thyroïde, et que les modifications



enregistrées au niveau de cette glande au cours de notre expérimentation relèvent d'une autre cause que l'excitation ou la suppression de filets nerveux thyroïdiens excito-sécrétoires (le mot sécrétoire étant pris ici dans un sens large).

Le travaux innombrables et dont nous citerons quelquesuns seulement dus à Evans et ses collaborateurs, ARON (45, 68), Houssay et ses collaborateurs (55, 156, 157, 158, 159) GrE- DOSz (31): découle la notion de corrélations hypophysothyroïdiennes aujourd'hui classique: c'est par l'intermédiaire d'un principe thyroïdrotrope sécrété par la glande pituitaire que cette dernière stimule l'activité thyroïdienne.

Etant données les modifications structurales que nous avons relevées au niveau de l'hypophyse, indiquant une modification de son activité à la suite de l'expérimentation sur le ganglion cervical supérieur, centre nerveux effecteur de cette glande, on peut penser que la réaction thyroïdienne est secondaire, provoquée par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Dans le cas d'excitation courte et unilatérale, la glande pituitaire ne serait pas suffisamment modifiée pour influencer la thyroïde par voie hormonale; dans le cas d'excitation longue et bilatérale au contraire, l'hypophyse est stimulée de façon assez intense pour stimuler à son tour la thyroïde. Celle-ci peut en effet réagir dans un délai relativement bref, de l'ordre de l'heure ainsi que l'ont montré FLOREN- TIN et WATRIN (communication verbale) à des injections d'extrait préhypophysaire thyroïdrotrope.

#### IV. — ASPECT HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE THYROÏDE DU LAPIN APRÈS DOUBLE GANGLIECTOMIE CERVICALE SUPÉRIEURE

Nous avons observé d'une façon constante sur une série d'animaux gangliectomisés des modifications de la structure histologique de la glande thyroïde. 1

On peut diviser la période post-opératoire en trois phases en se basant sur l'interprétation histologique de l'activité thyroïdienne. 2

Dans une première phase qui débute dans les premières heures après l'opération, et qui dure jusqu'au troisième jour environ, on ne constate pas de modifications notables de la glande. Tout au plus avons-nous pu observer, dans les cas où un fragment thyroïdien avait été prélevé avant l'opération, que les vésicules étaient généralement plus petites et limitées par un épithélium plus haut. La colloïde semblait légèrement plus fluide et se colorait plus faiblement en bleu au Mallory, et que les vacuoles de résorption paraissaient plus nombreuses.

Dans une seconde phase, qui s'étend du 4<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour environ, apparaissent, au contraire, des modifications d'un autre ordre qui s'installent progressivement et s'accroissent jusqu'à la fin de cette période: elles consistent principalement en un élargissement notable des follicules thyroïdiens dont l'épithélium diminue simultanément de hauteur. En même temps on assiste à une densification importante de la colloïde qui se rétracte au centre du follicule tandis que disparaissent les vésicules de résorption. C'est ainsi que vers le 6<sup>e</sup> jour environ la glande présente un aspect assez hétérogène: un certain nombre de follicules sont agrandis, limités par un épithélium prismatique, et contenant une colloïde rouge orangé ou bleu plus foncé que dans les conditions normales, les vésicules de résorption sont aussi moins nombreuses. Mais il subsiste un certain nombre de follicules de petite

taille présentant encore l'aspect normal. Plus tardivement, vers le 10<sup>e</sup> jour, ces follicules normaux disparaissent, alors que le nombre des follicules agrandis augmente et que leurs dimensions s'accroissent.

À ce stade, l'épithélium folliculaire est en voie d'aplatissement indubitable dans la presque totalité de la glande. La colloïde, très dense et rétractée, se colore en rouge vif; les îlots interstitiels sont rares. La glande prend un aspect fibreux dû à la plus grande netteté, sinon à l'épaississe-

Fic. 8

Glande thyroïde de lapin 10 jours après la double gangliectomie  
Explication dans le texte Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-é'-throsine; X 70 (Microphot. P. FLORENTIN)

ment, des fibres collagènes de soutien. L'aplatissement progressif de l'épithélium semble avoir atteint son maximum au bout de 18 à 21 jours alors que les follicules ont pris des proportions énormes, surtout au centre de la glande. La colloïde très dense, rouge foncé, est cassante; elle est fortement rétractée au milieu du follicule, laissant un

grand intervalle entre elle et la bordure épithéliale, dont les cellules fortement aplaties et à noyau déformé font penser plutôt à un endothélium. La charpente conjonctive apparaît à ce stade avec beaucoup plus de netteté, donnant à la glande un aspect fibreux ou scléreux.

Fic. 9

Glande thyroïde de lapin 21 jours après la double gangliectomie  
Expl'ca'ion dans le texte Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-

(Microphot. P. FLORENTIN)

Passé cette date, il semble que dans une troisième phase les modifications s'atténuent peu à peu: les dimensions des follicules ne diminuent que fort peu tout d'abord, mais l'épithélium reprend une certaine hauteur et les noyaux retrouvent leur forme sphérique et leur taille normale; la colloïde prend une couleur jaune marbrée de bleu et s'en-

toure d'un liseré bleu extrêmement mince: ceci et le gonflement des cellules sont l'indice d'un début de réhydratation, l'absorption d'eau devant vraisemblablement s'opérer à partir du sang circulant dans les capillaires. Cependant la colloïde est encore rétractée dans certaines grosses vésicules alors que dans d'autres on la voit s'entourer de nombreuses vacuoles de résorption. Les grosses vésicules disparaissent peu à peu par réhydratation de la colloïde qui est de nouveau en voie d'excrétion vers les capillaires et par gonflement des cellules ayant absorbé de l'eau; le calibre des vésicules diminue sous l'effet de la pression, en même temps que leur forme devient irrégulière par effondrement de la paroi. Les îlots interstitiels apparaissent, et certains se creusent ou se transforment en vésicules par fonte holocrine d'une cellule centrale; celle-ci donne une goutte de colloïde bleue qui va bientôt s'entourer de vésicules de résorption en même temps que la taille du follicule s'accroîtra légèrement, par accumulation en son intérieur du produit de sécrétion des cellules qui le limitent. Par la suite, la réhydratation de la colloïde s'effectue de façon plus complète et les vésicules de résorption réapparaissent. Le calibre des follicules diminue de nouveau, et les cel-

lules qui les bordent retrouvent, comme à l'état normal, une hauteur supérieure à leur largeur.

Le processus de cette restauration de la glande thyroïde n'est cependant pas bien établi, car au bout de 28 jours nous avons trouvé chez un animal un aspect thyroïdien absolument identique à l'aspect normal pour un Lapin de même poids, alors qu'au bout de 66 jours chez un autre la glande présentait encore un aspect rappelant celui que nous relevions vers le milieu de la deuxième phase. Au bout de 70 jours chez un autre animal la glande présentait des signes nets d'un retour à la structure normale: on rencontrait, d'une part de grands follicules à épithélium bas et à colloïde assez dense, quelquefois rétractée, le plus souvent entourée de vésicules de résorption, d'autre part de petits follicules de formation récente et contenant une colloïde fraîche, bleue, entourée aussi de vésicules de résorption.

Dans certains territoires, nous avons vu une grande quantité d'îlots interstitiels et de très petites vésicules renfermant une goutte de colloïde fraîche.

En nous référant aux tests histologiques de l'activité thyroïdienne que nous avons indiqués plus haut, nous

Frc. 10

Glande thyroïde de lapin 24 heures après la double gangliectomie Remarquer la présence de nombreuses vésicules de résorption dans les vésicules limitées par un épithélium de type élevé Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 250

(Microphot. P. FLORENTIN)

voyons donc qu'au cours des trois premiers jours la glande traverse une phase de légère augmentation d'activité excrétoire.

À partir du 4<sup>o</sup> jour environ, l'excrétion se ralentit graduellement pour devenir nulle vers le 0<sup>o</sup> jour, tandis que la sécrétion continue à s'effectuer. La rupture de l'équilibre

normal de ces deux phénomènes aboutit à une accumulation tellement intense de colloïde dans les vésicules thyroïdiennes que la sécrétion elle-même se trouve finalement freinée aussi. Ce stade, où la glande qui travaille encore pour son propre compte ne libère pas son produit de sécré-

## **FIG. LI**

Glande thyroïde de lapin 21 jours après la double gangliectomie  
Remarquer l'aspect dense de la colloïde rétractée et sans aucune vésicule de résorption Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythro-sine; X 250 (Microphot. P. FLORENTIN)

tion, s'étend jusqu'au 21<sup>o</sup> jour environ, date à laquelle on peut dire qu'elle est au repos complet, excrétoire et sécrétoire, la période précédant ce stade devant être considérée comme une période d'activité non efficace.

La glande semble ensuite se remettre à excréter le produit accumulé à son intérieur, après l'avoir réhydraté dans

un premier temps, et retrouver, tout au moins dans certaines de ses régions et après des temps variables avec les individus, une activité fonctionnelle normale reposant sur le balancement

de l'excrétion et de la sécrétion. Le 28<sup>e</sup> jour chez un animal, et le 70<sup>e</sup> jour chez un autre, la glande, de structure assez homogène, présentait l'aspect d'une activité sécrétrice et excrétrice normale ou d'une légère prédominance de la fonction excrétrice sur la fonction sécrétrice. Par contre, chez un animal sacrifié au bout de 66 jours on rencontrait encore un grand nombre de gros follicules indiquant la persistance d'une inhibition partielle de la fonction excrétrice de la glande, alors que la présence d'îlots interstitiels et de minuscules follicules dans d'autres régions permettait de supposer une restauration de cette fonction ainsi que de la fonction sécrétrice.

Le simple rapprochement des modifications histophysiologiques que nous avons observées dans la glande pituitaire et dans la thyroïde de nos animaux gangliectomisés nous conduit, tout naturellement, à interpréter ainsi nos résultats: la glande thyroïde subit dans les premiers jours une recrudescence légère et passagère du phénomène d'excrétion ou de résorption colloïde sous l'influence de l'excrétion de principes hypophysaires. La seconde période d'arrêt de l'excrétion ou de rétention colloïde par la thyroïde correspond à l'activité fortement ralentie de l'hypophyse, chromophobe à ce stade. Dans la troisième phase, la thyroïde dont l'activité se réveille répond au rétablissement du fonctionnement normal de la glande pituitaire par un retour à l'équilibre des fonctions excrétrice du produit thyroïdien. Ce rétablissement est assez variable avec les individus puisque le fonctionnement semble redevenu tout à fait normal chez un animal au bout de 28 jours, alors que chez un autre il est encore nettement troublé après 66 jours. On pourrait penser aussi à l'existence d'un mécanisme, indéterminé, de suppléance du sympathique,

dont l'action compensatrice sur l'hypophyse s'exercerait de façon parfaite à ce stade, mais se révélerait par la suite insuffisant à

compenser l'absence du ganglion cervical supérieur, absence dont l'effet s'amortirait peu à peu, après plusieurs oscillations peut-être.

Notre interprétation nous semble assez valable car THO- MAS (247) indique que, dans certaines conditions et même parfois à l'état normal, le fonctionnement de la thyroïde se fait par vagues alternatives de sécrétion et d'excrétion, de même que celui d'autres glandes endocrines. La thyroxine excrétée dans le sang serait utilisée très lentement et conserverait son activité quelque temps; c'est seulement lorsqu'elle aurait été complètement utilisée qu'une nouvelle excrétion se produirait. De plus, la glande ne semble pas présenter un fonctionnement d'ensemble, mais travailler par territoires, les diverses zones étant toujours à des phases différentes d'activité sécrétoire ou excrétoire.

Quoi qu'il en soit, notre étude expérimentale, qui montre que les modifications thyroïdiennes consécutives à la gangliectomie cervicale supérieure ne sont pas irréversibles, permet d'expliquer les échecs de la thérapeutique chirurgicale de l'hyperthyroïdie: la section du sympathique cervical avec résection du ganglion cervical supérieur préconisée par JABOULAY et JONESCO et qui n'amenait qu'une amélioration passagère des troubles est actuellement délaissée pour cette raison.



## LE

Dans le cas de gangliectomies unilatérales, nous avons signalé que ni l'un ni l'autre des lobes thyroïdiens ne subissent de modifications. Ceci cadre tout à fait avec notre représentation du mécanisme réactionnel de la thyroïde à l'hypophyse par voie hormonale. La glande pituitaire, en admettant que l'ablation d'un seul ganglion ait une répercussion sur la moitié glandulaire du même côté ce que nous n'avons pu constater, conserve en tout cas une activité suffisante pour assurer au système endocrinien, et à la thyroïde en particulier, une stimulation efficace. Cette explication nous semble assez satisfaisante: de nombreux auteurs ont démontré en effet qu'il existe un « luxe » de

sécrétion endocrinienne, aucune glande ne libérant à l'état normal la totalité de son produit de sécrétion; l'ablation des 3/4 ou même des 7/8 de quelque glande que ce soit peut être pratiquée sans entraîner, la plupart du temps, aucun signe d'insuffisance de cette glande dans l'organisme.

En résumé, les répercussions que nous observons dans le fonctionnement thyroïdien nous permettent de confirmer notre interprétation physiologique de l'état fonctionnel de la glande pituitaire.

Il nous paraît juste de rapporter ici les résultats, opposés aux nôtres, d'ARON et DOBRZANIECKI (o) qui ont, avant nous, pratiqué l'ablation du sympathique cervical chez le Lapin, afin de voir le rôle qu'il joue dans l'activité de la thyroïde.

Ces auteurs ont constaté qu'en l'absence du cordon sympathique, depuis le ganglion cervical supérieur jusqu'au ganglion

étoilé, l'injection d'extrait aqueux de lobe antérieur d'hypophyse de Taureau ne produisait aucune réaction thyroïdienne et ils ont conclu que le sympathique cervical était indispensable au fonctionnement sécrétoire (entendu au sens large du mot) de la thyroïde.

Ceci est, comme ils le faisaient justement remarquer, en désaccord avec l'absence de filets excito-sécrétoires pour la thyroïde se détachant du sympathique entre le ganglion étoilé et le ganglion cervical supérieur, fait qu'ils démontraient par excitation du sympathique.

Nous pensons pouvoir expliquer pourquoi nos conclusions diffèrent de celles d'ARON et D'OBRZANIECKI, et mettre leurs deux séries d'expériences en bon accord. En effet, ces auteurs ont étudié non pas l'état fonctionnel de la thyroïde, mais son aptitude à réagir à l'administration de doses massives d'extrait préhypophysaire. Ils constatent dans ces conditions que la thyroïde « conserve son aspect normal » alors que celle de témoins non opérés accuse une forte hyperactivité. Il nous semble qu'il serait plus exact de dire seulement qu'elle « présente » un aspect normal, car nous avons observé que la gangliectomie cervicale supérieure lui fait toujours subir d'importantes modifications

structurales et physiologiques dans le sens d'un arrêt des phénomènes d'excrétion à partir du troisième jour environ. Nous pensons donc que l'extrait préhypophysaire injecté, en provoquant son effet habituel, la résorption colloïde, a « rendu » à la glande un aspect normal en effaçant les modifications consécutives à la sympathectomie et qui paraissent avoir échappé à ces auteurs. À ce propos nous ajouterons encore qu'ARON et DOBRZANIECKI signalent avoir obtenu des résultats divergents après

l'ablation des ganglions cervicaux supérieurs seuls: « l'injection de préhypophyse effectuée un court délai après cette opération, provoque une hyperactivité thyroïdienne. Toutefois dans un cas. le traitement par ce même extrait pratiqué un mois après l'ablation des ganglions, s'est montré impuissant à agir sur la thyroïde ». Dans ces expériences, il semble donc que le temps écoulé depuis l'opération intervienne et nous noterons que les auteurs obtiennent l'hyperactivité dans la phase qui correspond d'après nos résultats à celle d'hyperactivité consécutive à la gangliectomie: au contraire ils n'obtiennent pas d'hyperactivité à l'époque où nous constatons que la gangliectomie provoque la rétention colloïde.

Cette dernière observation vient confirmer notre explication qui nous semble d'autant plus plausible qu'ARON ne déclare pas avoir examiné la thyroïde entre l'opération et Pinjection.

L'activité de l'extrait préhypophysaire ayant été contrôlée d'une part par la lutéinisation massive qu'il produit dans les ovaires des animaux opérés, et d'autre part par la réponse thyroïdienne obtenue chez les témoins, la conclusion suivante s'impose: la glande, primitivement au stade de rétention colloïde, réagit à l'administration de l'extrait préhypophysaire par une résorption massive de cette colloïde, et au moment du prélèvement, elle présente un aspect normal, renfermant une quantité de colloïde normale pour un animal de même poids et de même âge.

En résumé, l'excitation unilatérale et de courte durée du cordon sympathique cervical au niveau ou légèrement

au-dessous du ganglion cervical supérieur ne produit aucune modification structurale de la thyroïde; l'excitation bilatérale et prolongée produit parfois un début de sécrétion colloïde dans les

follicules de la glande prélevée aussitôt après la fin de l'excitation.

La double gangliectomie produit constamment des modifications qui se répartissent en trois phases: du 1° au 3° jour il se produit une légère résorption de la colloïde emmagasinée dans les follicules ; du 3° au 21° jour, le ralentissement considérable de l'excrétion, et probablement même son arrêt final, entraînent une accumulation très forte de colloïde dans les follicules très agrandis et à épithélium aplati; après le 21° jour la glande excrète son contenu et retrouve progressivement une structure normale indiquant un nouvel équilibre de ses fonctions de sécrétion et d'excrétion.

CEHAPETRE TI

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU THYMUS, DE LA RATE, DES FOLLICULES CLOS DE L'APPENDICE ILÉO-CAECAL, ET DU SANG APRÈS ABLATION DU GANGLION CERVICAL SUPÉRIEUR

## **I. — TavMus**

Nous indiquerons tout d'abord que le thymus, qui n'est pas unanimement considéré comme un organe endocrine, semble cependant pouvoir être rattaché au système endocrinien avec lequel il réagit dans de nombreux cas. C'est pourquoi nous avons eu l'idée de l'étudier ici après avoir constaté des modifications aussi importantes que celles que nous avons rapportées au niveau de la thyroïde; en effet le thymus et la thyroïde semblent être en corrél-

lations particulièrement étroites quoique diversement interprétées.

Certains auteurs soutiennent avec CADEAC et GUIGNARD ; DusrTin; KRIZENECKY (74), WATRIN et FLORENTIN (251) ZenicHi UNo (256) que ces organes sont antagonistes l'un de l'autre, le thymus apparaissant comme un régulateur de la glande thyroïde: d'autres admettent avec JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT ; COURRIER ; HOSKINS ; et PARHON (89) que ces deux glandes ont l'une sur l'autre une action excitante.

En ce qui concerne les corrélations hypophyso-thymiques également, les auteurs ont des opinions divergentes: ASCHNER, CUSHING, BIEDL, BELL (cités par Houssay et LascANO-GONZALEZ) ont signalé la persistance du thymus

après hypophysectomie chez le Chien; ASCOLI et KAPLAN (cités par PARHON) ont au contraire observé une atrophie précoce du thymus dans les mêmes conditions. Houssay et Lascano-GONZALEZ (61), opérant sur de jeunes Chiens, ont trouvé une involution précoce du thymus, très fréquente mais non constante, avec amincissement de la corticale où se produit une raréfaction des petites cellules thymiques, et effacement de la différence entre corticale et médullaire.

Tandis que CARRIÈRE, MOREL et GINESTE signalent une hypertrophie du thymus sous l'influence de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, hypertrophie qui se produirait, selon eux, par l'intermédiaire de la thyroïde et de la surrénale, WATRIN et FLORENTIN (251), ScHo-CKAERT (227) ont observé la diminution de poids du thymus et son involution à la suite d'implantation de lobe antérieur d'hypophyse ou d'injection d'extraits pré-

hypophysaires. Ces auteurs rapportent aussi ce phénomène à une action thyroïdienne : l'action antagoniste sur le thymus de l'hyperthyroïdie ainsi provoquée. BiNorro (8) a également constaté l'atrophie pondérale et morphologique du thymus (plus évidente chez les animaux castrés que chez les animaux entiers) après traitement à l'extrait préhypophysaire.

Nous ne dirons qu'un mot des corrélations thymo-génitales: les auteurs sont d'accord à reconnaître d'une part l'involution du thymus à la puberté et d'autre part son hypertrophie après castration.

Quant aux corrélations thymo-surréaliennes elles sont encore très mal connues; notons cependant les résultats de GoLp-ner (35) et de CARRIÈRE, MOREL et GINESTE (4) qui ont observé une accélération de l'involution thymique à la suite d'injections d'adrénaline et d'extrait cortico-surrénal chez le Chien, le Lapin et le Rat.

Nous avons constaté chez nos animaux gangliectomisés d'importantes modifications de la structure du thymus. Celui-ci présente à l'état normal, chez le Lapin, une différenciation nette de chacun des lobules qui le constituent en deux zones: une zone corticale compacte, formée d'élé-

ments lymphoïdes que certains auteurs, et D'USTIN en particulier, n'admettant pas leur identité de nature avec les lymphocytes, appellent thymocytes: une zone médullaire, plus claire, ayant aussi une structure lymphoïde. Ces deux zones ne sont pas séparées l'une de l'autre, une même charpente réticulaire leur servant de support commun, mais on

Thymus de lapin normal - Explication dans le texte Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 70 (Microphot. P. FLORENTIN)

ne la distingue généralement pas dans la corticale car les lymphocytes, à noyaux fortement colorés par les colorants nucléaires, sont pressés les uns contre les autres. On la voit dans la médullaire où les lymphocytes, légèrement plus gros et plus pâles, mais beaucoup moins nombreux, laissent apparaître entre eux de gros noyaux ovalaires, pauvres en

chromatine, inclus dans des cellules à prolongements anastomosés, d'aspect variable, constituant le réticulum thymique. La médullaire contient en outre des formations spécifiques du thymus: les corpuscules de Hassal, constitués par une agglomération de cellules aplaties et imbriquées comme les écailles d'une bulbe d'oignon. On rencontre toujours un certain nombre de figures de dégénérescence pycnotique des lymphocytes, et, surtout dans la corticale où elles sont plus nombreuses que dans la médullaire, des mitoses de lymphocytes. Il faut encore signaler la présence dans le thymus d'un petit nombre de leucocytes polynucléaires et éosinophiles semblables à ceux du sang. On les rencontre surtout dans la médullaire, envahissant les corpuscules de Hassal ou tendant à former des kystes par leur accumulation en certains points.

Nous avons constaté des modifications de la structure thymiques chez le Lapin gangliectomisé bilatéralement : ces modifications apparaissent le 2<sup>o</sup> jour et semblent assez durables puisqu'on les retrouve encore au 70<sup>o</sup> jour après l'opération chez certains animaux. Elles consistent principalement en une homogénéisation massive des lobules, la différence de densité des élé-

ments dans les deux zones s'atténuant progressivement, et rapidement. En analysant cette transformation de près on constate qu'il y a lieu de distinguer deux réactions bien différentes et successives.

Dans une première phase, qui débute au second jour après l'opération et qui dure de trois à quatre jours environ, on constate une augmentation d'importance de la médullaire aux dépens de la corticale dont la richesse en éléments lymphoïdes diminue. Les cellules épithéliales du réticulum, visibles en grand nombre dans la médullaire, apparaissent nettement aussi dans la corticale, surtout dans ses régions les plus centrales.

A cette phase transitoire d'épithélialisation succède une phase de régression de la médullaire et des éléments épithéliaux, avec hyperplasie de la corticale. Cette seconde phase, que nous qualifierons de Zymphocwvtaire ou thvmocytaire, va s'installer progressivement et ne sera nettement

décelable à l'examen histologique qu'à partir du dixième ou douzième jour après la gangliectomie. On peut suivre le passage de l'une à l'autre phase et observer, d'une part l'apparition des nouveaux lymphocytes, d'autre part la disparition des éléments épithéliaux. C'est ainsi qu'au 6° jour, on voit apparaître dans la médullaire des cellules myoïdes,

Fic. 13

Thymus de lapin 3 jours après la double gangliectomie Explication dans le texte Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 70 (Microphot. P. FLORENTIN)



arrondies et volumineuses, que, pour éviter toute confusion sur leur signification, nous préférons appeler, avec Jozry et Dusr-Tin, cellules épithélioïdes. Elles sont particulièrement abondantes au 0° jour où elles apparaissent énormes, généralement arrondies ou ovoïdes, à noyau central globuleux souvent en dégénérescence, et à cytoplasma se

colorant en rose vif par l'érythrosine et comportant à sa périphérie une striation concentrique plus ou moins nettement visible. Ces éléments que l'on ne rencontre que très rarement chez les Mammifères et que l'on peut rapprocher des corpuscules de Hassal—, certains auteurs, GOLDNER 136) en particulier leur ont même donné le nom de corpuscules

Frc. 14

Thymus de lapin 9 jours après la double gangliectomie Cellules épithélioïdes Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 300 (Microphot. P. FLORENTIN)

de Hassal monocellulaires — sont généralement interprétés, de même que ces derniers, comme l'indice d'une involution du réticulum thymique. On en voit encore en assez forte proportion au 10° jour, mais un certain nombre d'entre eux présentent des signes évidents de dégénérescence, et en certains points même de-la zone médullaire on observe ou

Ts 147 ee

des kystes vides, ou des lacunes correspondant vraisemblablement à la disparition de ces éléments. Nous avons noté que les corpuscules de Hassal, assez nombreux à la fin de la phase d'épithélialisation, semblent pourtant en voie de disparition puisqu'on

n'en retrouve presque plus à partir du moment où apparaissent les cellules épithélioïdes. Peut-

FIG. urs

Thymus de lapin 46 jours après la double gangliectomie Remarquer la disparition presque totale de la médullaire et l'homogénéisation du parenchyme thymique devenu presque entièrement lymphoïde Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 70

(Microphot. P. FLORENTIN)

être nous trouvons-nous en présence d'un processus supplémentaire d'involution épithélioïde, plus rapide puisque les cellules vont dégénérer le plus souvent isolément et sur place. |

En ce qui concerne l'apparition des éléments lymphoïdes, il semble qu'on assiste également à partir du 6<sup>o</sup> jour envi-

ron et au cours des jours qui suivent à un envahissement progressif de la région centrale des lobules par les thymocytes de la corticale, qui s'hypertrophie tandis que la médullaire subit une aplasie marquée. |

Ce processus aboutit vers le 12<sup>o</sup> ou 13<sup>o</sup> jour à donner À l'ensemble de l'organe l'apparence d'une structure uniforme et relativement compacte. On ne distingue plus qu'à peine les cellules du réticulum, et les cellules épithélioïdes extrêmement rares, petites et pâles, et de ce fait difficiles à voir et à distinguer des précédentes. sont en voie de disparition, de même que les corpuscules de Hassal. Nous sommes donc en pleine phase lymphocytaire.

Nous avons observé une uniformisation prestue totale de la structure des lobules thymiques chez un lapin sacrifié 70 jours après l'opération.

Par contre chez deux autres lanins sacrifiés. l'un également après 70 jours et l'autre après 66 jours, nous avons relevé des signes de régénération de la structure normale: la corticale et la médullaire sont nettement délimitées dans certains lobules;; dans d'autres, où on les distingue mal l'une de l'autre, elles semblent pourtant en voie de redifférenciation. Dans la médullaire des lobules qui semblent le plus avancés au point de vue de la régénération, on constate la présence de quelques corpuscules de Hassal, au stade uni- ou bicellulaire seulement et qui semblent en voie de formation. Nous signalerons cependant deux exceptions concernant des lapins sacrifiés l'un au bout de 10 jours, l'autre au bout de 21 jours et chez lesquels le thymus a conservé une structure à peu près normale, quoique la corticale présente, chez le deuxième animal surtout, une tendance à l'hypertrophie.

Dans une note publiée en collaboration avec P. FLOREN- TIN et L. HENNEQUIX en 1936 (88) nous avons décrit des modifications thymiques consécutives à la double gangliectomie et survenant à partir du douzième jour seulement. Notre matériel, encore incomplet à cette époque, ne nous avait pas permis de voir les modifications précoces que nous décrivons aujourd'hui comme appartenant à une pre-

mière phase. Nous pensions pouvoir rapporter l'hyperplasie lymphoïde du thymus que l'on observe dans la deuxième période réactionnelle, au ralentissement de l'excrétion thyroïdienne enregistrée d'autre part chez les mêmes animaux. Nous croyons, en

effet, que le thymus et la thyroïde réagissent l'un sur l'autre par le jeu d'un antagonisme

Fic. 16

Thymus de cobaye normal Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 70 (Prépar. et microphot. P. FLORENTIN)

réciproque. Nous pouvons de même rapporter la phase d'involution précoce du thymus à celle d'activation transitoire de la thyroïde sous l'effet de la décharge hypophysaire déclenchée par la gangliectomie.

Nous avons d'autre part constaté que le thymus prélevé au cours des premiers jours suivant l'opération, c'est-à-

dire pendant la période involutive, présente une image en tous points comparables à celle du thymus d'un animal porteur d'une greffe hypophysaire, donc en état d'hypertuitarisme expérimental [WATRIN et FLORENTIN (251) comparer les figures 16 et 17].

Cette dernière observation ne peut que confirmer notre

## **PIC**

Thymus de cobaye ayant reçu une implantation de lobe antérieur d'hypophyse Remarquer l'aplasie de la substance corticale et le développement de la substance médullaire Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 70 (Prépar. et microphot.: P. FLORENTIN)

manière de voir d'après laquelle le thymus de nos animaux réagit à la double gangliectomie par l'intermédiaire de l'hypophyse, avec ou sans intervention de la thyroïde. Etant donné la complexité des interrelations endocriniennes, ce dernier point ne saurait être élucidé sans le secours d'une expérimentation spéciale mettant la thyroïde com-

plètement hors de cause. Il semble probable toutefois que les modifications pituitaires expérimentales ont d'abord des répercussions sur l'ensemble de l'appareil endocrinien. Ce n'est que secondairement que les diverses glandes sont capables de réagir les unes sur les autres, et d'arriver à un équilibre nouveau ayant des caractéristiques différentes de l'équilibre de l'animal normal.

En résumé la double gangliectomie cervicale supérieure produit une homogénéisation du thymus d'abord par épithélialisation et accroissement de la médullaire aux dépens de la corticale, puis par envahissement lymphocytaire de la médullaire qui perd son individualité. La structure normale de l'organe se rétablit vraisemblablement après deux mois.

## DIARATE

Nous n'avons relevé dans la bibliographie qu'une série d'observations à propos des rapports de la rate avec le système endocrinien: Houssay et LASCAN@GoNZALeZ (62) indiquent que la rate des chiens hypophysoprives n'est pas atrophiée et qu'elle renferme des follicules plus nombreux et plus larges que chez le Chien normal, dans le cas d'animaux opérés à l'âge adulte.

Cependant nous avons cru bon d'examiner la rate de nos animaux gangliectomisés connaissant d'une part l'influence du système endocrinien sur la composition et la formule sanguine

d'après certains travaux que nous citerons plus loin et ayant d'autre part constaté des modifications de la formule leucocytaire dans nos expériences personnelles.

DROUET, FLORENTIN et ENTCHEVA (92) pensent, en effet, que le parenchyme splénique peut être considéré comme un réservoir de monocytes dont l'expulsion dans le sang circulant se produit sous l'influence de causes variées.

L'étude histologique de coupes minces effectuées dans la rate d'animaux gangliectomisés nous a révélé des modifications de structure fort nettes. Au cours des deux premiers jours suivant l'opération la rate semble inchangée:

on distingue facilement les corpuscules de Malpighi avec leur centre germinatif clair lorsqu'il existe (celui-ci est, en effet inconstant chez le Lapin et de plus il peut ne pas être intéressé par la coupe) et leur périphérie plus opaque formée de lymphocytes serrés les uns contre les autres et alignés en rangées concentriques ; à la limite des corpuscules

Fic. 18

. Rate de lapin normal - Explication dans le texte Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine; X 90

on trouve toujours une zone plus claire qui les sépare de la pulpe: BESANCON et LaBBé (\*) l'ont décrite comme une nappe de tissu réticulé diffuse dont les travées sont moins régulièrement orientées, et dans laquelle les éléments, moins tassés, sont représentés par des lymphocytes, des lymphoblastes et une forte proportion de leucocytes mono-

(\*) Cités par JoLrv in Traité technique d'hématologie.

nucléaires. Cette zone est elle-même en continuité avec le tissu réticulé de la pulpe rouge dans laquelle de nombreux sinus veineux isolent de minces cordons lymphoïdes: les cordons de Billroth.

Du 3° au 18° jour environ après la gangliectomie, la structure de la rate apparaît moins nettement différenciée

Fi. 19

Rate de lapin 6 jours après la double gangliectomie Explication dans le texte Fix.: Bouin; Col.: Hématoxyline-érythrosine, X 00

et il semble qu'il y ait une tendance à l'homogénéisation: les corpuscules de Malpighi se détachent beaucoup moins bien sur la pulpe, les centres germinatifs sont pratiquement inexistantes, et les éléments cellulaires qui constituent le cortex lymphoïde, moins nombreux et se colorant moins fortement par l'hématoxyline de Weigert que dans les conditions habituelles, en font une zone difficile et souvent mêm-

me impossible à distinguer de l'écorce leucocytaire et des cordons spléniques. En certains endroits même, les corpuscules de Malpighi ont complètement disparu, et il ne subsiste qu'un parenchyme splénique sillonné de sinus plus ou moins apparents suivant leur degré de dilatation; il faut noter toutefois qu'une telle structure homogène ne s'ob-

Fic. 20

Rate de lapin 21 jours après la double gangliectomie Explication dans le texte

serve jamais dans tout le territoire de la rate et qu'on retrouve toujours des zones où les corpuscules de Malpighi existent, quoique peu apparents. Les sinus toujours rétrécis, et particulièrement dans les zones ne comprenant pas de nodules différenciés, sont encombrés d'éléments divers : hématies plus ou moins déformées, et souvent hémolyées,

grains de pigment, débris nucléaires, et de nombreux leucocytes, polynucléaires pour la plupart. On trouve en abondance aussi des cellules d'origine endothéliale provenant de la paroi des sinus qui est en certains endroits en pleine réaction desquamative. Plus tardivement au contraire, à partir du 18<sup>e</sup> jour environ, on assiste à une vasodilatation progressive au niveau des sinus et à un appauvrissement de ceux-ci en éléments figurés: les sinus largement ouverts au 21<sup>e</sup> jour ne contiennent pas ou très peu d'éléments, représentés par des petits lymphocytes, quelques leucocytes mononucléaires et quelques hématies, des cellules endothéliales dont certaines ont englobé des débris nucléaires : les polynucléaires sont extrêmement rares. Les cordons spléniques se reforment et les corpuscules de Malpighi, reprenant leur structure caractéristique, sont à nouveau nettement marqués. Les centres germinatifs, très nombreux et très gros, apparaissent en pleine régénération et s'entourent d'un cortex lymphoïde et d'une couronne leucocytaire qui s'épaississent et se densifient peu à peu. On voit aussi des corpuscules en formation, très petits, et que l'on ne distingue que parce qu'ils forment de petites masses plus foncées que la pulpe.

Il semble donc que l'on doive distinguer deux phases dans l'évolution réactionnelle de la rate à la gangliectomie. Dans la première se produit une homogénéisation de la rate: les corpus-



cules de Malpighi deviennent à peine visibles par dédifférenciation des zones concentriques qui les composent normalement et qui finissent par se confondre avec la couronne leucocytaire tandis que les sinus, rétrécis et encombrés d'éléments cellulaires, s'effacent.

Au cours de la deuxième phase les sinus veineux se dilatent au contraire assez fortement, tandis que diminue la quantité d'éléments cellulaires inclus: certains paraissent même complètement vides. Par ailleurs les corpuscules de Malpighi s'individualisent derechef en même temps que de nouveaux corpuscules se forment, et l'on assiste ainsi à la régénération progressive de l'organe qui semble presque revenu à son état normal au bout de 70 jours.

Le rapprochement des modifications de structure de la rate et des modifications de la formule leucocytaire dont nous parlerons plus loin, ainsi que leur concordance dans les conditions expérimentales ci-dessus, suggère que Îles dernières ne sont que la traduction des prenuères.

Au cours de la première phase réactionnelle de la rate, les éléments qui se pressent dans les sinus provenant d'une desquamation intensive de l'endothélium vasculaire ainsi que d'une mobilisation massive d'éléments lymphocytaires, vont augmenter le nombre des leucocytes et en particulier des monocytes dont le nombre relatif s'élève fortement peu après. C'est ainsi que, comme nous le verrons plus loin, on constate une forte monocytose qui s'installe dès le premier jour et atteint son maximum vers le quatorzième. Le chiffre des monocytes atteint à ce moment plus du double du chiffre normal constaté chez le Lapin avant toute expérimentation. Dans la deuxième phase il y a au

contraire une forte diminution du nombre des éléments contenus dans les sinus qui restent largement ouverts, les cordons n'ayant pas à ce moment repris leur importance normale et le sang s'appauvrit de nouveau progressivement en monocytes et lymphocytes par suite de l'arrêt de la production de ceux-ci dans la rate.

Peu à peu, en effet, la formule leucocytaire sanguine retourne à sa valeur normale qu'elle atteint au vingt-etunième jour environ. Or, la rate a elle aussi repris sa structure normale, indice d'une fonction hématopoiétique moyenne, suffisant à assurer la constance physiologique de la proportion des globules blancs dans le sang par le remplacement des leucocytes détruits. Notons cependant que les sinus semblent encore au bout de 70 jours un peu plus dilatés qu'à l'état normal, que leur contenu est variable avec les diverses régions de l'organe, et que les polynucléaires sont extrêmement rares aussi bien dans les sinus que dans les cordons.

Etant donné que la rate de par sa situation abdominale ne peut être influencée par la gangliectomie, nous pensons pouvoir rapporter ses modifications à une influence endo-

crinienne. La question est de savoir si c'est l'hypophyse ou une autre glande endocrine qui en est responsable. Les images histologiques que présente la rate au cours de la première phase rappellent fortement celles que T'ROUET, FLORENTIN et ENT-CHEvA (92) observent après splénocontraction expérimentale par l'adrénaline; on peut donc se demander si l'on ne se trouve pas en présence d'une réaction secondaire de la rate à une suractivité médullo-surrénale, mais nous n'avons pas de documents histologiques permettant d'étayer cette hypothèse.

### 3° FOLLICULES CLOS DE L'APPENDICE ILÉO-CÆCAL

Ayant relevé, ainsi que nous l'avons rapporté plus haut, des modifications structurales au niveau de la rate et du thymus chez les animaux gangliectomisés, il nous a paru intéressant d'examiner aussi l'appendice iléo-cæcal de ces animaux. On sait, en effet, que chez le Lapin l'appendice, toujours énorme, constitue un organe lymphoïde très important. Il & représente par rapport au poids de l'individu un organe lymphoïde cinquante fois plus important que celui de l'Homme » et ainsi que l'indique Joccy (68), « le tissu lymphoïde y est aussi disposé d'une manière beaucoup plus régulière. Sur une coupe transversale on le voit formé par d'énormes follicules accolés les uns aux autres et envahissant toute l'épaisseur de la muqueuse et de la sousmuqueuse. Chaque follicule a la forme d'une gourde rétrécie en son milieu (col) et constituée par une portion profonde volumineuse (renflement folliculaire, panse) reposant sur la tunique musculaire, et par une portion superficielle (tête) qui fait saillie dans un diverticule épithélial (calice). Au niveau du col les follicules sont soudés les uns aux autres par des expansions latérales ou aïlillons ». L'épithélium qui borde la portion superficielle de la tête est comme celui des plaques de Peyer « pénétré par les lymphocytes qui s'y accumulent dans les logettes limitées par des cellules épithéliales très modifiées dans leur forme et qui se sont amincies, transformées en fuseaux, en piliers

pour s'adapter à cet envahissement. De chaque côté du renflement folliculaire, on aperçoit de larges sinus lymphatiques ». La structure microscopique de ces follicules est celle des plaques de Peyer de l'intestin, c'est-à-dire qu'elle comporte une charpente finement réticulaire de nature collagène, dont les mailles sont peu-

plées de cellules lymphoïdes qui sont pour la plupart des lymphocytes, extrêmement nombreux à l'état normal et masquant en partie les cellules du réticulum plus grosses, à gros noyau ovaire pauvre en chromatine. Il y a lieu de noter d'ailleurs que la portion centrale du follicule est dans son ensemble beaucoup plus claire que la périphérie, la densité lymphocytaire y étant moins forte.

Nous avons constaté, dès la sixième heure après l'opération d'importantes modifications de cette structure: il se produit une raréfaction notable des éléments lymphocytaires dans l'ensemble de chaque follicule et plus particulièrement au niveau du col et de la panse. À ces niveaux, les lymphocytes, relativement peu nombreux et très écartés les uns des autres, laissent apparaître, dans les intervalles ainsi ménagés, de grosses cellules de la série lymphoïde que nous pouvons assimiler à des polyblastes. Elles apparaissent ici de forme assez régulière et de taille moyenne, mais fort supérieure à celle des lymphocytes: le noyau est vésiculeux, le cytoplasma semble homogène et se colore en rose par l'érythrosine. L'épithélium de la tête du follicule est fortement infiltré de lymphocytes qui le traversent, ainsi que semble l'indiquer sa dislocation. On ne distingue pas les cellules épithéliales dont le noyau n'est même plus reconnaissable dans certains follicules.

Cette structure se retrouve chez un animal sacrifié 10 heures après la double gangliectomie cervicale supépas les cellules épithéliales dont le noyau n'est même plus forte que dans le cas précédent, tout en étant notablement plus faible que chez le Lapin normal, et certaines grosses cellules paraissent rassemblées au voisinage de masses hyalines représentant vraisemblablement des produits de dégradation cellulaires.

Par la suite il semble qu'il y ait une augmentation assez forte du nombre et de la taille de ces éléments devenant de plus en plus visibles malgré la légère augmentation, par rapport aux deux stades précoces que nous venons d'examiner, du nombre des lymphocytes, qui reste toujours bien au-dessous de la normale. Notons aussi que ce semblant d'augmentation lymphocytaire qui se produit vers la 10<sup>e</sup> heure n'est que transitoire. Il dure environ 2 à 3 jours, après quoi l'appauvrissement en lymphocytes réapparaît de façon persistante puisqu'il subsiste encore plus de deux mois après l'opération.

L'augmentation des polyblastes, progressive au début, est, elle aussi, durable, et ceux-ci ont assez souvent une tendance à s'accumuler, formant des placards au voisinage d'amas de produits de dégradation qu'ils semblent s'incorporer peu à peu par phagocytose, car leur cytoplasma renferme assez fréquemment des grains de pigment et des débris nucléaires. Ce fait semble nous autoriser à considérer ces cellules, que nous voyons apparaître de plus en plus grosses et de plus en plus nombreuses, comme des macrophages. ;

L'examen de l'appendice d'un Lapin opéré à blanc, c'est-à-dire sur lequel on a pratiqué les différentes manœuvres de la double gangliectomie, y compris la dissection des cordons sympathiques jusqu'au ganglion cervical supérieur mais sans réséquer celui-ci, a révélé aussi une raréfaction relative des lymphocytes folliculaires au bout de 7 heures, mais beaucoup moins considérable que dans le cas de l'opération réelle. De plus, l'épaisseur de la paroi de l'appendice reste normale alors que dans les premières heures suivant la gangliectomie, elle semble réduite de moitié environ, rappelant le phénomène consécutif à l'inanition. Nous

pensons aussi pouvoir interpréter les modifications que nous venons de signaler au niveau des follicules clos de l'appendice, et que nous rapprocherons de celles observées au niveau de la rate et du sang, comme une mobilisation et une évacuation rapides des éléments lymphocytaires, dues en partie au choc opératoire, en partie aussi aux modifica-

Ne / , tions fonctionnelles plus spéciales, conséquences de l'ablation du ganglion cervical supérieur.

En résumé la double gangliectomie cervicale supérieure provoque une diminution de l'épaisseur de la paroi de l'appendice et une raréfaction notable des lymphocytes dans les follicules clos. Ces modifications semblent durables.

## **MODIFICATIONS SANGUINES**

Nous avons décrit un peu plus haut les altérations du parenchyme splénique et de quelques organes lymphoïdes et lympho-épithéliaux provoquées par la double gangliectomie cervicale supérieure. Nous avons jugé à propos de rechercher s'il existait, concurremment à ces réactions d'organes hémopoïétiques et lymphopoïétiques des modifications sanguines. D'autre part nous avons obtenu par cette opération des modifications importantes du système endocrinien et l'on sait que différents auteurs se sont attachés à montrer l'influence de ce système sur la composition et la formule sanguines.

Houssay, Rover et Orras (163) ont constaté que chez les Chiens hypophysoprives la quantité d'hémoglobine et le nombre

des hématies sont le plus souvent inférieurs aux taux normaux. R. SroprmeisrTer (24) dans un article sur les rapports de l'hypophyse et de la formation du sang, fait la bibliographie de la question: de cette analyse, il ressort que la plupart des auteurs ont trouvé comme Houssay, Royer et ORrAS une diminution de l'hémoglobine et des érythrocytes chez les animaux hypophysectomisés, avec ou sans leucocytose suivant les expérimentateurs. Cependant ces résultats n'ont pas été constatés par tous les auteurs et certains n'ont pas trouvé de modification de la formule sanguine après hypophysectomie.

L'injection d'hormone post-hypophysaire produit chez le Lapin, d'après Dopps (cité par SroDrMEIsTER) une anémie considérable avec forte augmentation du nombre des réticulocytes. Celle d'hormone préhypophysaire pratiquée

par STOCKINGER Et BERCHTOLD (cités par STODTMEISTER) provoque rapidement chez l'Homme une leucocytose d'abord neutrophile puis lymphocytaire.

Plus récemment FLACKs, HIMMEL et ZOTNIK (9) ont apporté des documents prouvant l'existence d'une hormone préhypophysaire érythropoïétique.

Ces travaux expérimentaux et un certain nombre d'observations cliniques parmi lesquelles celles de GUILLAIN, LEHELLE et GARCIN (40) d'ABeL et KissEL (4), de Bor-CHARDT (cité par STODTMEISTER) et de STODTMEISTER signalant des modifications sanguines dans des cas de maladies hypophysaires, montrent donc des rapports entre l'hypophyse et la formation du sang.

Mais outre l'hypophyse, la thyroïde et la cortico-surrénale agissent sur la formation du sang; selon HUBBLE (69) l'hormone thyroïdienne stimule la production de cellules rouges et de lymphocytes et entrave la libération de granulocytes; les hormones cortico-surréaliennes stimulent la production des granulocytes et peut-être aussi des hématies, tandis que les cellules basophiles du lobe antérieur de la glande pituitaire stimulent selon cet auteur tous les types de cellules circulantes, donnant naissance à une image clinique de polycythémie. L'auteur pense qu'il est possible que le lobe antérieur produise cette leucopoïèse indirectement par l'intermédiaire de la thyroïde et de la corticosurrénale et il suggère que dans les hyperplasies et dans les hypoplasies des cellules sanguines circulantes, le facteur étiologique dominant soit un trouble primaire du système endocrinien. Ces faits seraient appuyés par le parallélisme clinique entre le goître exophthalmique et la leucémie lymphatique chronique mis en évidence par un travail dû à FRIEDGOOD (cité par HUBBLE).

ZIMMERMANN (257) relève une lymphocytose relative chez 60 % des malades atteints de maladie de BASEDOW.

Enfin SCXRAPPOLI (226), ayant constaté après splénectomie l'absence de lymphocytose adrénalinique, et de faibles modifications avec d'autres hormones, pense confirmer l'importance de la rate comme élément de régulation san-

guine en inhibant la formation des leucocytes neutrophiles sans doute par action sur la moelle osseuse. ù

MORARS (186) a étudié les « variations leucocytaires consécutives à la résection du ganglion cervical du sympathique chez le Lapin ». Il a observé une hyperleucocytose bilatérale, plus accen-



tuée du côté correspondant à l'opération, qui débute 4 à 5 heures après l'opération et qui s'atténue généralement d'une façon progressive. La formule leucocytaire est également modifiée par augmentation notable des polychromatophiles (pseudo-éosinophiles) et diminution des lymphocytes surtout et aussi des monocytes, des mastleucytes et des éosinophiles.

Des frottis du sang de nos animaux gangliectomisés furent effectués avant l'opération et après celle-ci à des intervalles variant de 1 à 21 jours. Ainsi que nous l'écrivions en 1936 avec R. CorLiN, P. FLORENTIN et L. HEN- NEQUIN (71): « De profondes différences se révélèrent entre les formules leucocytaires et la formule normale, en ce qui concerne le pourcentage des polynucléaires et des lymphocytes. Dans l'ensemble, on note tout d'abord, au cours des premiers jours, une forte tendance à la mononucléose qui se traduit par l'augmentation globale des lymphocytes et des monocytes. Les polynucléaires diminuent en revanche, dans cette première période, et peuvent tomber à 27 % au 14<sup>o</sup> jour, le chiffre normal donné par JoLLy pour le Lapin étant de 42 %..

Nous constatons, d'une façon régulière, une forte monocytose, qui s'installe dès le premier jour et qui représente, jusqu'au 18<sup>o</sup> jour, la modification sanguine essentielle et constante provoquée par la sympathectomie. Partie de 11 %, chiffre qui nous a semblé normal chez le Lapin, cette monocytose peut passer immédiatement à 26 % au 2<sup>o</sup> jour pour atteindre au 14<sup>o</sup> jour 27 %, c'est-à-dire plus du double du chiffre de départ. Puis; elle décroît, pour retomber au 21<sup>o</sup> jour aux environs de 10 %..

Dans le pourcentage des polynucléaires, nous ne constatons que des différences inappréciables concernant les éosinophiles et

les mastocytes hématogènes, Du reste, le chiffre

des polynucléaires neutrophiles (pseudo-éosinophiles chez le Lapin), qui diminue fortement dans les premières jour-

nées suivant l'opération, reprend vers le 21<sup>o</sup> jour son taux normal.

En résumé, il semble que les manifestations sanguines les plus caractéristiques qui accompagnent la sympathectomie bilatérale consistent en une monocytose rapide et durable; ces phénomènes s'amendent à partir du 18<sup>o</sup> jour, et dès le 19<sup>o</sup> jour, on peut constater le retour à la formule leucocytaire normale.

On peut se demander quel est le point de départ de cette modification du pourcentage leucocytaire normal En raison de la concomitance d'altérations endocrines sur lesquelles certains d'entre nous ont déjà attiré l'attention, il est vraisemblable que ces perturbations sanguines sont liées aux troubles hypophysaires et endocriniens consécutifs à la sympathectomie et retiennent sur les organes hématopoïétiques ».

CEÉPABERRE TT

PANCRÉAS, SURRÉNALES ET GONADES APRÈS  
GANGLIECTOMIE

## **I. — PANCRÉAS**

On sait que la glande à sécrétion interne du pancréas, représentée par les îlots de Langerhans, peut subir des variations structurales et pondérales très accusées au cours de certains états phy-

siologiques et pathologiques, variations que l'expérience a pu quelquefois réaliser chez des animaux de laboratoire. Le déterminisme de ces modifications, qui a fait l'objet de quelques études systématiques, est encore assez mal connu. On sait, par exemple, que la gestation, l'inanition, la thyroïdisation, provoquent une augmentation appréciable du parenchyme langerhansien.

L'hypophyse secrète, d'après certains auteurs, un principe pancréatotrope qui stimulerait les îlots de Langerhans et augmenterait la décharge d'insuline dans le sang, ceci amenant une chute de la glycémie. ANSELMINO et HoOFr- MANN (23), Zunz et LABARRE (259) ont vérifié ces deux dernières actions par des méthodes physiologiques de dosage du sucre sanguin.

Houssay et BIASOTTI ont constaté après hypophysectomie chez le Chien une atrophie des îlots de Langerhans.

Cependant ce résultat est en opposition avec ceux de KepiNov et GUILLAUMIE (7) qui ont observé une exagération de l'insulino-sécrétion après hypophysectomie. Ces auteurs concluent que l'hypophyse exerce normalement une action frénatrice sur la fonction endocrine du pancréas ».

Ceci peut s'expliquer si l'on note que l'hypophyse secrète également un principe hyperglycémiant (hormone diabétogène de Houssay) à action antagoniste du principe pancréatotrope, dont l'existence a même été niée par ELMER, Greposz, et ScHEPs (94 95),

Enfin la thyroïde a également une action excitante sur l'insulino-sécrétion puisque ZUNZ et LaBARRE (58) ont montré que l'injection de principe hypophysaire thyroïdostimulant ne produit de chute du taux de sucre sanguin que chez les Chiens à thyroïde in-

tacte. Il convient de souligner toutefois que ces modifications structurales, spontanées ou provoquées, sont assez fugaces et parfois inconstantes. Elles ne peuvent être, dans tous les cas examinés, rapportées à une cause univoque, et elles sont susceptibles d'être rencontrées sans que l'organisme réponde exactement à l'hypertrophie ou à l'atrophie constatées histologiquement, par une variation indiscutable de la glycémie

En tenant compte de ces considérations, il nous a semblé intéressant, vu les perturbations endocriniennes enregistrées dans la thyroïde et l'hypophyse à la suite de nos expériences, de rechercher si le pancréas répond à ces modifications par des variations structurales appréciables.

Nous sommes à vrai dire, assez bien renseignés sur la façon dont s'accroît ou régresse le parenchyme insulaire. LAGUESSE et ses élèves ont établi d'une manière indubitable l'existence d'un balancement entre les acini exocrines et les îlots endocrines du pancréas, ces derniers pouvant s'hypertrophier en s'incorporant des massifs exocrines par pure métamorphose cellulaire. D'autre part, il convient de souligner que le balancement n'exclut pas toute possibilité d'autonomie des cellules endocrines, celles-ci se développant et se multipliant sur place pour accroître le volume des îlots. Enfin, la différenciation spontanée d'éléments acineux en cellules langerhansiennes, dans l'épaisseur même d'un lobule, a été enregistrée à maintes reprises. Nous pensons donc avec FLORENTIN et Precarp (09) qui ont étudié récemment cette question, que l'activité endocrine du pancréas est fonction de sa teneur en îlots de Lan-

gerhans, et que le test le plus convenable de cette activité peut être recherché dans l'augmentation du parenchyme endocrine,

histologiquement constatée. Partant de ces constatations basées sur des recherches histophysiologiques nous essaierons de dégager de la série de nos expériences personnelles quelques conclusions qui confirmeront dans une certaine mesure la notion des corrélations endocriniennes, établie sur d'autres bases et d'autres protocoles expérimentaux que ceux que nous avons employés.

Nous prendrons comme test d'activation du pancréas endocrine certains aspects morphologiques de la glande qui consistent: 1° en une multiplication mitotique et amitotique plus ou moins accentuée des noyaux; 2° en une transformation endocrinienne des éléments cellulaires du pancréas exocrine avoisinant directement les îlots; 3° en une différenciation localisée de certains éléments glandulaires exocrines en cellules endocrines, procédant soit à partir des éléments sécréteurs, soit à partir des cellules centroacineuses.

En prenant comme critère les manifestations histologiques précédemment décrites, nous constatons une activation du pancréas endocrine chez un certain nombre de lapins ayant subi la double gangliectomie cervicale supérieure depuis des temps variables: 10 heures (V27), 1 jour (C31) 14 jours (D32), 22 jours (K37), 28 jours (X26), 66 jours (G34) et 70 jours (C45).

En nous reportant aux constatations histologiques que nous avons faites dans les glandes pituitaires et thyroïdes de ces animaux, nous voyons un rapport assez évident entre le fonctionnement de ces glandes et celui du pancréas endocrine: dans 5 cas nous constatons en effet que l'activation pancréatique correspond à une activation hypophysaire et thyroïdienne, cette dernière étant particulièrement marquée, et dans un cas nous

voyons une activation pancréatique correspondre à une activation hypophysaire mais à une absence de réaction de la part de la thyroïde.

Trois animaux ont présenté une réaction pancréatique douteuse, c'est-à-dire que les îlots de Langerhans ne présentaient que quelques-uns des signes d'activation que nous avons indiqués plus haut, élargissement notable ou néoformation d'îlots paucicellulaires, en l'absence de mitoses. Ces cas correspondent à des animaux qui ont été sacrifiés 1 jour (W25), 9 jours (A29), et 10 jours (L38) après l'opération. Chez le premier seulement l'hypophyse et la thyroïde présentaient des signes d'activation manifeste; chez les deux autres la thyroïde était nettement en hypofonctionnement, l'hypophyse ne présentant de signe net ni d'hyperfonctionnement ni d'hypofonctionnement.

Enfin nous avons observé deux cas (B30, 6 jours et K13, 21 jours) où le pancréas n'était certainement pas activé, ceci correspondant à un hypofonctionnement net de l'hypophyse et de la thyroïde.

Il résulte de cette analyse que l'accroissement de l'activité du pancréas endocrine coïncide généralement avec l'établissement d'un hyperfonctionnement de l'hypophyse et de la thyroïde, ce qui confirme dans une certaine mesure l'idée émise par quelques auteurs d'une synergie fonctionnelle entre ces diverses glandes à sécrétion interne. Nous résumerons dans un tableau d'ensemble les diverses constatations faites au niveau des différentes glandes endocrines.

## 2° SURRÉNALES ET GLANGLIECTOMIE

On attribue assez généralement à l'hypophyse une activité surrénalotrope, en distinguant parmi les produits sécrétés par cette glande une médullo-stimuline agissant sur la zone médullaire adrénalinogène de la surrénale, et une cortico-stimuline agissant sur la zone corticale.

Nous avons examiné un grand nombre de glandes surrénales prélevées chez des animaux gangliectomisés, sans pouvoir découvrir de modifications constantes et nettement visibles ni de la médullaire ni de la corticale. Nous n'en tirerons cependant aucune conclusion quant à une absence de modification du pouvoir surrénalotrope de l'hypophyse

à la suite de notre expérimentation. La technique de fixation (au liquide de BOUIN) que nous avons employée ne permet pas de déceler les grains adrénalinogènes dans la médullaire ni les plastes, mitochondries et enclaves lipidiques dont la surrénale et plus particulièrement les spongiocytes sont normalement très riches.

### 3° GONADES

Ayant passé en revue les différentes glandes constituant le système endocrinien et ayant constaté dans la plupart d'entre elles des modifications structurales significatives de modifications fonctionnelles de la glande pituitaire consécutives à la gangliectomie, nous avons recherché ce que devenaient dans ces conditions les gonades.

On sait, en effet, que leur fonctionnement est subordonné à l'activité hypophysaire ainsi que d'innombrables recherches l'ont mis en évidence. D'autre part des interrelations entre les gonades

et d'autres glandes endocrines telles que la thyroïde et le thymus ont été également signalées.

Nous n'avons pu constater de modifications notables de structure des testicules prélevés de 6 heures à 70 jours après l'opération chez les lapins adultes. L'examen histologique de ces glandes ne révèle pas d'arrêt de la spermatogenèse, car on trouve dans les tubes séminifères les différents stades de son processus: spermatogonies, spermatocytes de 1<sup>o</sup> et de 2<sup>o</sup> ordre, spermatides et spermatozoïdes. Ces derniers sont le plus souvent insérés par la tête sur les spermatophores du syncytium sertolien; on ne voit qu'un petit nombre de spermatozoïdes libres dans la lumière des tubes où l'on sait du reste qu'ils ne séjournent pas à l'état normal, émigrant, dès leur achèvement et leur libération des éléments de Sertoli, dans l'épididyme et de là dans les vésicules séminales où ils sont emmagasinés.

Dans la glande interstitielle non plus nous n'avons pu relever de changements appréciables.

Cette absence presque complète des modifications histo-

logiques au niveau des testicules des animaux gangliectomisés ne doit pas nous surprendre si l'on se rappelle que l'hypophysectomie elle-même n'entraîne chez le Rat que des modifications peu importantes et tardives. SMITH (237) indique que chez cet animal on observe encore pendant plusieurs mois après l'hypophysectomie la formation mitotique de cellules sexuelles et leur migration vers la lumière des tubes séminifères où elles se détruisent. La seule différence réside dans leur formation, moins rapide que normalement, et dans l'arrêt en cours de route de leur développement qui n'arrive jamais jusqu'au stade spematide,



l'hypophyse n'étant indispensable que pour les dernières divisions.

Chez le Singe, d'après cet auteur, les modifications sont plus rapides et plus profondes s'effectuant en 25 jours, mais nous avons tout lieu de penser que le Lapin se rapproche davantage du Rat que du Singe.

Au point de vue physiologique nous devons signaler que le lapin K13, opéré depuis 21 jours et qui semblait en parfait état de santé ayant maintenu son poids en équilibre, n'a manifesté aucun appétit sexuel vis-à-vis d'une femelle normale. Cette expérience unique ne nous permet pas de conclure. Il] conviendrait de reprendre la question et d'étudier systématiquement le comportement des animaux gangliectomisés.

Toutefois, étant donné que nous avons observé chez le lapin K13 une structure testiculaire normale, on ne peut penser à une modification fonctionnelle profonde du système génital. Mais on peut supposer que la fonction génitale est inhibée, peut-être momentanément, comme conséquence de l'hypofonctionnement hypophysaire transitoire que nous avons constaté directement par l'examen histologique de la glande pituitaire, et indirectement par la diminution de son pouvoir stimulant sur la glande thyroïde du même animal. On connaît d'ailleurs des exemples d'animaux chez qui l'éjaculation est supprimée avec ou sans possibilité d'érection, quoique les testicules soient anatomiquement et histologiquement normaux (animaux ayant

subi l'énervation sympathique du tractus génital | BACQ, BrouxaA et DEscLin (G6)|,

Chez la femelle, nous n'avons pas non plus relevé de modification notable de la structure ovarienne. Nos animaux adultes, provenant de différents élevages et n'ayant été isolés au laboratoire que quelques jours avant l'opération, nous n'avons pu connaître avec certitude l'état de leurs glandes génitales avant la gangliectomie. Ce n'est que lorsque nous avons conservé les animaux plus d'un mois, durée normale de la gestation chez la Lapine, que nous avons pu présumer que la femelle non gravide n'avait pas été en contact avec un mâle dans la période préopératoire.

Dans ces conditions d'isolement nous pourrions affirmer que l'ovulation (qui n'est jamais spontanée chez la Lapine) ou l'évolution de corps jaunes de gestation, seraient dues à l'opération si on les observait.

Nous ne pouvons apporter que deux résultats d'expériences effectuées dans ces conditions. Chez une Lapine sacrifiée après 70 jours on constate la présence dans l'ovaire de nombreux follicules de de Graaf, normaux, à des stades différents de leur évolution. Le tissu interstitiel, abondant, ne présente pas de particularité de constitution. On ne voit aucun corps jaune et il n'y a pas non plus de trace de follicule ayant subi une atresie récente.

Chez un autre animal nous avons eu la surprise d'observer au 28<sup>e</sup> jour la mise bas de cinq petits, la Lapine ayant selon toute probabilité été couverte, à notre insu, peu de jours avant l'opération. Ce fait, qui sort du cadre de nos expériences, nous apporte cependant un résultat intéressant, à savoir que la gangliectomie pratiquée quelques jours après le coït n'interrompt pas la gestation chez la Lapine. Ce fait n'est d'ailleurs pas pour nous étonner: il est tout à fait en accord avec l'absence chez ces animaux de modifications histologiquement visibles au niveau de l'ovaire et

confirme même ce résultat, car on sait que chez la Lapine, l'ovaire est indispensable au maintien de la gestation; un équilibre quantitatif rigoureux entre la proportion d'hormone hypophysaire gonadotrope, de folliculine et de pro-

gestérone ovariennes, est nécessaire à la nidation et à la gestation normale chez cet animal ainsi qu'il ressort des conclusions de R. Cozzin et L. BrouxHA dans leur Rapport au Congrès des Physiologistes [1935 (33) ] .

Aussi ne devons-nous pas nous étonner du maintien de la gestation chez notre lapine qui n'a apparemment présenté que des manifestations d'hypofonctionnement pituitaire transitoire sans répercussion décelable sur le fonctionnement ovarien.

Ainsi, dans les deux sexes, la diminution du pouvoir gonadotrope de l'hypophyse n'est ni assez importante ni assez durable pour provoquer une involution des organes génitaux rappelant même de très loin celle que lon observe après hypohysectomie (LEBLOND et NELSON (478) SMITH (237),

Notons toutefois que bien que la parturition semble s'être faite normalement, la mère n'a pas manifesté vis-à-vis des petits l'instinct maternel, et que ceux-ci ont péri faute de soins.

La conception attribuant la formation du principe thyroïdrotrope et du principe gonadotrope à la même catégorie de cellules hypophysaires si elle était exacte, conduirait à penser, soit que la production de ces deux hormones n'est pas quantitativement parallèle, fait pourtant démontré par ARON (), soit que leur seuil d'action sur les organes réactionnels est différent ; il serait très élevé pour le principe thyroïdrotrope et très faible pour le principe gona-

dotrope, si l'on suppose que la vitesse de réaction de chacun de ces organes réactionnels est du même ordre de grandeur.

## SECETONNITT

Contrôle physiologique des résultats histologiques de la double gangliectomie cervicale supérieure et recherches accessoires

Dans la première section de la seconde partie de cet ouvrage nous avons indiqué les modifications histologiques et cytologiques que la double g'angliectomie cervicale supérieure provoque au niveau de l'hypophyse. et nous avons \_tenté de donner une interprétation physiologique du fonctionnement de cette glande dans ces conditions expérimentales. Dans la deuxième section, nous avons attribué les modifications histologiques de la glande thyroïde. et d'autres organes, endocrines, lymphoïdes et lymphoépithéliaux, relevées chez les animaux gangliectomisés, aux variations de l'activité fonctionnelle de la glande pituitaire.

Nous avons réfléchi au moyen de saisir directement par des méthodes physiologiques auelqu'une des perturbations du fonctionnement hyponhvsaire aue l'histologie permet de supposer. Parmi les différentes activités de cette glande, l'une nous a semblé particulièrement facile à étudier au point de vue pratique: la régulation de la diurèse. Nous avons donc entrepris cette étude que nous exposerons plus loin.

Nous avons aussi tenté de vérifier physiologiquement notre interprétation, basée sur des constatations histologiques, de l'activité thyroïdienne en nous adressant à l'étude du métabolisme de base chez les animaux gangliectomisés. Cette étude a été plus fructueuse que la première

ainsi qu'on le verra plus loin, mais elle a donné des résultats différents de ceux que nous escomptions. Aussi avons-nous dû effectuer toute une série de recherches complémentaires pour parvenir à faire la critique de ces résultats en expliquant leur raison d'être et leur signification.

## CÉCAPCRRESPREMIER

### GANGLIECTOMIE ET DIURÈSE

La question du métabolisme de l'eau est une des plus compliquées qu'il soit à l'heure actuelle, à cause de la multiplicité et de la complexité des facteurs qui interviennent dans les phénomènes d'échange d'eau. Il semble cependant bien établi à présent, et après de nombreuses controverses de la part de cliniciens et de chercheurs tels que BATLEY, BrEMER, Camus et Roussy qui l'attribuaient exclusivement à la région infundibulo-tubérienne, que la régulation de la diurèse soit assurée en définitive par l'hypophyse, celle-ci dominant en quelque sorte l'ensemble des autres facteurs. Les chimistes ont réussi à isoler du lobe postérieur de cette glande un principe oligurique dont la sécrétion serait, et c'est ainsi que l'accord peut être entrevu entre les deux théories nerveuse et glandulaire, sous le contrôle nerveux de centres hypothalamiques.

D'autre part, la thyroïde semble douée d'une activité diurétique et Brasorri (3) explique l'action diurétique des extraits antéhypophysaires par la mise en jeu de la thyroïde: il a pu démontrer que l'action diurétique de ces extraits antéhypophysaires s'opère par l'intermédiaire de la thyroïde, car elle manque chez les Chiens éthvroïdés.

Nous avons trouvé dans la bibliographie auelques indications expérimentales récentes relatives à l'influence de l'hHypophyse 'et de son innervation hypothalamique d'une part, de son inner- vation sympathique. d'autre part, sur la régulation de la diurèse.

INGRAM et Barrtis (166) Ont obtenu la diurèse chez 11 Chats sur 16 par excitation faradique directe de l'hypo-

physe, portant non dans la profondeur du lobe antérieur mais sur sa portion superficielle au voisinage de la pars tuberalhs.

INGRAM, FrsttEr et RANSON(67), FISCHER et INGRAM ont établi que le diabète insipide expérimental provoqué par l'inter- ruption du tractus supra-optico-hypophysaire, est dû non pas aux lésions hypothalamiques qui l'accompagne, mais à la des- truction de l'innervation hypothalamique de la glande pituitaire. Ils ont ensuite montré que le lobe nerveux atrophique de l'hypo- physe des animaux opérés ne possède pas d'activité antidiuré- tique. Ceci amène Îles auteurs américains à conclure que dans le diabète insipide expérimental il y a déficience de la sécrétion du principe antidiurétique, dont l'élaboration est sous le contrôle du système supra-optico-hypophysaire.

Conformes à l'idée de la double innervation de la glande pitui- taire qui a servi de point de départ à ce travail, les expériences précédentes sont en accord avec celles de SHA- MOFF et avec les résultats cliniques de LERICHE et FON- TAINE (cités par Rous- sy et MOSINGER).

SHAMOFF a montré que chez le Chat, l'excitation du gangl- ion cervical supérieur entraîne de la polyurie. LERICHE et FONTAINE ont obtenu par la même excitation dans un cas de diabète insipide une augmentation passagère, mais importante

de la diurèse, alors que cette action ne se produisait pas chez les sujets normaux.

Nous avons voulu effectuer l'expérience inverse sur quelques animaux: ayant remarqué que l'urine des Lapins gangliectomisés présentait toujours une couleur nettement plus foncée quelque temps après l'opération qu'avant, nous nous sommes demandé si cela ne correspondait pas simplement à une concentration de cette urine émise en plus faible quantité, cette hypothèse semblant bien fondée d'après les travaux précédents et d'après nos résultats histologiques.

Nos études ont porté sur 11 animaux et ont consisté à mesurer exactement chaque jour à la même heure, la

quantité d'urine émise par l'animal au cours des 24 heures écoulées .

Nous avons pratiqué ces mesures d'abord à titre d'essai grossier et sans aucune précaution sur une lapine sans obtenir de résultat bien net: une tentative un peu plus fine fut effectuée sur un second lapin mâle, en mesurant quotidiennement la ration alimentaire composée de betteraves et de foin et en tenant compte de la quantité ingérée lorsque, dans les premiers jours consécutifs à l'opération, l'animal n'a pas mangé la totalité de sa ration. Nous avons alors établi, en nous basant sur le chiffre moyen de l'excrétion urinaire correspondant à la ration totale, la quantité d'urine devant correspondre pour un métabolisme de l'eau inchangé, à la quantité de betteraves ingérée, le foin étant toujours entièrement absorbé par l'animal: c'est d'ailleurs seulement la quantité de betteraves, dont on connaît la très forte teneur en

eau, qui peut influencer sur la quantité d'urine émise et sur sa concentration.

Nous avons répété cette expérience exactement dans les mêmes conditions sur une série de quatre animaux jeunes mais pubères et nous avons dosé la quantité de chlorures par litre d'urine provenant de ces cinq derniers animaux. Disons tout de suite que ce dosage n'a donné aucun résultat intéressant, la quantité de chlorures par litre d'urine étant extrêmement variable chez le lapin normal dont l'excrétion urinaire est normalement sujette à de grosses variations quantitatives.

Dans un cas nous avons cru observer une diminution de l'excrétion urinaire: celle-ci, qui semblait osciller avant l'opération entre 320 et 420 cc. par 24 heures, a baissé progressivement jusqu'à 100 cc. au troisième jour et 40 cc. au quatrième jour, pour redevenir normale vers le sixième jour. Dans les cinq autres cas l'excrétion urinaire nous a semblé extrêmement variable d'un jour à l'autre pour un même individu normal et nous n'avons pas constaté de modifications quantitatives après l'opération; les chiffres oscillaient de façon irrégulière après comme avant l'opération et entre les mêmes limites.

Une série expérimentale complémentaire fut effectuée sur 5 animaux dans des conditions très rigoureuses à

Paris: ces animaux, au régime standard décrit plus loin au chapitre du métabolisme, recevaient journallement 25 gr. de son, 105 gr. d'avoine, 100 gr. de carottes et 100 £8T. d'eau et vivaient dans des cages spécialement conçues pour les recherches sur les échanges d'eau de l'animal: ces cages étaient hermétiquement closes et parcourues par un courant d'air conditionné.



Dans ces expériences, les animaux n'ingéraient pas toujours réellement la totalité de la ration qui leur était donnée, mais ceci n'a pas une réelle importance car : ou bien le trouble de la diurèse, s'il existe, doit s'accompagner d'un trouble du métabolisme de l'eau et dans ce cas la quantité d'eau ingérée n'influe pas sur la quantité d'urine excrétée, ou bien il n'y a pas de trouble du métabolisme et on doit alors supposer que le principe oligurique agit sur l'ingestion d'eau aussi bien que sur l'excrétion urinaire, celle-ci commandant celle-là. Nous avons toutefois cru bon de faire cette remarque pour nous mettre à l'abri de certaines critiques.

Chez 4 de ces 5 animaux nous avons constaté, comme chez 5 sur 6 des animaux de la série précédente, que l'excrétion urinaire était extrêmement variable pour un même animal d'un jour à l'autre, et que cette variabilité n'était pas modifiée par la double gangliectomie.

Le cinquième animal cependant nous a semblé réagir d'une façon différente: ce lapin qui, avant l'opération et pendant les trois premiers jours, s'était comporté comme les autres animaux de sa série c'est-à-dire n'avait jamais bu la totalité de sa ration quotidienne d'eau, semble avoir à partir du 4<sup>o</sup> jour jusqu'au 13<sup>o</sup> jour, considérablement augmenté sa consommation d'eau, buvant complètement jusqu'à deux rations d'eau par jour. Pendant cette période l'élimination urinaire, toujours très variable, s'est constamment maintenue au-dessus du chiffre le plus élevé atteint dans les conditions normales chez cet individu qui a toujours excrété pendant le reste de la période postopératoire une quantité d'urine plus grande en moyenne que celle des autres animaux.

RRQ

Signalons que ce lapin se distinguait aussi des autres par le fait qu'il n'est jamais parvenu à regagner son poids d'avant l'opération.

Dans une série complémentaire de recherches effectuées pour d'autres buts et où nous n'avons pas mesuré la quantité d'urine journalière, mais où nous avons mesuré avec précision le régime alimentaire, standardisé comme il a été dit plus haut, l'un de nos animaux a également augmenté sa consommation d'eau du 1<sup>o</sup> au 5<sup>o</sup> jour après la gangliectomie. Cet animal, de race albinos, semble ne pas avoir

-4-3-2 1 O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 N 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21  
22 23 24 25jours

Frc. 21

Graphique de l'excrétion urinaire quotidienne chez un lapin gangliectomisé des deux côtés

souffert particulièrement de l'opération puisqu'il a retrouvé dès le deuxième jour le poids qu'il avait avant celle-ci.

Nous donnons ci-contre un graphique où figurent en ordonnées les quantités d'urine émises quotidiennement par l'animal. On remarque que la courbe est interrompue de temps en temps pendant trois jours consécutifs, ceux-ci - correspondant aux périodes de jeûne imposées à cet animal pour les mesures de métabolisme effectuées d'autre part. Etant donnée la privation d'eau subie par lui pendant 48 heures chaque fois, nous n'avons pas cru devoir tenir compte des chiffres d'urine émise pendant ces deux jours ni pendant le troisième, correspondant à quelques heures seulement de réalimentation.

- - HAN Ne | Mu rate Poll pr te 4 Pye VD 4 OL Vs: . ' , )

CÉAPEPRE"TI

## MODIFICATIONS DU MÉTABOLISME DE BASE APRÈS DOUBLE GANGLIECTOMIE CERVICALE SUPÉRIEURE

On sait que les variations d'activité de la glande thyroïde produisent des modifications du métabolisme de base, dont la mesure est couramment employée en clinique humaine et en physiologie expérimentale pour déceler des états d'hyperfonctionnement ou d'hypofonctionnement thyroïdien. La thyroxine, principe hormonal élaboré par la thyroïde et déversé dans le sang, joue, en effet, un rôle essentiel dans la régulation des dépenses d'énergie calorique et des oxydations cellulaires. Une augmentation du taux de cette hormone dans le sang produit une exagération des combustions cellulaires et par conséquent une augmentation des échanges gazeux de l'animal; une diminution de l'excrétion de thyroxine produit au contraire un ralentissement des combustions et une diminution des échanges. Le métabolisme basal qui mesure la dépense énergétique minima de l'animal au repos complet et à jeun depuis un certain temps, se trouve augmenté par rapport au chiffre normal dans le premier cas, et diminué dans le second.

Ayant constaté histologiquement entre le 4<sup>o</sup> et le 21<sup>o</sup> jour après la gangliectomie, un ralentissement progressif et considérable de l'excrétion des produits thyroïdiens, nous avons recherché si, au cours de cette période, on pouvait observer une baisse du métabolisme basal, traduisant physiologiquement cette rétention.

Nous tenons à remercier ici M. le Professeur André MaveR qui a bien voulu nous autoriser à effectuer des mesures de métabolisme dans son laboratoire du Collège de France, nous permettant ainsi de compléter nos recherches d'une façon intéressante. Nous remercions également M. A. GASNIER, Assistant à ce laboratoire, qui a consacré une grosse part de son temps à nous initier à la technique, et à effectuer lui-même un grand nombre de mesures.

## **DESCRIPTION DE L'APPAREIL ET TECHNIQUE DES MESURES**

Nous avons procédé à la mesure du métabolisme basal par calorimétrie indirecte en utilisant l'appareil de À. GASNIER et A. Mayer (25) construit suivant la méthode de Haldane. Il est constitué essentiellement par une cage hermétique en cuivre, placée dans une caisse calorifugée pour éviter toute action calorifique de l'extérieur. La cage, dans laquelle on enferme l'animal, est parcourue par un courant d'air préalablement desséché par passage dans l'acide sulfurique et privé d'anhydride carbonique par passage sur la soude. L'air, aspiré par une pompe placée en fin de circuit, passe, au sortir de la cage, sur un circuit d'absorption destiné à retenir l'eau et l'anhydride carbonique émis par l'animal. Ce circuit comprend:

des absorbeurs pour l'eau, constitués par un barboteur de Williams (W) à acide sulfurique et par un tube témoin (1) placé à sa suite et contenant de la ponce sulfurique :

un absorbeur pour l'anhydride carbonique constitué par un gros tube en U (JO) rempli de soude granulée.

Mais dans ce dernier tube, à partir de la soude qu'il renferme et du gaz carbonique émis par l'animal, la réaction suivante s'effectue :



produisant de l'eau. Celle-ci devra être absorbée par deux tubes supplémentaires (2) et (3) placés aussitôt après (JO) et contenant de la ponce sulfurique.

Notons tout de suite que cette eau n'est pas émise par l'animal, mais représente un produit de la réaction du  $\text{CO}_2$  sur la soude; il faut donc en tenir compte dans l'évaluation du  $\text{CO}_2$  dégagé par l'animal en ajoutant au poids du  $\text{CO}_2$  fixé par le tube à soude (JO) le poids d' $\text{H}_2\text{O}$  fixé par les tubes (2) et (3).

On a directement les quantités d' $\text{H}_2\text{O}$  et de  $\text{CO}_2$  émises par l'animal par le gain de poids des absorbeurs (W) et (1); (JO) (2) et (3), pesés avant et après l'expérience. On obtient la quantité d'oxygène consommé par différence entre la somme des poids de  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  émis par l'animal au cours de l'expérience et la perte de poids subie par lui pendant ce temps.

#### Marche d'une expérience

Après avoir pris la température rectale de l'animal, à jeun depuis 48 heures, on introduit celui-ci dans un « tunnel » en grillage destiné à l'empêcher de bouger. Le tunnel contenant l'animal est placé dans la cage calorimétrique que l'on ferme aussitôt. On bouche les tubulures puis on pèse rapidement la cage

sur une balance sensible à 0 gr. 05 pour 20 kg. de charge, et on note la température à l'intérieur de l'appareil. On met ensuite la cage en place et on la relie aux tubes d'arrivée et de sortie de l'air. On ouvre les robinets permettant la circulation de l'air et on lance le moteur à aspiration en même temps que le chronomètre. Au moyen d'une vanne, placée en fin de circuit juste avant la pompe à aspiration, on règle le débit gazeux à une vitesse suffisante pour entraîner toute l'eau condensée dans la cage pendant la pesée. Ce balayage, auquel on procède pendant 15 minutes au début de chaque expérience, est effectué sur un premier circuit d'absorption (circuit de balayage) constitué ainsi que nous l'avons dit plus haut, et analogue à un second circuit qui servira pendant l'expérience réelle. On ralentit ensuite le débit au niveau normal pour les expériences, et on fait passer le courant d'air sur le second circuit (circuit d'expérience réelle). Au bout de 2 heures 30 minutes, durée que nous avons toujours

observée pour l'expérience réelle, on arrête la circulation d'air, on débranche le circuit de la cage, on bouche les tubulures de celle-ci et on la pèse à nouveau (en notant toujours sa température) pour obtenir la perte de poids de l'animal pendant la durée de l'expérience totale. On libère ensuite l'animal dont on prend encore une fois la température rectale, afin de s'assurer de l'état de l'animal au cours de l'expérience. La température baisse généralement de quelques dixièmes de degré du fait du repos absolu de l'animal pendant ce temps.

On procède ensuite à la pesée des divers absorbeurs de chacun des circuits afin d'obtenir, par différence avec leur poids initial, les poids d' $H_2O$  et de  $CO_2$  émis pendant le balayage et pendant l'expérience réelle.

Le balayage, qui a pour but d'entraîner les gaz produits par l'animal depuis le moment de la fermeture de la cage jusqu'à celui de l'établissement du courant d'air, c'est-à-dire pendant la pesée de la cage contenant l'animal et pendant les préparatifs de la mise en route de l'expérience, permet aussi à l'animal de s'adapter aux conditions de l'expérience ; on évite ainsi des erreurs dues aux modifications émotives de la respiration de l'animal pendant les premières minutes de son emprisonnement.

La technique des mesures, que nous avons sommairement décrite et dans le détail de laquelle nous ne voulons pas entrer ici, permet ainsi de recueillir toutes les données nécessaires pour calculer les échanges gazeux de l'animal pendant le temps de l'expérience (2 heures 30 minutes) et du balayage (15 minutes). Nous avons exprimé le métabolisme basal de l'animal en volume d'oxygène consommé par heure et par kilogramme d'animal, sans l'évaluer en calories, ce dernier mode n'offrant pas de renseignements plus faciles à interpréter pour nos expériences.

Les mesures ont toujours été faites dans les mêmes conditions de poids pour un même animal et à température ambiante sensiblement constante (16°). Elles ont porté sur cinq animaux gangliectomisés bilatéralement, suivant la technique habituelle, par M<sup>r</sup> CHaLNor au laboratoire de

Tableau indiquant les variations du métabolisme basal à la suite de la double gangliectomie

## **Tome | Nacre | Hbée | Due | Emisen cor]** **Cgeier| Re | Emission HO**

G. 32 2.443 14-3-38 0.364 0.508 0.716 0.549 » 2.600 22-3-38  
0.335 0.471 0.7II 0.550

Opération ...

IIS OUENe Se. » 2.552 15-4-38 0.394 0.549 0.718 0.583 LOU  
Ce » 2.538 21-4-38 0.447 0.591 0.757 0.576 GP Joe vonc » 2.500  
6-5-38 0.433 0.567 0.764 0.618 (Ci de 2.420 10-3-38 0.364  
0.492 0.739 0.638 » 2.434 17-3-38 0.400 0.536 0.745 0.622

Opération ...

ÉOMROEE 030 » 2.527 12-4-38 0.412 0.584 0.705 0.629 TE  
IOUES TE: » 2.490 19-4-38 0.433 0.526 0.824 0.622 220. »  
2.502 26-4-38 0.4505 0.555 0.812 0.533 SA OUE ere » 2.433 5-  
5-38 0.433 0.550 0.787 0.510 G. 34 2.873 3-3-38 0.333 0.466  
0.751 0.513 » 2.922 9-3-38 0.319 0.461 0.697 0.552

Opération ...

10° JOUTE.... » 3.063 14-4-38 0.342 0.497 0.588 0.587  
NOUS » 21-4-38 0.386 0:467 0.827 0.567 G. 35 2.509 18-3-38  
0.343 0.463 0.7AI 0.646 » 2.438 23-3-38 0.350 0.450 0.778  
0.616

Opération ...

OUTRE » 2.403 11-4-38 0.419 0.543 0.773 0.688 TaNOuT re  
» 2.301 16-4-38 0.389 0.554 0.703 0.668 18 Nour. » 2.426 22-4-  
38 0.418 0.550 0.761 0.586 2A out » 2.423 28-4-38 0.429 0.517  
0.830 0.661 G. 36 2.444 2-3-38 0.381 0.515 0.74I 0.671 » 2.418



8-3-38 0.422 0.581 0.726 0.665 » 2.4TA 15-3-38 0.385 0.525  
0.732 0.642

Opération ...

LAN Joue » 2.496 18-4-38 0.463 0.629 0.735 0.621 25° jour  
.... » 29-4-38 0.454 0.611 0.742 0.813

dr

M. le Professeur MAYER, et ont toujours été effectuées après un jeûne absolu des animaux pendant 48 heures. E. LE BRETON (81) à, en effet, montré que c'est au bout de ce temps de jeûne que le métabolisme est le plus bas pour un lapin de 2 à 3 kg.

Le tableau ci-contre indique les chiffres trouvés pour l'émission d'anhydride carbonique, la consommation d'oxygène, le quotient respiratoire et l'émission d'eau avant la double gangliectomie et de 7 à 38 jours après celle-ci. Il montre clairement pour chaque animal des modifications importantes des échanges gazeux dans le sens d'une augmentation progressive jusque vers le 25° jour. Les dernières mesures effectuées chez deux animaux après le 31° jour, indiquent une tendance au ralentissement des échanges par rapport au niveau maximum atteint du 20° au 25° jour.

Nous avons ainsi constaté dans cette série d'expériences et contrairement à ce que nous attendions une hausse du métabolisme basal.

Dans un esprit de contrôle scientifique, dont nous nous félicitons aujourd'hui car il nous a évité une erreur grossière, et avec l'intention de tenter un rapprochement entre la structure de la glande thyroïde et les manifestations de son activité chez le

même individu, nous avons sacrifié les animaux à des intervalles divers après l'opération. Il a toujours été procédé par la méthode habituelle (saignée par incision du cœur après asphyxie au chloroforme) au sacrifice effectué le lendemain de la dernière mesure, l'animal ayant été dans l'intervalle replacé dans ses conditions de vie normale et réalimenté.

L'examen histologique a révélé dans tous les cas, 17, 25, 26, 38 et 40 jours après la double gangliectomie, des images thyroïdiennes également inattendues et très différentes de celles observées jusqu'alors chez les animaux opérés à Nancy. On se rappelle que la modification la plus caractéristique était l'augmentation constante et considérable des dimensions des follicules avec accumulation à leur intérieur de grandes quantités de colloïde extrêmement dense.

L'épithélium prenant le type endothéliforme, nous avons conclu, de l'ensemble de ces indications, à un ralentissement accusé et même à un arrêt des phénomènes d'excrétion du produit thyroïdien. Ce que nous avons observé chez les cinq animaux utilisés pour les mesures du métabolisme

#### FIG. 22

Thyroïde de lapin gangliectomisé depuis 17 jours et ayant subi 48 heures de jeûne avant chaque mesure de métabolisme Remarquer la petitesse des vésicules vides de colloïde et la hauteur de l'épithélium, du type excréteur. Le conjonctif est rendu très apparent sur la photographie par le procédé de coloration employé Fix.: Bouin; Col.: Mallory; X 70 (Microphot. P. FLORENTIN)

basal, et qui consiste essentiellement en une réduction constante et maximale de la taille des follicules, plaide au

contraire en faveur d'une hyperexcrétion de la colloïde dont la glande se montre toujours très pauvre, et, dans trois cas sur cinq, absolument dépourvue. Les follicules, tous de

très petites dimensions, vides, serrés les uns contre les autres et constitués par un épithélium élevé donnent à la glande un aspect homogène très particulier que nous n'avions jamais encore rencontré chez le Lapin.

Ces images d'hyperexcrétion thyroïdienne manifeste sont en accord avec les constatations physiologiques relatives aux échanges gazeux de ces animaux.

Cette deuxième série d'expériences, effectuée à Paris, est en désaccord avec celle que nous avons effectuée à Nancy. La même opération pratiquée dans les deux séries par les mêmes opérateurs et suivant la même technique nous a toujours donné: à Nancy, un ralentissement considérable et même un arrêt de l'excrétion de la glande thyroïde histologiquement constatée entre le 4<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour; à Paris, une augmentation de l'excrétion glandulaire, physiologiquement constatée par l'élévation du métabolisme basal de l'animal à partir du 7<sup>e</sup> jour (\*) et histologiquement vérifiée de 17 à 40 jours après l'opération.

Chaque série étant très homogène, puisque les résultats obtenus dans chacune sont très concordants entre eux, nous avons cherché les raisons de cette discordance. Parmi celles que nous avons tout d'abord envisagées se placent les conditions particulières de nutrition introduites par la technique de mesure des échanges. Nous avons signalé qu'à Paris les animaux avaient été soumis à des alternatives d'alimentation et de jeûne, une période de 48 heures de jeûne devant précéder chacune des mesures, et

qu'ils avaient été réalimentés pendant une période variant de 6 à 24 heures selon les individus avant d'être sacrifiés.

(\*) Des mesures du métabolisme n'ont pas été effectuées avant cette date par suite de l'état des animaux après l'opération. Ceux-ci, en effet, ne mangent que fort peu ou même pas du tout pendant 24 heures environ, et en conséquence subissent une légère perte de poids que nous avons indiquée. Ce n'est qu'après un délai de quatre à cinq jours en général qu'ils reprennent leur poids d'avant. l'opération, condition qu'il faut nécessairement observer pour effectuer des mesures valables ainsi que nous l'avons déjà dit; c'est à

ce moment seulement que l'on peut faire débiter la période de 48 heures de jeûne préparatoire à la mesure des échanges gazeux de l'animal.

Nous devons avouer ne pas avoir soupçonné en entreprenant ces mesures la possibilité d'une influence quelconque du jeûne sur le fonctionnement de la glande thyroïde, et n'avoir qu'entre-vu, d'une façon très confuse et sans y attacher autrement d'importance, celle d'une influence du jeûne sur la structure histologique d'une glande endocrine.

Cependant, ayant déjà pressenti, bien avant cette série expérimentale, que diverses conditions influant sur l'animal dans la période précédant le sacrifice étaient susceptibles de modifier dans une certaine mesure la structure histologique de ses glandes endocrines, nous nous étions depuis longtemps imposé d'observer certaines règles pour le sacrifice. C'est en partie pour obéir à ces règles, et en partie aussi à cause d'un raisonnement un peu simpliste, que nous avons adopté cette mesure de réalimentation de

l'animal avant le sacrifice, en l'appliquant d'ailleurs d'une façon assez irrégulière, ce qui prouve le peu d'importance que nous y attachions. (Le premier animal fut sacrifié après 6 heures de réalimentation, le deuxième après 24 heures, le troisième après 17 heures, le quatrième après 15 heures et le cinquième ne fut pas réalimenté pour le comparer au quatrième, ces deux derniers animaux ayant été sacrifiés alors que nous avions déjà commencé à recherché l'influence du jeûne et de la réalimentation sur la glande. Nous pensions, grâce à la réalimentation terminale, restituer à la glande, dans le cas où elle aurait été modifiée, sa structure d'avant le jeûne, structure que nous étions persuadé de retrouver identique à celle observée dans toutes nos expériences précédentes réalisées à Nancy. Nous montrerons par l'exposé rapide des diverses expériences que nous avons effectuées comment nous avons dû changer d'opinion sur ce sujet:

RULES autre cause susceptible de jouer un rôle dans la divergence de nos deux séries expérimentales pouvait résider dans la différence de régime alimentaire suivi par les animaux à Paris et à Nancy.

CHAHOVITCH et FRAJND (45) ont, en effet, signalé l'influence de l'alimentation sur la structure thyroïdienne des

lapins: les animaux nourris de choux présentent des thyroïdes hyperplasiées, formées de vésicules de toute petite taille et dont beaucoup ne contiennent pas de colloïde; cet aspect rappelle le goitre parenchymateux diffus.

D'autre part, nous signalerons en passant, ceci sortant un peu de nos préoccupations actuelles que PENAU et et SIMONNET

(90) ont également noté l'influence du régime alimentaire dans certaines réactions hormonales.

Alors que nos animaux recevaient à Nancy une alimentation variée, constituée principalement de betteraves et de foin, quelquefois de feuilles de choux, de croûtes de pain, la ration quotidienne, donnée en deux fois, n'étant pas mesurée exactement. ceux de Paris étaient nourris suivant un régime standard bien équilibré pour les maintenir à leur poids: il comprenait 100 grammes de carottes, 105 gr. d'avoine, 25 gr. de son et 100 gr. d'eau régulièrement donnés à la même heure une fois par jour.

C'est en tenant compte aussi de cette seconde possibilité que nous avons entrepris les recherches suivantes, en vue de découvrir la cause d'un tel désaccord entre les résultats de deux séries d'expériences que nous pensions devoir être aussi semblables et aussi concordantes que possible.

Nous avons toujours adopté dans la suite des expériences le régime standard utilisé à Paris, sauf dans quelques cas où nous avons spécifié le contraire.

D'autres facteurs tels que la race des animaux (quoique nous ayons toujours utilisé des lapins domestiques non sélectionnés), leurs conditions de vie, le climat, la pression barométrique, la teneur de l'air en certains produits particuliers à Paris, la composition minérale de l'eau de boisson, etc., ont peut-être aussi leur influence sur la structure et le fonctionnement thyroïdien. Nous ne les avons pas étudiés ici.

## CELA EVER EAU

RECHERCHES ACCESSOIRES, ET CRITIQUE DE LA VALIDITÉ DES RÉSULTATS ACQUIS, CONCERNANT L'ACTIVITÉ THYROIDIENNE APPRÉCIÉE PAR LA MESURE DU MÉTABOLISME DE BASE.

Pour nous en tenir aux faits expérimentaux relevés dans deux séries, effectuées l'une à Nancy, l'autre à Paris, nos constatations se ramènent à ceci:

D'une part la double gangliectomie cervicale supérieure produit chez l'animal nourri suivant ses besoins une accumulation progressive de colloïde dans les follicules thyroïdiens, jusque vers le 21<sup>e</sup> jour. D'autre part la double gangliectomie cervicale supérieure produit chez l'animal périodiquement soumis au jeûne absolu pour des durées de 48 heures, une élévation du métabolisme de base, progressive elle aussi jusqu'aux environs du 24<sup>e</sup> jour ; à l'examen histologique les glandes thyroïdes se révèlent toujours vides de colloïde chez ces animaux 17, 25, 26, 38 et 40 jours après la gangliectomie.

Nous avons recherché si le jeûne peut apporter des modifications histologiquement visibles dans le fonctionnement thyroïdien.

Les indications que nous avons pu recueillir dans la bibliographie concernant l'influence du jeûne sur la structure thyroïdienne sont très restreintes: chez deux Cobayes et un Lapin soumis au jeûne pendant 48 heures et 72 heures, José BACELAR (1) à constaté que les thyroïdes renfermaient des vésicules petites et moyennes laissant filtrer la

colloïde dans les interstices. Ceci semble en faveur de l'idée d'une excrétion de colloïde par résorption au cours du jeûne.

Nous avons entrepris nous-même cette étude et réalisé plusieurs groupes d'expériences présentant entre elles des variations de modalités légères mais suffisantes cependant pour amener de notables différences dans les résultats. Certaines de ces variations de conditions expérimentales, involontaires à l'origine, résultent de différences d'habitudes dans les soins donnés aux animaux aux laboratoires de Paris et de Nancy. Nous avons, en effet, puisé, en plus de nos recherches personnelles, dans le matériel histologique fourni par des expériences voisines des nôtres faites au laboratoire de M. le Professeur MAYER.

D'autres variations sont imputables à notre espoir de résoudre le problème, ce qui nous a poussé à l'envisager successivement sous divers angles et à multiplier nos expériences. Celles-ci ne sont cependant pas encore suffisamment nombreuses pour permettre de résoudre définitivement la question, mais nous pensons qu'elles font entrevoir certaines causes ayant interféré avec les effets habituels de la gangliectomie. Nombre de problèmes, soulevés au cours de ces recherches accessoires, nous ont semblé dignes d'intérêt et nous nous proposons de reprendre ultérieurement cette étude de façon plus systématique. à l'aide d'une expérimentation plus poussée.

Nos expériences ont porté sur des animaux gangliectomisés et sur des animaux normaux. Les résultats auxquels nous sommes arrivés sont de valeur et de signification inégales. Nous réservant de refaire certaines expériences qui laissent subsister un doute, nous les exposerons très brièvement et nous insisterons seulement sur celles dont les résultats sont certains, seules expé-



riences qui soient d'ailleurs directement liées au problème posé par

l'étude du métabolisme basal chez les animaux gangliectomisés.

## **I. — INFLUENCE DU JEUNE PÉRIODIQUE CHEZ LE LAPIN GANGLIECTOMISÉ**

Nous apportons les résultats obtenus dans deux séries d'expériences.

La première est constituée par les animaux mêmes qui ont été utilisés pour les mesures du métabolisme. Tous les animaux quel que soit le temps écoulé après la gangliectomie (17 à 40 jours) ont présenté des glandes thyroïdes absolument vides de colloïde ou n'en renfermant qu'excessivement peu. Les vésicules, toutes de très petite taille sont constituées par des cellules épithéliales du type cylindrique. Dans une glande on rencontre quelques vésicules de plus grande taille mais toujours limitées elles aussi par un épithélium élevé. En somme ces glandes offrent l'aspect de glandes vidées dont toute la colloïde a été excrétée.

La seconde série expérimentale, effectuée à Nancy pour contrôler les résultats précédents, comprend des animaux chez qui l'on a tenté de reproduire les conditions de jeûne périodique auxquelles étaient soumis les animaux pour la mesure du métabolisme basal.

Trois animaux, acclimatés au laboratoire et au régime alimentaire standard (déjà décrit) pendant 8 jours, subirent d'abord deux périodes de jeûne absolu pendant 48 heures, espacées d'un intervalle de trois jours. Trois jours après la réalimentation pour deux de ces animaux, quatre jours après pour le troisième, on pratiqua la double gangliectomie cervicale supérieure et l'on fit observer à deux d'entre eux (107 et 109) du 5<sup>o</sup> au 7<sup>o</sup> jour et du 12<sup>o</sup> au 14<sup>o</sup> jour après l'opération deux périodes de 48 heures de jeûne absolu. Ces deux sujets furent sacrifiés sans réalimentation à la fin de cette dernière période de jeûne. Le troisième ayant jeûné aussi du 5<sup>o</sup> au 7<sup>o</sup> jour, fut sacrifié le 12<sup>o</sup> jour, sans avoir subi une seconde période de jeûne (108).

Les thyroïdes de ces animaux, loin de présenter la structure histologique qu'elles acquièrent chez les animaux gangliectomisés régulièrement nourris, structure caractérisée,

rappelons-le, par la présence presque exclusive de grands follicules contenant une colloïde extrêmement dense et non vacuolisée limités par un épithélium fortement aplati, n'étaient cependant pas absolument comparables à celles des animaux opérés pour les mesures du métabolisme basal. Nous les décrirons sommairement, en commençant par la glande qui se rapproche le plus des glandes prélevées chez les animaux précédents (parisiens), à métabolisme élevé. Cette thyroïde présente une structure homogène et est presque uniquement composée de petites vésicules à épithélium haut, ne renfermant que peu de colloïde, jaune orangée ou bleue, très fortement vacuolisée. Elle appartient à l'animal 108, sacrifié douze jours après la gangliectomie, en période d'alimentation régulière depuis cinq jours après les deux périodes de jeûne ayant précédé la gangliectomie et l'unique

période l'ayant suivie. Elle est notamment comparable à celle du Lapin 135, sacrifiée après 24 heures de réalimentation et 25 jours de gangliectomie avec jeûne périodique.

Les deux autres thyroïdes, moins homogènes, présentent des vésicules assez petites pour l'une (109), de taille plus variable chez l'autre (107), mais possédant toutes un épithélium haut. La colloïde que renferment ces vésicules n'est jamais très dense ni rétractée: elle est au contraire fortement attaquée sur ses bords, sauf dans certaines vésicules centrales de 109 où elle remplit exactement ces vésicules avec l'épithélium desquelles elle est en contact.

Dans un quatrième cas, où nous avons un peu modifié l'expérience, nous avons trouvé au contraire une image thyroïdienne très différente des précédentes et assez voisine de celle que nous obtenions chez l'animal gangliectomisé régulièrement nourri. Il s'agit d'un animal (111) qui, pour des raisons matérielles, s'écarte un peu des conditions de la série précédente dans laquelle nous aurions voulu pouvoir le ranger: mâle, adulte, et de même poids que les trois animaux précédents, il s'en distingue cependant par sa race (albinos) et surtout par son séjour moins prolongé au laboratoire, ce qui lui a valu de n'observer le jeûne qu'une fois seulement, du 5<sup>o</sup> au 7<sup>o</sup> jour après la gangliectomie. Sa

glande thyroïde comprenait une grande abondance de grosses vésicules à épithélium aplati, presque endothéliforme, contenant une colloïde dense, rétractée, se colorant en orange ou en rouge. D'autres vésicules, de taille variable mais généralement assez grande, étaient bordées par un épithélium de hauteur moyenne, et renfermaient une colloïde d'apparence un peu plus fluide, se colorant en bleu et auréolée de vacuoles, ou prenant dans cer-

taines zones, généralement périphériques, une coloration bleue alors que le centre se colorait en jaune. Grâce à l'absence de petites vésicules et d'îlots interstitiels, sauf dans un petit territoire où les vésicules sont moyennes et petites, la glande a dans son ensemble un aspect homogène qui indique un ralentissement des phénomènes d'excrétion; c'est en cela qu'elle est comparable à celles de la série expérimentale de Nancy. Nous croyons que ce parallélisme est dû au fait que l'animal, n'ayant jeûné que 48 heures en tout, se trouve presque dans les conditions de nutrition régulière des animaux de la première série de Nancy.

En résumé, dans les trois cas que nous avons rapportés précédemment comme chez tous les animaux ayant servi à la mesure du métabolisme, l'alternance plus ou moins régulière de périodes d'alimentation et de périodes de jeûne empêche l'accumulation de colloïde qui se produit régulièrement dans la thyroïde des animaux gangliectomisés, nourris quotidiennement.

## **II. — INFLUENCE DU JEÛNE PÉRIODIQUE CHEZ L'ANIMAL NORMAL**

Nous avons étudié l'influence du jeûne périodique chez deux animaux normaux. Le premier, qui a servi de témoin aux trois animaux gangliectomisés et jeûnant périodiquement de la série précédente de Nancy, a observé quatre périodes de jeûne absolu, de 48 heures chacune, espacées respectivement de 3, 8 et 6 jours de réalimentation au régime standard habituel; il a été sacrifié, sans réalimen-

tation préalable, à la fin de la quatrième période de jeûne.

Sa thyroïde présente une structure assez complexe et sans grande signification semble-t-il. Elle contient, dans des plages de petites vésicules à colloïde orangé, un certain nombre de vésicules énormes renfermant une colloïde extrêmement dense, souvent rétractée au centre de la cavité, ou, plus rarement, une colloïde très fluide, se colorant en bleu pâle. Dans tous les cas, l'épithélium est très élevé, particulièrement celui qui constitue la paroi des très petits follicules, et il semble donc qu'on puisse lui attribuer un rôle excrétoire et probablement aussi sécrétoire. Mais, en l'absence de témoin, non jeûneur, de cet animal, il est impossible de tirer une conclusion quant à l'influence du jeûne périodique chez l'animal normal.

La deuxième expérience a été réalisée sur une période moins longue, mais d'une façon plus rigoureuse puisqu'elle comporte deux animaux dont l'un, normal, sert de témoin au jeûneur. Un Lapin ayant subi deux périodes de 48 heures de jeûne, séparées par trois jours de réalimentation au régime habituel non standardisé, a été sacrifié en même temps que son témoin, 9 heures après la fin de la deuxième période de jeûne. La comparaison histologique des thyroïdes a révélé chez le jeûneur une augmentation considérable de l'excrétion colloïde (des vésicules de résorption s'observent dans tous les follicules) par rapport au témoin dont un certain nombre de gros follicules semblent plutôt en phase de rétention colloïde au milieu de zones à forte excrétion.

En résumé, tandis que la première expérience ne permet de tirer aucune conclusion, la seconde montre la résorption colloïde au cours du jeûne.

## IIT. — INFLUENCE D'UNE SEULE PÉRIODE DE 48 HEURES DE JEUNE CHEZ LE LAPIN GANGLIECTOMISÉ

Nous avons opéré sur deux Lapins de la même portée, mâles, adultes pesant 2.200 gr. Après avoir été isolés pendant 11 jours, et soumis à un régime alimentaire régulier

analogue au régime standard que nous avons adopté pour nos expériences de mesure du métabolisme basal, ils ont subi la double gangliectomie cervicale supérieure. Le huitième jour après l'opération on supprime toute nourriture à l'un d'eux (N° 106) et le dixième jour les deux animaux furent sacrifiés en même temps et dans les mêmes conditions. Ce temps s'était révélé suffisant chez les animaux gangliectomisés de la série de Nancy, pour produire des modifications fort nettes de la structure histologique de la thyroïde.

La comparaison des glandes thyroïdes de ces deux animaux nous a donné aussi des indications concernant l'influence possible du jeûne sur le fonctionnement thyroïdien chez l'animal gangliectomisé. La glande thyroïde de l'animal gangliectomisé, témoin non jeûneur N° 105, présente une structure mixte où l'on retrouve, à côté de vésicules petites renfermant une colloïde bleue très fortement vacuolisée et limitée par un épithélium de hauteur normale, un nombre considérable de très grosses vésicules. Certaines de ces vésicules ont un épithélium normal assez haut et renferment une colloïde bleue, relativement fluide et attaquée sur ses bords par des vacuoles dites de résorption. Mais la plupart contiennent une colloïde plus dense, se colorant en jaune orangé, sans vacuole, et possèdent un épithélium aplati. L'apparition de cette dernière catégorie de grandes vésicules est, ainsi qu'on se le rappelle, la modification la plus caractéristique surve-

nant dans la glande après la double gangliectomie et correspond, dans notre interprétation de l'activité thyroïdienne, à une accumulation du produit de sécrétion.

Chez l'animal sacrifié après 48 heures de jeûne ( 106) nous avons observé une structure thyroïdienne assez voisine, dans l'ensemble, de celle du témoin non jeûneur, mais plus homogène toutefois. Un examen plus approfondi révèle, dans les grosses vésicules, la présence à peu près constante de vacuoles découpant la colloïde incluse qui a un aspect moins dense: elle fixe avec moins d'intensité la couleur jaune orangé et se colore souvent sur les bords et

dans certaines zones en bleu intense. L'épithélium est toujours haut, indiquant, d'après les tests adoptés par nous, un état d'excrétion active.

Ainsi nous pensons pouvoir interpréter l'action du jeûne sur la thyroïde du Lapin gangliectomisé, comme une mobilisation de la colloïde, emmagasinée en plus grande abondance chez celui-ci que chez l'animal normal. Cette observation unique n'aurait pas grande valeur si elle n'allait dans le même sens que d'autres observations du même genre où les conditions expérimentales étaient légèrement différentes (jeûne périodique chez le Lapin gangliectomisé, v.p. )

## **IV. — INFLUENCE DU JEUNE CHEZ LE LAPIN NORMAL**

### **A) Avec réalimentation**

Nous passerons rapidement sur cette expérience dans laquelle nous avons cherché à reproduire chez l'animal normal les conditions particulières de nutrition dans lesquelles se trouvaient, au moment de leur mort, les animaux gangliectomisés pour la mesure du métabolisme basal. Un Lapin mâle adulte fut mis au jeûne absolu pendant 60 heures et réalimenté pendant 7 h. 1/2 avant d'être sacrifié en même temps que son témoin, animal normal de mêmes sexe et poids; ces deux animaux avaient séjourné une dizaine de jours au laboratoire à Paris où ils étaient soumis au régime standard déjà indiqué.

La comparaison histologique des thyroïdes de ces deux sujets a révélé à la fois des signes de résorption très accusée dans certaines zones, et dans d'autres, un état d'emmagasinement de la colloïde plus grand chez le jeûneur que chez le témoin, celui-ci contenant cependant déjà une quantité de colloïde particulièrement grande pour un animal normal. Le jeûneur présentait ainsi et à la fois des signes importants de rétention colloïde et d'excrétion. Nous pensons avoir eu affaire, dans cette expérience, à deux animaux en état de sécrétion plus forte que l'excrétion et cette condition particulière nous interdit de conclure.

#### B) Influence du jeûne sans réalimentation finale

Nous avons pensé que, dans les expériences précédentes, la réalimentation, avant le sacrifice, des animaux jeûneurs était de nature à introduire des modifications de l'état provoqué par le jeûne. En conséquence, nous avons effectué une nouvelle série d'expériences en sacrifiant après divers temps de jeûne des animaux par ailleurs normaux et bien acclimatés aux clapiers du laboratoire. Cette série, très importante du fait que nous avons eu la bonne fortune de pouvoir profiter d'expériences réalisées au



laboratoire de M. le Professeur MAYER concurremment aux nôtres, comprend des animaux ayant jeûné de 1 heure à 100 heures sans aucune ingestion pendant cette période.

Nous passerons assez rapidement sur les résultats donnés par les animaux ayant jeûné moins de 24 heures, car nous pensons que la privation de nourriture ne se fait pas immédiatement sentir, bien que l'on considère généralement que le Lapin mange constamment. D'autre part, il est vraisemblable que cet animal continue pendant très longtemps à assimiler les aliments ingérés avant la privation de nourriture; nous ignorons la durée de cette période, qui nous semble devoir être assez longue puisque l'estomac contient encore des matières alimentaires plusieurs jours après la dernière ingestion. Il est donc logique de supposer que les réactions de la glande thyroïde au jeûne ne puissent être qu'assez tardives.

Nous expériences de trois et quatre jours, bien que trop brèves encore, nous apparaissent cependant devoir être plus valables que celles de plus courte durée effectuées à Paris et dont les résultats histologiques sont difficiles à interpréter par ce qu'ils manquent de régularité. C'est pour cette raison que, sortant des limites de temps observées pour le jeûne dans les expériences consacrées à l'étude des variations du métabolisme basal, nous avons prolongé le jeûne au delà de 48 heures.

Afin de rendre cet exposé plus clair, nous le diviserons en deux paragraphes, en distinguant l'action du jeûne

## LOU

court et l'action du jeûne prolongé. Nous commencerons par envisager l'action du jeûne prolongé dont les résultats très nets sont faciles à interpréter.

a) Jeûne prolongé. — Dans une série effectuée à Nancy, et qui comprend trois animaux sacrifiés respectivement au bout de 2, 3 et 4 jours de jeûne, les résultats, tous concordants, nous permettent de conclure à une excrétion totale de la colloïde: la glande, de structure absolument homogène, n'en renferme plus que des traces dans de toutes petites vésicules.

b) Jeûne de courte durée. — Des expériences de plus courte durée ont été effectuées à Paris et ont donné des résultats inconstants.

Sur huit animaux sacrifiés au cours de la première journée de jeûne (de 1 heure à 18 heures après la dernière ingestion) nous avons constaté que dans quatre cas, la thyroïde, de structure très homogène, ne renfermait pas ou seulement quelques traces de colloïde, très fortement vacuolisée, dans des vésicules minuscules à paroi épithéliale élevée.

Cet aspect, est identique à celui que nous avons observé chez deux animaux témoins sacrifiés aussitôt après l'ingestion.

Les thyroïdes de deux animaux sacrifiés après 3 heures et 12 heures de jeûne présentaient, avec des territoires périphériques homogènes constitués uniquement de petites vésicules analogues à celles des animaux précédents, mais contenant parfois de la colloïde orangée, des zones, généralement centrales, comprenant des vésicules de taille moyenne, à colloïde orange fortement

attaquée sur les bords et contenant souvent une boule de colloïde bleue plus fluide.

Enfin, les deux derniers animaux présentaient, l'un après 6 heures de jeûne, l'autre après 15 heures, une structure thyroïdienne beaucoup plus complexe, voisine de celle que nous avons observée chez deux animaux sacrifiés après

24 heures de jeûne, et chez deux autres sacrifiés après 48 heures. Les glandes de tous ces animaux sont constituées de vésicules de toutes tailles, avec une majorité de grandes vésicules. La colloïde qu'elles renferment, de densité variable mais généralement assez faible, ne semble pourtant pas s'accumuler mais, au contraire, devoir être résorbée au cours du jeûne, car elle est toujours cernée d'un grand nombre de vésicules de résorption. Les follicules, dont l'épithélium est du type élevé, sont généralement de forme très irrégulière, écrasés par suite de la résorption de la colloïde, et séparés les uns des autres par des îlots interstitiels et des territoires de petites vésicules. Chez un dernier animal, sacrifié après 24 heures de jeûne, la glande de structure assez homogène ne renfermait guère que de très petites vésicules, vides ou à colloïde peu dense, limitées par un épithélium élevé.

Ce qui ressort de l'étude précédente c'est qu'il est difficile, d'établir une correspondance entre les images histologiques de la thyroïde et l'état de nutrition d'un animal normal. Cette question appelle de nouvelles recherches. Mais puisqu'il ne semble pas y avoir d'aspect thyroïdien caractéristique de la nutrition normale, il est naturel qu'on ne trouve pas d'images correspondant toujours à l'état de jeûne chez l'animal normal jeûneur.

Par contre chez l'animal gangliectomisé en état de nutrition normale l'image thyroïdienne est caractéristique: c'est une image de réplétion. Chez l'animal gangliectomisé, soumis à un jeûne unique ou au jeûne répété, l'image thyroïdienne est également caractéristique: c'est une image de déplétion.

Ces diverses données suggèrent qu'il y a toute une série de recherches à entreprendre sur des animaux dans différents états de nutrition.

Cependant les indications que nous avons déjà recueillies au cours de nos recherches accessoires nous autorisent à

## AO

envisager dès maintenant l'influence du jeûne sur l'excrétion thyroïdienne chez le Lapin, et plus particulièrement après la double gangliectomie. 11 semble possible d'expliquer l'élévation du métabolisme basal par une libération des produits thyroïdiens dans la circulation. Cette libération, qui paraît inhibée chez l'animal gangliectomisé, normalement nourri suivant ses besoins ou du moins son appétit, se ferait chez l'animal jeûneur à la faveur du jeûne lui-même. Les produits sécrétés au cours de la phase d'hypersécrétion et d'accumulation de colloïde dans les vésicules, consécutivement à l'ablation des ganglions sympathiques innervant la glande pituitaire, seraient utilisés au cours du jeûne, et c'est cette utilisation qui serait rendue évidente par l'élévation des échanges de l'animal.

La première série expérimentale, celle où seule joue la gangliectomie, serait physiologiquement plus valable que la seconde où viennent s'enchevêtrer et interférer les actions dues à la gangliectomie et celles dues aux variations des états de nutrition. Il v aurait lieu de reprendre ces expériences en mesurant avant et après le jeûne le métabolisme de base des animaux gangliectomisés, afin de pouvoir distinguer les modifications dues à la gangliectomie de celles dues au jeûne chez l'animal gangliectomisé. Il convient enfin d'insister sur le fait que les différentes glandes endocrines étant liées entre elles le mécanisme du fonctionnement de la glande thyroïde et de ses réactions à des influences extérieures est rendu plus complexe et difficile à expliquer.

usions

Résumé et concl

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Le présent travail a eu comme point de départ l'hypothèse suivante: la glande pituitaire qui reçoit deux contingents de fibres nerveuses, l'un hypothalamique, l'autre émanant du ganglion sympathique cervical supérieur, est innervée dans son ensemble par ces deux catégories de fibres. Cette glande étant soumise aux diverses influences qui lui parviennent par ces deux systèmes d'innervation, que, par analogie avec d'autres organes et avec d'autres glandes endocrines aussi, on peut supposer être antagonistes l'un de l'autre, secrète et excrète à un moment donné en fonction de l'équilibre existant à ce moment entre le tonus de ces deux innervations.

Notre expérimentation a eu pour but de rompre cet équilibre physiologique en donnant la prédominance fonctionnelle à l'une ou l'autre de ces innervations. Elle comporte en gros deux séries d'interventions pratiquées sur le Lapin: l'excitation faradique des cordons sympathiques cervicaux; la suppression de toute stimulation sympathique par l'ablation des ganglions cervicaux supérieurs. Nous avons étudié les réactions de la glande pituitaire par des méthodes histologiques et physiologiques, et nous avons essayé de donner une interprétation physiologique de l'activité hypophysaire en nous basant sur les réactions histologiques et physiologiques de la plupart des constituants du système endocrinien.

## **I. — EFFETS DE L'EXCITATION ÉLECTRIQUE DU SYMPATHIQUE CERVICAL**

1° L'excitation faradique unilatérale et de courte durée du cordon sympathique cervical, au niveau ou légèrement

au-dessous du ganglion cervical supérieur, produit une vasodilatation du lobe antérieur avec accentuation très marquée de la chromophilie des lobes antérieur et intermédiaire et forte neurocrinie dans le lobe nerveux.

L'excitation bilatérale produit une vaso-dilatation passagère moins intense et un début d'excrétion dans les capillaires des lobes antérieur et intermédiaire et dans les interstices tissulaires du lobe nerveux et de la tige.

2° Au niveau de la thyroïde on ne constate aucune modification structurale après l'excitation unilatérale de courte durée du cordon sympathique cervical.

Après l'excitation bilatérale et de durée un peu plus longue, on constate parfois au niveau de la thyroïde des signes indiquant un début de sécrétion intrafolliculaire.

## **II. — EFFETS DE LA GANGLIECTOMIE**

### **A) Ganghectomie umlatérale**

1° L'ablation d'un seul ganglion cervical supérieur ne détermine pas de modifications structurales appréciables de la glande pituitaire;

2° Cette opération ne détermine pas non plus de modification du lobe thyroïdien du côté opéré par rapport au côté intact.

### **B) Gangliectomie bilatérale**

1° La double gangliectomie cervicale supérieure provoque au niveau de l'hypophyse des modifications structurales importantes qui s'installent quelques heures après l'opération et qui évoluent dans le temps pendant plusieurs semaines. L'évolution de ces modifications peut se résumer ainsi pour chaque partie de la glande.

a) Pars anterior: virage d'ensemble vers la cyanophilie dès les premières heures consécutives à la gangliectomie, suivi d'une phase brutale d'excrétion par fonte holocrine

des cellules ou plus fréquemment par évacuation de la colloïde par un pôle des cellules. Du 3<sup>o</sup> au 9<sup>o</sup> jour, image très fortement chromophile de la pars anterior, avec régénération des cellules épuisées par le travail excrétoire et transformation en petites cellules principales, tandis que se poursuit, mais très lentement, l'évolution des cellules chromophiles vers la cyanophilie.

Puis, à des époques variables avec les individus et comprises entre le 28<sup>o</sup> et le 70<sup>o</sup> jour, restauration de la structure normale du lobe antérieur de la glande, structure caractérisée par la répartition irrégulière dans tout le lobe des trois catégories de cellules : chromophobes, éosinophiles et cyanophiles.

b) Pars intermedia: aspect presque constamment chromophile de ce lobe constitué presque uniquement par des cellules épuisées à noyau condensé parapycnotique et par quelques cellules cyanophiles au stade de mise en charge, stade transitoire très rapidement suivi d'excrétion et de ce fait difficile à saisir.

c) Lobe nerveux et tige: ils sont constamment, au cours des trois premières semaines, riches en colloïde interstitielle, celle-ci semblant surtout se déverser dans le recessus infundibuli.

d) Pars tuberalis: elle ne semble pas se modifier considérablement.

2° Les modifications histologiques que l'on observe au niveau de la glande thyroïde sont extrêmement nettes. Elles se répartissent en trois phases:

Du 1<sup>o</sup> au 3<sup>o</sup> jour il se produit une légère résorption de la substance colloïde emmagasinée dans les follicules. A partir du troisième jour et jusqu'au vingt-et-unième jour, le ralentissement



considérable de l'excrétion et probablement même son arrêt final entraînent une accumulation très forte de colloïde dans les follicules très agrandis et dont l'épithélium poursuit pendant quelque temps au moins son travail sécrétoire. Cette accumulation s'accompagne d'une transformation très nette de l'épithélium qui prend le type

endothéliforme, interprété par tous les auteurs comme un signe de repos fonctionnel des cellules qui le constituent. Dans l'état d'aplatissement extrême de l'épithélium que nous constatons aux environs du 21<sup>o</sup> jour, nous pensons qu'il faut parler de repos à la fois sécrétoire et excrétoire. Passé le 21<sup>o</sup> jour, on constate peu à peu une résorption d'abord faible puis de plus en plus intense de la colloïde intrafolliculaire et la glande retrouve, après des temps variables avec les individus, une structure normale indiquant un équilibre de ses fonctions de sécrétion et d'excrétion.

3<sup>o</sup> Au point de vue physiologique, les mesures du métabolisme de base, effectuées chez l'animal avant et après la gangliectomie, indiquent une augmentation des échanges gazeux dès le 7<sup>o</sup> jour et jusqu'au 25<sup>o</sup> jour environ, date après laquelle ils semblent subir une diminution.

Ces résultats sont en faveur de l'idée d'une plus grande abondance de produits thyroïdiens dans la circulation entre le 7<sup>o</sup> et le 25<sup>o</sup> jour. Ils n'étaient pas annoncés par les signes histologiques que nous avons relevés plus haut, mais ils sont cependant conformes aux indications histologiques fournies par les thyroïdes des animaux mêmes sur lesquels ont été effectuées ces mesures. Il convient d'insister sur ce fait particulier, que ces der-

niers animaux ont subi 48 heures de jeûne absolu avant chaque mesure de métabolisme.

Ayant constaté dans une série d'expériences complémentaires que le jeûne paraît provoquer la résorption de la colloïde incluse dans les follicules thyroïdiens, nous sommes en mesure de donner une explication à la fois des signes histologiques et des signes physiologiques d'hyperfonctionnement de la glande thyroïde: chaque période de jeûne, préalable à la mesure du métabolisme basal, provoquerait la résorption de la colloïde thyroïdienne dont l'absence se remarque sur les coupes histologiques de la glande et dont la présence dans la circulation se manifeste par l'augmentation des échanges gazeux de l'animal.

4° Au niveau des organes lymphoïdes et lympho-épithéliaux, dont certains sont parfois considérés comme des organes endocrines, on relève des modifications consécutives à la double gangliectomie.

a) Rate. — Les modifications se répartissent en deux phases: dans la première, qui s'étend du 3° au 18° jour environ, on assiste à une différenciation de l'organe par effacement des corpuscules de Malpighi et par rétrécissement des sinus spléniques, encombrés au surplus d'éléments divers parmi lesquels de nombreux leucocytes et des cellules endothéliales en desquamation. Dans la seconde phase, qui débute au 18° jour, on assiste au contraire à une restauration de la structure caractéristique de la rate par réapparition de corpuscules de Malpighi et par dilatation des sinus veineux qui s'appauvrissent en même temps en éléments cellulaires.

b) Follicules clos de l'appendice iléo-cæcal. — Dès le 6° jour après l'opération on constate macroscopiquement une diminution de l'épaisseur de la paroi de l'appendice et microscopiquement une raréfaction notable des lymphocytes dans les follicules et une apparition simultanée de polyblastes, que nous considérons comme des macrophages. Ces modifications semblent durables, persistant plus de deux mois après l'opération.

c) Thymus. — Les modifications se répartissent comme pour la rate, en deux phases: dans la première qui s'étend du 2° au 5° jour environ il y a une tendance à l'homogénéisation de l'organe par accroissement de la médullaire aux dépens de la corticale, celle-ci s'appauvrissant en lymphocytes et s'enrichissant en cellules épithéliales. À cette phase transitoire d'épithélialisation succède une phase lymphocytaire, ou thymocytaire, où se produisent les modifications inverses d'accroissement de la corticale aux dépens de la médullaire par envahissement de celle-ci par des lymphocytes. Les cellules épithéliales disparaissent en passant par une forme d'involution particulière: la cellule épithélioïde, encore appelée par divers auteurs corpuscule de Hassal mono-cellulaire. Cette deuxième phase, qui débute vers le

nt OR

6° jour, aboutit elle aussi à une homogénéisation de l'organe en des temps variables avec les individus, de l'ordre du mois, transformation qui semble réversible, la structure normale paraissant se rétablir chez certains animaux après deux mois environ, avec régénération de corpuscules de Hassal.

5° Modifications de la formule leucocytaire du sang.

Elles consistent principalement en une forte monocytose qui s'installe dès le premier jour et qui dure jusqu'au 18<sup>e</sup> jour environ en passant par un maximum vers le 14<sup>e</sup> jour.

6° Modifications inconstantes au niveau de quelques glandes endocrines.

a) Pancréas. — Dans un certain nombre de cas nous avons relevé des signes d'activation pancréatique après la double gangliectomie, se manifestant par un accroissement et une prolifération des îlots de Langerhans. Cependant de tels résultats manquent de constance.

b) Surrénales. — Les résultats semblent encore moins constants et moins nets que pour l'organe précédent.

c) Gonades. — La double gangliectomie reste sans effet, au moins pendant 70 jours après l'opération, aussi bien sur la structure des testicules que sur celle de l'ovaire. Ces constatations se rapportent à la fois à la lignée germinale et à la glande interstitielle.

7° I ne semble pas y avoir de modification quantitative de la diurèse à la suite de la double gangliectomie.

Si l'on tente un rapprochement entre les faits que nous venons de rapporter à la double gangliectomie cervicale supérieure, on s'aperçoit qu'il est assez facile de trouver un lien entre quelques-uns d'entre eux, alors que d'autres semblent n'avoir que des relations assez lointaines.

— La théorie actuelle du fonctionnement du système endocrinien place la glande pituitaire au poste de commande,

suivant l'expression de certains auteurs, de l'ensemble des autres glandes. La première idée qui vient donc tout naturellement à l'esprit est que les diverses modifications observées au niveau des glandes endocrines relèvent chacune des perturbations apportées dans le fonctionnement de l'hypophyse.

Nous avons montré de façon irréfutable, croyons-nous, que les modifications thyroïdiennes n'étaient pas provoquées par la suppression de fibres excito-sécrétoires ou excito-excrétrices innervant directement la glande à partir du ganglion cervical supérieur, fibres dont l'existence chez le Lapin est niée aussi par d'autres auteurs. Nous avons de plus montré que l'ablation d'un seul ganglion est incapable de provoquer dans l'un ou l'autre des lobes latéraux thyroïdiens aucune modification histologiquement visible.

Nous basant sur ces deux séries de résultats, nous nous croyons autorisée à attribuer à la glande pituitaire le rôle principal par voie hormonale dans les troubles du fonctionnement thyroïdien. La résorption initiale de la colloïde incluse dans les follicules thyroïdiens se produirait à la faveur de la décharge hypophysaire qui survient au cours des trois premiers jours consécutifs à la gangliectomie; elle pourrait être rapportée à l'action de la thyroestimuline hypophysaire d'ARON. L'accumulation ultérieure de colloïde correspondrait à la phase d'épuisement ou de repos hypophysaire au stade chromophobe du troisième au vingt-et-unième jour environ. Par la suite, on constate une régénération simultanée de la structure histologique des deux glandes pituitaire et thyroïdienne, cette simultanéité, qui offre peut-être ce-

pendant un léger décalage que nous n'avons pas saisi, permettant de relier fonctionnellement ces deux glandes.

Il est bien évident que la Hess que nous avons introduite sur la possibilité d'un rôle direct du ganglion cervical supérieur dans le fonctionnement de la thyroïde est sans objet pour les autres organes et tissus, si ce n'est toutefois le thymus. Celui-ci ne reçoit pas non plus chez le

Lapin de filets nerveux issus du ganglion cervical supérieur d'après les données anatomiques de COULOUMA.

Les rapports hypophyso-thymiques sont beaucoup moins connus et sont de plus relégués au second plan par les corrélations thyro-thymiques et gonado-thymiques, de sorte que la physiologie du thymus est encore assez indécise sur certains points. Si l'on s'appuie d'une part sur la notion de l'antagonisme de la thyroïde et du thymus et d'autre part sur la possibilité d'une corrélation hypophyso-thymique, on peut cependant tenter d'interpréter les modifications thymiques survenant après la gangliectomie de la façon suivante: l'involution thymique précoce est une réaction secondaire à l'opération, qui peut être due à l'activation transitoire précoce de la thyroïde sous l'effet de la décharge hypophysaire des premiers jours, ou à une action directe de cette décharge hypophysaire sur le thymus sans intervention de la thyroïde. L'hyperplasie lymphoïde tardive du thymus semble par contre plutôt due au ralentissement de l'excrétion thyroïdienne que l'on observe surtout à partir du sixième jour.

L'activation pancréatique que nous avons signalée de façon inconstante et à des époques extrêmement variables après la gangliectomie se rencontre dans certains cas chez des animaux dont

l'hypophyse et la glande thyroïde sont en phase d'excrétion; dans d'autres cas elle se voit chez des animaux dont ces deux glandes sont au repos excrétoire; il est donc difficile de la considérer comme une réaction secondaire à la gangliectomie par l'intermédiaire de ces deux glandes ou de l'une ou l'autre de ces glandes. Nous n'essaierons pas de conclure à ce sujet étant donné la très grande complexité des interrelations endocriniennes jouant dans la régulation de la glycémie sous le contrôle de l'insulino-sécrétion.

Des surrénales et des gonades nous ne dirons rien, nos résultats apparemment négatifs ne nous autorisant pas à conclure sur ce point non plus.

Avant de terminer, nous rapprocherons entre elles des réactions dues vraisemblablement aussi à la gangliecto-

mie par des mécanismes cependant difficiles à saisir. Nous voulons parler des modifications sanguines, de celles de la rate et de celles des follicules clos de l'appendice iléocæcal.

La desquamation intensive de l'endothélium vasculaire et la mobilisation massive des lymphocytes que l'on observe dans la rate jusque vers le dix-huitième jour, la mobilisation des lymphocytes dans les follicules clos de l'appendice iléo-cæcal aussi, faits que l'on constate simultanément avec une modification de la formule sanguine leucocytaire dans le sens d'une monocytose, sont certainement l'origine de cette monocytose. Quant au déterminisme des transformations lymphoépithéliales on peut provisoirement le rapporter à la glande pituitaire. En effet, DROUET et FLO-RENTIN (communication verbale) ont obtenu par des in-

jections d'extrait hypophysaire des modifications sanguines de même sens que celles que nous rapportons.

## BIBLIOGRAPHIE

. ABEL (E.) et KissEL (P.). — A propos d'un cas de cachexie

hypophysaire. Rev. franç. d'Endocrinologie, 1934, XII, D1287.

. ANSELMINO (K.-J.), HerozD (L.) et HorFmManN (F.). —

Ueber die pankreatrope wirkung von Hypophysenvorderlappen extrakten. Klin. Wochens., 1933, p. 1245.

. ANSELMINO (K.-J.) et HOFFMANN (F.). — La substance pan-

créatrope de la préhypophyse. Klin. Wochens., 1933, p. 1435.

. ARON (M.). — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez

le Cobaye. C. R. Soc. Biol., 1929, CIE, p. 682.

. ARON (M.). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. Rev. franc. d'Endo., 1930, t. 8, p. 472.

. ARON (M.). — Particularités histologiques de la réaction de la thyroïde aux extraits de lobe antérieur d'hypophyse. C. R. Soc: Bwl., 1930, CIII, p. 145.



. ARON (M.). — Indications apportées par la méthode des injec-

tions hypophysaires sur le fonctionnement de la thyroïde et ses tests morphologiques. C. R. Soc. Biol., 1930, CIIT, p. 148.

. ARON (M.). — Sur la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans les extraits de préhypophyse. C. R. Soc. Biol., 1930, CV, p. 974.

. ARON (M.). — Parallélisme des taux respectifs d'excrétion de la thyreo-stimuline et de la gonado-stimuline préhypophysaire dans le milieu intérieur chez l'homme en des conditions normales ou pathologiques. C. R. Soc. Biol., 1933, CXIII,

Run (M.) et DoBrzanIECK1 (W.). — Influence de l'ablation du sympathique cervical sur le fonctionnement thyroïdien. C. R. Soc. Biol., 1930, CIV, p. 1323.

BACELAR (J.). — O método tano-férnico no estudo da glândula tiroideia. Thèse Méd., Porto 1936.

BacuracH (E.) et Morin (G.). — Effet du son sur l'excitabilité génitale du Chat. Bull. Soc. de Sexologie, 1932, I, p. 53.

Baco (Z.-M.). — Présence dans l'humeur aqueuse du lapin, d'une substance sympathicomimétique après stimulation du sympathique cervical. C. R. Soc. Biol., 1931, CVIT, p. 1584.

Baco (Z.-M.) et BrouxaA (L.). — Accélération du cœur énérvé après faradisation du bout périphérique du nerf sciatique chez le Chat. C. R. Soc. Biol., 1932, CIX, p. 54.

Baco (Z.-M.) et Broux (L.). — Nouvelles recherches sur le déterminisme de l'accélération du cœur énérvé après faradisation du bout périphérique d'un nerf moteur, C. R. Soc. Biol., 1932, CIX, p. 961.

Baco (Z.-M.), Broux (L.) et DescLins (L.). — Influence de la sympathectomie sur le tractus génital du Lapin mâle. C. À. Süc: Piol:1032, //CXI pr IST.

Baupor (J.). — Contribution à l'étude de l'hypophyse. Quelques points d'organogenèse, d'histogenèse et d'histologie. Thèse Méd., Nancy 1922.

BenaRD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Héring. C. R: Soc. Biol., 1932, CX, p- 521. BENOIT (J.). — Rôle des yeux dans l'action stimulante de la

lumière sur le développement testiculaire chez le Canard. C..R: Soc, Brok, 303 CAN p7000

. BENOIT (J.). — Stimulation du développement testiculaire par

l'éclairage artificiel. C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIII, p. 664.

. BENOIT (J.). — Rôle de l'hypophyse dans l'action stimulante

de la lumière sur le développement testiculaire chez le Canard. C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIII, p. 672.

. BENOIT (J.). — Stimulation par la lumière artificielle du déve-

loppement testiculaire chez des Canards aveuglés par section du nerf optique. C. R. Soc. Biol., 1935, CXX, p. 133.

BENOIT (J.). — Stimulation par la lumière artificielle du développement testiculaire chez des Canards aveuglés par énucléation des globes oculaires. C. R. Soc. Biol., 1935, CXX, p.136.

BENOIT (J.). — Maturité sexuelle et ponte obtenues chez la Cane domestique par l'éclairement artificiel. C. R. Soc. Biol., CXX, p. 905.

BENOIT (J.). — Sur la croissance du testicule du Canard immature déclenchée par l'éclairement artificiel. Etude histologique. Cu RSoc. Biol.;11926; CXXS p-3323

. BENOIT (J.), — Hypophysectomie et éclaircissement chez le Canard mâle. C. R. Soc. Biol., 1935, CXX, p. 1326. BrasoTTI (A.). — Thyroïde et action antidiurétique de l'extrait anté-hypophysaire. C. R. Soc. Biol., 1934, CXV, p. 320.

. BINoTTO (A.). — Corrélations hormonales entre le thymus et l'hypophyse antérieure. Endocrinologia e Patologia Costituzionale, juillet 1938, vol. 13 (nouvelle sér.), fasc. 3, pp. 237-

BISsonETTE (T.-H.). — Studies on the sexual cycle in birds. IV Experimental modification of the sexual cycle in males of the European Starling (*Sturnus vulgaris*) by changes in the daily period of illumination and of muscular work. J. of Exp. Zool., 1931, 58, pp. 281-310.

BISsoNETTE (T.-H.). — Effects of light of different intensities upon the testis activity of the European Starling (*Sturnus vulgaris*). Physiologic-Zool., 1931, 4, pp. 542-574.

BrouxaA (L.). — Le système nerveux sympathique, système neuro-hormonal. Les régulations hormonales. Journ. méd. Paris 1937. Baillière, Paris.

BRrOUHA (L.). — La physiologie neuro-hormonale de l'appareil génital femelle. Rapp. Congrès intern. Obst. et Gynécologie, Amsterdam, 4-8 mai 1937, p. 253.

. BRouHA (L.) et CoLziN (R.). — Equilibre hormonal et gravité. Ann. de Physiol., 1935, XI, p. 4.

. BROWN-SEQUARD. — C. R. Soc. Biol., 1801, XLIII, p. 265. . CAJAL (S.-R.). — Algunas contribuciones al conocimiento de

los ganglios del encefalo. Anal. de la Soc. espan. de Histor. natur., 1<sup>o</sup> Agosto 1804, 2<sup>o</sup> sér., t. III.

. CAJAL (S.-R.). — Algunas contribuciones al conocimiento del

cerebro. III Hypophysis. Anal. de la Soc. espan. de Histor. natur., 1<sup>o</sup> Agosto 1804, 2<sup>o</sup> sér., t. III.

CAMPENHOUT (E. van). — Contribution à l'étude de l'histogenèse du pancréas chez quelques Mammifères. Les complexes sympathico-insulaires. Arch. de Biol., 1927, XXXVII, PP. IZI-I7I.

CAMPENHOUT (E. van). — L'origine du système nerveux sympathique et sa participation à l'innervation viscérale. Arch. de Biol., 1931, XXXXII, p. 470.

CaAnNoN (W.-B.) and Baco (Z.-M.). — Studies on the conditions of activity in endocrine organs. À hormone produced by

sympathetic action on smooth muscle. Amer. J. of Physiol., 1932, XCVT, p. 302.

Cardport (H.), REGNIER (J.), SANTENOISE (D.) et VARE (P.). — Effets de la section et de l'excitation des filets thyroïdiens d'origine pneumogastrique sur l'excitabilité corticale. C. R. Soc. Biol., 1927, XCNTip: 77.

Cardport (H.), REGNIER (J.), SANTENOISE (D.) et VARE (P.). — Thyroïde et activité cérébrale. Rev. franc. d'Endocrinologie, 1920, VIT: I, avril 1920, p. 89; IT, juin 1920, p. 185.

Carrière (G.), Morez (J.) et GINESTE (P.-J.). — Influence de l'adrénaline et de l'extrait cortico-surrénal sur le thymus du Lapin et du Rat. C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, p. 46.

. CARRIÈRE (G.), MOREL (J.) et GINESTE (P.-J.). — Influence de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse sur la morphologie du thymus chez le Rat thyroïdectomisé. C. R. Soc. Biol., 1938, CXXVIII-Dp. TEST:

. CASTRO (F. de). — Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne (glomus carotidien) de l'Homme et des Mammifères, et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glosso-pharyngien. Trav. lab. rech. biol. Univ. Madrid, 1926, XXIV, p. 365.

. CHAHOVITCH (X.) et FRAJND (K.). — Contribution à l'étude de l'étiologie du goitre. C. R. Soc. Biol., 1934, CXV, p. 860.

. COLLIN (R.). — Action d'un mélange colorant sur un hydrogel. C. R.-Soc. Biol., 1923, LXXXIX, p. 562, et. 1924, AXCI,

46%, CoLLiN (R.). — Sur la régénération des cellules hypophy-

saies chez l'Homme. C. R. Soc. Biol., 1924, XC, p. 1053. Coin (R.). — Cycle sécrétoire et régénération de la cellule hypophysaire chez l'Homme. C. R. Assoc. des Anat., XIX<sup>e</sup> réun. Strasbourg, 14-16 avril 1924.

6. Coin (R.). — Sur l'endocytogénèse. C. À. Soc. Biol., 1924. CD AT

47, CoLLIN (R.). — Passage de la colloïde hypophysaire dans la

substance cérébrale chez le Chien. C. À. Soc. Biol., 25 nov. 1924, XCI, p. 1334.

48. CoLLiN (R.). — Recherches sur l'élimination intra-cérébrale de

la colloïde hypophysaire. Rev. franç. d'Endocrinologie, déc. 1924, IT n<sup>o</sup> 6.

49, CoLLiN (R.). — Sur la sécrétion hypophysaire. Bull. de l'Acad. de Méd., 23 déc. 1924, XCII, n<sup>o</sup> 43.

50, CoLLiN (R.). — Sur le rôle neuro-endocrine de l'hypophyse. C. R. Assoc. des Anat., XX<sup>e</sup> réunion (Turin), 6-8 avril 1925.

51. CozciN (R.). — La neurocrinie hypophysaire. Rev. franc. d'Endocrinologie, 1925, III, n<sup>o</sup> 4.

## **CoLiN (R.). — Sur les relations fonctionnelles entre la**

glande pituitaire et les centres tubériens. Ann. de Méd. 1925, XVIII, n° 6.

53, CoLLiN (R.). — Sur l'excrétion de produits hypophysaires dans

le liquide céphalo-rachidien. Rev. franc. d'Endocrinologie, 1926, IV, p. 241.

54, CoLLiN (R.). — La neurocrinie hypophysaire, Arch. de Morph.

gén. et exp., 1028, Paris, Doin.

55. CoLLiN (R.). — L'excrétion hémocrine et hydrencéphalocrine

des produits élaborés par la glande pituitaire. II° Réunion plénière de la Soc. Anat. de Paris, oct. 1020. Ann. d'Anat. path. méd. chir., t. VI, n° 7 bis, p. 1007.

COLLIN (R.). — La voie céphalo-rachidienne d'excrétion de la colloïde hypophysaire chez le Chat. Arch. d'Anat. micr. 1929, XXV, pp. 69-74.

CozziN (R.). — Sur une disposition péri- et endocellulaire remarquable des capillaires sanguins dans le tuber cinereum chez le Cobaye CC tR° Soc: Biol"ro2t CVIL p.712.

CozLin (R.). — La circulation porte hypophysaire. Rev. franc. d'Endocrinologie, 1931, IX, n° 2.

CoLLiN (R.). — Sur la vascularisation fonctionnelle du noyau accessoire de la bandelette optique chez le Cobaye, dans ses rapports avec la glande pituitaire. C. R. Assoc. Anat., XXVI<sup>o</sup> réunion (Varsovie, 3-7 août 1931).

CoLLiN (R.). — Sur l'origine histologique des hormones post-hypophysaires. L'intermédiine. C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, D: 1301.

CoLLiN (R.). — Les neurones sympathiques effecteurs possèdent-ils une fonction colloïdopexique et hormonopexique ? CAR. Soc Boul" 103% CXIVFp.-10r2

. CoLLiN (R.). — Existe-t-il des preuves expérimentales de la neurocrinie hypophysaire? Ann. de Méd., 1933, XXXIII,

. CoLLiN (R.). — L'hypophyse, travaux originaux et études. 2 vol., Nancy, G. Thomas (1933 et 1937).

. CoLLiN (R.). — Sur l'existence probable d'une voie réflexe courte opto-hypothalamo-pituitaire. C. R. Soc. Biol., 1935, CX-VIII, p. 1560.

. CorriN (R.). — Leçons sur les récepteurs de la sensibilité. Nancy, G. Thomas, 1035.

. CoLziN (R.). — Réflexes neuro-endocriniens extéroceptifs. Scientia, janv. 1936.

CozziN (R.). — L'innervation de la glande pituitaire. Actualités scientifiques et industrielles (470). Hermann et C", éd. Paris,



1937.

CozziN (R.). — Les hormones. Collect. Sc. d'aujourd'hui, Paris, 1938, Albin Michel.

. Cozzin (R.), DRoUET (P.-L.), WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.).

— Action histo-physiologique de l'hypoglycémie sur la glande pituitaire, la neurhypophyse et le tuber cinereum. C. R. Soc. Biol.,/1031, CVIIT, p.61.

Cozz:in (R.), DrouET (P.-L.), WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — Action histo-physiologique de l'insuline sur l'hypophyse ; son mécanisme et ses conséquences sur l'ensemble de l'organisme. Bull. Acad. de Méd., 20 oct. 1931, t. CVI, n° 32.

## **PIN**

CozciN (R.), FLORENTIN (P.), FONTAINE (Th.) et HENNEQUIN (L.). — Modifications de la formule leucocytaire consécutives à la gangliectomie cervicale supérieure chez le Lapin. CARS OC: Biol, 1936, CXXI, p. 1407.

CozziN (R.) et FONTAINE (Th.). — Deux conceptions de la circulation porte hypophysaire. Rev. franc. d'Endocrinologie, 1936, XIV, n° 4

CozziN (R.) et FONTAINE (Th.). — L'innervation de l'épendyme neurhypophysaire chez le Chat et sa signification. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXII, p. 1087.

CozziN (R.), FONTAINE (Th.) et GROGNOT (P.). — Documents histophysiologiques sur la valeur fonctionnelle de l'innervation hypothalamique de la glande pituitaire. C. À. Assoc. des Anat., Marseille, 21-25 mars 1937.

CozLzin (R.) et HENNEQUIN (L.). — Effets de l'extirpation du ganglion cervical supérieur sur la glande pituitaire chez le Lapin. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXI, p. &I.

CoLLiN (R.) et HENNEQUIN (L.). — Effets de l'excitation du ganglion cervical supérieur sur la glande pituitaire chez le Lapin. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXI, p. 84.

CoLciN (R.) et HENNEQUIN (L.). — Réactions tardives de la glande pituitaire à la gangliectomie cervicale supérieure chez le Lapin. C. R: Soc. Biol., 1936, CXXI, p. 1405.

Corpier et CouLouma. — Les nerfs du thymus chez quelques animaux domestiques. Rev. Path. comp. de Paris, février 1934, n° 447.

CusxinG (H.). — Posterior pituitary activity from an anatomical standpoint. The Amer. J. of Path., 1933, vol. IX,

Daze (H.) and Gasser (H.-S.). — The pharmacology of denervated mammalian muscle (1.) The nature of the substances producing contracture. Journ. of. Pharm., 1926, XXIX, P. 53.

DEANESLY (R.), FEE (A.-R.) and PARKES (A.-S.). — Studies on ovulation. II, The effect of hypophysectomy on the formation of the corpus luteum. J. of Physiol., 1930, LXX, p. 38.

2. Descin (L.). — Action de fortes doses d'hormone folliculaire

sur la structure de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Rat blanc. C. R. Soc. Biol., 1935, CXX, p. 526.

Desczin (L.). — A propos de l'influence de la lactation sur la structure du lobe antérieur de l'hypophyse du Rat blanc. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXII, p. 447.

DescLin (L.). — Quelques observations à propos du rôle du système nerveux dans les ripostes du lobe antérieur de l'hypophyse. Les hormones sexuelles. C. R. Colloque international Singer-Polignac, 1938. Hermann, Paris.

DESCLIN (L.) et GRÉGOIRE (Ch.). — Influence de l'hormone folliculaire sur l'hypophyse transplantée. C. R. Soc. Biol. 1936, CXXI, p. 1366.

. DEscriN (L.) et GRÉGoIRE (Ch.). — Influence de la lactation sur les fonctions gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Rat blanc. C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, D. 250.

DoBrzanNIECKI (W.) et ARON (M.). — Influence de l'excitation du symnathiaque cervical sur le fonctionnement thyroïthen CR Soc Piol.10ao, ICIV/ D, 1327.

DourowiIk (I.-A.). — Le système nerveux végétatif et l'activité fonctionnelle de l'hvnonhvse chez les Amphibiens. Rev. franc. d'Endocrin., 1936, XIV, p. 151.

DourowiK (I.-A.). — Le rôle de l'hypophvse dans le phénomène de la transmission de l'irritation. Rev. franc. d'Endocrin., 1926, XIV, p. 416.

DourowliK (IL.-A.1. — Sur l'influence du svstème nerveux sur l'activité fonctionnelle de la préhypophyse. Rev. franc. d'Endo-

crin., 1026. XIV, p. 420.

DracomIR (A). — Modificări experimentale ale ipofizei. Thèse Jassv. 1072, citée par Popa in Bull. Soc. Roum. Neur. Pschiâtr. Pschol. et Endocrin., 1035, n° 3, p. 162.

Drouer (P.-L.), FLORENTIN (P.) et ENTchevA (V.). — Modifications du parenchyme nébénique du Cobave après injection d'adrénaline. C. R. Soc. Biol. 1922. CX, p. 72.

FLLrorr (T 2R), — The action of adrenalin. Journ. of Physiol., 1005, XX XIT, p. 401.

Ezmer (A.-W.) Grenosz (B.) et Scueps (M.). — Sur l'hormone nancréatin-stimulante du lobe antérieur de l'hypophyse. CARS oc Prob no COX XIV. pT 827.

Ermer (A-W), Greposz (B.) et Scners (MY. — L'action immédiate hyperolécémiant et anti-insulaire de la nérhypophyse. et du sang dans l'acromégalie. C. R. Soc. Biol.. 1937, CXXV. ». 1086.

. Fee and Parxes. — The relation of the anterior pituitary body to ovulation in the rabbit. Journ. of Physiol., 1929, VII D. 202:

Fee and Parxes. — Studies on ovulation. ITT. Effect of vaginal anorethesia on ovulation in the Rabbit. Journ. of Physiol., 1930, LXX, p. 385.

Fisner (C.) and INGRamm (W.-R.). — The effect of interruption of the supra-optico-hypophyseal tracts on the antidiuretic pressor and oxytocic activity of the posterior lobe of the hypophysis. Endocrinology, 1936, XX, 6, p. 762.

FLacks (J.), HimmEL (I.) et ZoTniK (A.). — La polyglobulie provoquée par les extraits de lobe antérieur d'hypophyse prouve l'existence d'une hormone hémopoïétique. Presse Médicale, 12 octobre 1938.

FLORENTIN (P.). — Constitution et rôle du thymus. Rev. méd. de l'Est, 1<sup>re</sup> août 1932, p. 581.

FLORENTIN (P.). — La glande thyroïde des Mammifères. Thèse Sc., Nancy, 1934.

FLORENTIN (P.). — La neurocrinie hypophysaire interstielle chez les Téléostéens. C. R. Soc. Biol., 1934, CXV, p. 1444.

FLORENTIN (P.). — Figures de destruction et de multiplication dans les neurones tubériens chez les Téléostéens. C. R. Soc. Biol., 1934, CXVI, p. 430:

FLORENTIN (P.). — Sur la vascularisation des noyaux végétatifs du diencephale chez les Téléostéens. C. R. Soc. Biol. 1936, CXXII, p. 1090.

FLORENTIN (P.). — La vascularisation des neurones végétatifs du diencephale chez les Poissons osseux. Bull. Soc. Sciences de Nancy, déc. 1926, n° 10, p. 233.

FLORENTIN (P.). — La neurocrinie hyponhysaire chez le Crapaud (*Bufo vulgaris* Laur.) Etude expérimentale. C. R. Soc. Biol. 1937, ACXX NP pr

FLORENTIN (P.), FONTAINE (Th.) et HENNEQUIN (L.). — Modifications de la glande thyroïde consécutives à la ganolietomie cervicale supérieure chez le Lapin. C. R. Soc. Biol. 1936, CXXII, p. 1410.

FLORENTIN (P.), FONTAINE (Th.) et HENNEQUIN (L.). — Modifications du thymus et des organes lymphoïdes consécutives à la gangliectomie cervicale supérieure chez le Lapin. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXTIIF; p.424.

FLORENTIN (P.) et Precarp (D.). — Recherches sur le pancréas endocrine. Rev. franc. d'Endocrinologie, 1936, XIV, pp. 1-27.

FLORENTIN (P.) et STuTINSKY (F.). — Modifications cytologiques de la glande pituitaire des Grenouilles maintenues à l'obscurité. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXII, p. 674.

FRANCK (S.). — Histophysiologie de l'hypophyse du Cobaye. Cycle sécrétoire et régénération de la cellule hyponhysaire "chez le Cobaye. C. R. Soc. Biol., 1935, CXIX, p. 416.

Franck (S.). — Histofysiologiske undersøgelser af hypofyseforlappen. Thèse Méd., Copenhague, 1936.

FRANCK (S.). — Histophysiologie de la préhypophyse. Action de l'hormone thyroïdienne et de l'hormone de la corticosurrénale sur l'hypophyse du Cobaye. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXIII, p. 335.

FRANCK (S.). — Histophysiologie de la préhypophyse. Préhypophyse et glande thyroïde soumises à l'action de l'iode. C.R. Soc. Biol., 1937, CXXV, p. 560.

FRANCK (S.). — Histophys'ologie de la préhypophyse. Préhypophyse et glande thyroïde soumises à l'action de la folliculine CR Soc. Biol, 1937, CXXV.'p: 873.

FREDERICO (H.). — La transmission humorale des excitations nerveuses. Rapp. Séance plénière Soc. Biol., 1927.

FREY (E.). — Communication entre le nerf optique et la région végétative de l'hypothalamus. Congrès Neurol. intern. Londres (1935). Rev. Neurol., 1935, 64, 4.

FRIEDGOOD and PrNcuSs. — Studies on conditions of activity in endocrine organs. XXX, The nervous control of the anterior hypophysis as indicated by maturation of ova and ovulation after stimulation of cervical sympathetics. Endocrinology, 1025, 19, 6, pp. 710-718.

Fucxs (G.), GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et Vipaco-ViITCH (M.). — Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline. C. R. Soc. Biol., 1928, XCIX, p. 1780.

Fucus (G.). SANTENOISE (D.), VARE (P.) et Vinacovircx (M.). — Différences d'action sur l'excitabilité cérébrale d'un nouvel extrait thyroïdien et de la thyroxine. C. R. Soc. Biol. 1930, CIII, p. 60.

GaLLont (L.). — Etude critique et expérimentale des effets immédiats et lointains de l'énervation des capsules surrénales chez le Chien. Thèse Méd., Lyon, 1937.

GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. C. R. Soc. Biol., 1924, XC, p.470:

GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et LE GRAND (A.). —

Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique (note préliminaire). C. R. Soc. Biol., 1925, XCIIT,

ee (L.), SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VrpacovircH (M.). — Sympathique et parasymphathique, in Traité de Physiol.,

t. X, publié sous la direction des professeurs G.-H. Rocer et L. BINET (Masson, 1934).

Gasnier (A.) et MAYER (A.). — Appareil pour la mesure simultanée des échanges respiratoires et du dégagement de chaleur des petits animaux. *Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, 1932, VIII, n° 4. à

GAUTRELET (J.) et THOMAS (L.). — Influence de l'ablation des

surrénales sur le système nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, I,

Ce (M.). — Die Beziehung der basalen Optikuswurzel zur Hypophyse und ihre Bedeutung für der Farbwechsel der Amphibien. *Anat. Anzeiger*, 10 mai 1938, Bd 86, N 11/12, 9:202 207

GEMELLI. — Contributo alla conoscenza sulla struttura della ghiandola pituitaria nei Mammiferi. *Bull. della Soc. Medico-Chirur. di Pavia*, 29 Junio 1900.

GEMELLI. — Nuovi ricerche sull'anatomia e sull'embriologia dell'ipofisi. *Bull. della Soc. Medico-Chirur. di Pavia*, 1903.

GEMELLI. — Ulteriori osservazioni sulla struttura dell'ipofisi. *Anat. Anz.*, 1906, B. 28.

Grepsz (B.). — Influence de la thyroostimuline sur l'aspect histologique des glandes endocrines. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXX Dec

GLASER (M.). — Ueber die Veränderungen im Pankreas der weissen Maus nach Thyroxin injection. *W/. Roux's Arch. f. Entwick. d. Organismen*, 1926, 107.



GLEV (E.). — Quatre leçons sur les sécrétions internes. Baillière. Paris, 1020.

GLEv (E.). — Les sécrétions internes. Baillièrre. Paris. 1025.

GOLDNER (J.). — Action de l'adrénaline sur le thymus. C. R. Soc. Biol., 1923, LXXXVIIT, p.545.

GoLDNER (J.). — Histosenèse du corpuscule de Hassal. Unité cytogénétique des cellules de charnente, des placards épithéliaux, des corpuscules unicellulaires et des corpuscules Hassaliens. Contribution expérimentale. C. R. Soc. Biol., 1923, EXXXVIIIE, p.047.

GOORMAGHTIGH. — Les glandes annexes du système nerveux autonome. Bruxelles Médiral. 10 nov. 1035. p. 28. (Conférence faite aux Journées Médicales de Bruxelles, juill. 1025).

GREVING. — Beiträge zur Anatomie der hypophyse und ihrer Funktion. T, Eine Faserbindung zwischen Hypophyse und Zwischenbasis (Tractus supraoptico-hypophyseus). Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk, 1026, 80, H. 4/6.

Gros (G.). — Contribution à l'endocrinologie sexuelle. Le cycle génital de la Chatte. Thèse Médecine, Alger. 1026.

GUILLAIN, LEHELLE et GARCIN. — La polyglobulie, avec ou sans érythrocytose, de certains syndromes hypophyso-tubériens. Ann. de Méd., janv. 1922, XXXI, p. 100.

Harris (G.-W.). — The induction of pseudo-pregnancy in the rat by electrical stimulation through the head. J. Physiol., 1036, 88, 361.

Harris (G.-W.). — The induction of ovulation in the rabbit, by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism. Proc. roy. soc., 1937, 122, p. 374.

HATERIUS. — Partial sympathectomy and induction of pseudopregnancy. Amer. J. Physiol., 1933, 103, p. 97.

HENLE. — Handb. d. Systemat. Anat, d. Mensch. B. III Nervenlehre (1879).

HERLANT (M.). — Influence de l'urémie expérimentale sur l'hypophyse du Rat. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXIII, p. 538.

HERLANT (M.). — Influence de la basophilie expérimentale sur le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse du Rat. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXIII, p. 1267.

HERLANT (M.). — Influence de l'hypertension intracrânienne

expérimentale sur l'hypophyse du Rat. C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, p. &.

HERLANT (M.). — Pouvoir gonadotrope de l'hypophyse dans la maladie d'Addison. C. R. Soc. Buol., 1938, CXXIX, p. 55.

HERLANT (M.). — Pouvoir gonadotrope de l'hypophyse de Rats soumis à des injections d'insuline, C. R. Soc. Biol. 1938, CXXIX, p. 57.

HERMANN (H.). — Le comportement de la glande médullosurrénale énercée (données expérimentales). Presse Méd., 22 oct. 1938, n° &s.

HERMANN (H.), Jourpan (F.), Morin (G.), Vrac (J.) et Cornur (P.). — Etude expérimentale de la glande médullo-

— surrénale en fonctionnement autonome. Rev. franc. d'Endocrin., avril 1938, pp. 81-123.

Hizz (M.) and Parkes (A.-S.). — Induction of ovulation in the hypophysectomized Rabbit by administration of anterior lobe extracts. J. Physiol., 1031, 71, p. 36.

Hize (M.) and Parkes (A.-S.). — Studies on the hypophysectomized ferret. V, Effect of hypophysectomy on the response of the ferret to additional illumination during anoestrus. Proc Roy. Soc..B., 1933; 113.:p..537.

HouLwec und JUNKMANN. — Die hormonal nervöse. Regulierung der Funktion des hypophysenvorderlappens. Kln. Wochensch., 1932, IL, I, pp. 321-323.

Houssay (B.-A.), Brasorrt (A.) et MAGDALENA (A.). — Hypophyse et thyroïde. Histologie de la thyroïde des Chiens hypophysooprives. C. R. Soc. Biol., 1931, CVIII, p. 972.

HoussAY (B.-A.), BrasorrTi (A.) et MAGDALENA (A.). Er FIXDOs physe et thyroïde. Action de l'extrait anté-hypophysaire sur l'histologie de la thyroïde du Chien. C. KR. Soc. Biol., 1932, EX; pe 85%

Houssay (B.-A.), Brasorrr (A.) et Mazzoco (P.). — Hypophyse et thvroïde. Poids des thyroïdes des Chiens hypophysoprives. C. R. Soc. Biol., 1931, CVIIT, p. 909.

Houssay (B.-A.), Brasorri (A.) et Mazzocco (P.). — Hypophyse et thyroïde. Action de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse

sur le poids de la thyroïde. C. R. Soc. Biol. 1932, EX, p1822.

Houssay (B.-A.), Novezet (A.) et SAMMARTINO (R.). — Hypophyse et thyroïde. Action excito-thyroïdienne de l'hypophyse des animaux thyroïdoprives. C. R. Soc. Biol., 1932, CXI, p. 830.

Houssay (B.-A.), Brasorri (A.) et SAMMARTINO (R.). — Modifications fonctionnelles de l'hypophyse après les lésions infundibulo-tubériennes chez le Crapaud. C. R. Soc. Biol. 1935, CXX, p. 725.

Houssay (B.-A.) et LASCANO-GONZALEZ (J.-M.). — Le thymus des Chiens hypophysoprives. C. R. Soc. Biol., 1934, CXVII, p. 463.

Houssay (B.-A.) et LascaANO-GonZALEZ (J.-M.). — La rate des Chiens hypophysoprives. C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIIT, p. 487.

Houssay (B.-A.), Rover (M.) et OrrAs (O.). — Hémoglobine et nombre d'érythrocytes des Ch'ens hypophysoprives. C. R. Soc. Biol., 1921, CVIII, p. 406.

HuBgLe. — Influence of endocrine system in blood disorders. Lancet, 1933, 2, 113.

INGELBRECHT. — Influence du système nerveux central sur la mamelle lactante chez le Rat blanc. C. R. Soc. Biol., 1935, 120, p. 1360.

INGRAM (W.-R.) and Barris (R.-W.). — Diuresis associated with direct stimulation of the hypophysis. Endocrinology, 1935, XIX, 4, p. 432.

INGRAM (W.-R.), Fiscxer (C.) and RAnsoN (S.-W.). — Experimental diabetes insipidus in the Monkey. Arch. of Intern. Med., June 1926, 57, p. 1067.

Jorcy (1). — Traité technique d'hématologie, 1923. Maloine éd., Paris.

KAUFMANN (J.-P). — Influence de l'extirpation du ganglion sympathique cervical supérieur sur la structure histologique de l'hypophyse chez les Lapins. Bull. Biol. et Méd. exp., U.R.S.S., 1937, 4, p. 17-18, analysé dans Ber. über die Ges. Physiol. und Exp. Pharmak., 1938, 105, p. 154.

KEPINOV (L.) et GuILLAUMIE (M.). — Action frénatrice exercée par l'hypophyse sur la fonction endocrine du pancréas. CR. SocBiol., 1934, CXV, p. 15604:

KTRKMAN (H.). — A cytological study of the anterior hypophysis of the guinea-pig and a statistical analysis of its cell types. Amer. Journ. Anat., 15 juil. 1937, p. 233.

KOLLER et RoDEwALD. — Ueber die Einfluss des Lichtes auf die hypophysentätigkeit des Frosches. Pflügers Arch. 1933, 232, pp. 637-642.

KGLLIKER (A.). — Geweblehre des Menschen. Leipzig, 1800.

KRIZENECKY (J.). — Nouvelles recherches sur l'antagonisme du thymus et du corps thyroïde. C. R. Soc. Biol., 1931, CVI,

LANGLEY (J.-N.). — Extracts of supra-renal bodies, J. of Physiol., 1901-1902, 27, p. 237.

LARUELLE (L.). — Le système végétatif méso-diencéphalique. Partie anatomique. Rev. Neurol., juin 1934, t. II, u° 6.

LaARUELLE (L.), — L'appareil d'innervation des glandes endocrines. Bruxelles Médical, 22 déc. 1935, n° 8. (Conférence faite aux Journées Médicales de Bruxelles, juil. 1935).

LASCANO-GONZALEZ (T.-M.). — Infarctus hypophysaires après lésion infundibulo-tubérienne chez le Crapaud. C. S. Soc. Biol., 1935, -EXX, p. 723.

LEBLOND (C.-P.) et NEZSON (W.-O.). — Modifications histologiques des organes de la Souris après hypophysectomie. C. R. Soc. Biol., 1937, CXXIV, p. 0.

LeBLonDp (C.-P.) et NELSON (W.-O.). — Etude histologique des organes de la Souris sans hypophyse. Bull. hist. appl., juillet-août 1937, p. 181.

Le BRETON (E.). — Conditions de la détermination du métabolisme basal chez le Lapin adulte. Rythme nycthémal; action dynamiaue spécifique. Résultats obtenus. C. R. Soc. Biol., 1934, CXV, p. 300.

Loewi (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. Arch. f. Physiol., 1921, 180, p. 239 et 1022, 193,

M (F.-H.) and Vernev (E.-B.). — The occurence of ovulation and pseudo-pregnancy in the rabbit as a result of central nervous stimulation. J. Physiol., 1936, 86, p. 327.

MaRTINS (Th.). — The nervous control of the anterior hypophysis. Trans. on the Dynamics of development, 1935, X, T81.

Mesrax (A.). — Cytologie de l'hypophyse antérieure et diabète cliniques expérimentaux. Thèse Méd., Paris, 1937. Morais (E.). —

Variations leucocytaires consécutives à la résection du ganglion cervical du sympathique chez le Lapin.

CR Soc. Biol, 1932) CXT, bp: 593.

MoraTo (J.-M.-Xavier). — Influence de l'ablation bilatérale du ganglion cervical supérieur sur le développement du corps chez le Porc. C. R. Soc. Biol., 1937, CXXV, p. 558.

Morez (J.) et GINESTE (P.-J). — Modifications histologiques du thymus sous l'influence de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse. C. R. Assoc. des Anat., Marseille, 1937.

ParHoN (C.-I.). — Aperçu général sur le thymus, au point de vue endocrinologique. Rapport XVIIe Congrès de la Soc. Roum. de Neur., Psychiâtr., Psychol., Endocrin. et Médecine légale. Bull. et Mém. de la Sect. d'Endocrin., oct. 1937, 3<sup>e</sup> année, n<sup>o</sup> 7, PD. IBI-21I5.

PEnAU (H.) et SIMONNET (H.). — Influence de l'alimentation sur la sensibilité du Lapin normal à l'insuline. C. R. Soc. Biol., 1925, XCIIESp.. 1202.

PENDE (N.). — L'alterazioni delle capsule surrenale in seguito alla resezione del plessi celiaco e dello splancnico. Endocrinologia, 1920, t. 50, p. 271.

PENDE (N.). — Glandes à sécrétion interne et système nerveux. Le Soc. Roum. Neur., Psychât., Psychol. et Endocrin.,

He (L.). — We die Innervation der Hypophysis cerebri. Mitt. I. Journ. f. Psychol. u. Neurol., 1925, 32; Mitt. II. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1925, 100, H. I.

PINES (L.). — Ueber die Innervation der Schilddrüse. Zeitschr. f. d. Ges. Neur. u. Psych., 1929, 118, H. 4.

PineEs (L.). — Allgemeine Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Innervation der innersekretorischen Organ. Pflüger's Arch., 1931, B. 228, FE. 3.

PINES (L.). — Nouvelles données expérimentales sur l'innervation cérébrospinale des glandes endocrines. Presse Méd., 1937, n° 03, p. 1646.

Popa (G.). — Hypertension et basophilie du lobe postérieur de l'hypophyse. Bull. Soc. Roum. de Neurol., Psychiât., Psychol. et Endocrin., 1935, n° 3, p. 162.

Pop (G.). — Les vaisseaux porte hypophysaires. Rev. franc. d'Endocrin., avril 1937, p. 122.

Popa (G.) et FrezpiNG (U.). — The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. The Lancet, August 1930, p. 238.

Popa (G.) et FrezDING (U.). — A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. Journ. of Anatomy, oct, 1930, LXV, p. 1.

Popa (G.) et FrezpiNG (U.). — Hypophyseoportale vessels and their colloïd accompaniment. Journ. of Anat., 1933, LXVII, D. 227.

Popa (G.) et FrezpinG (U.). — Studies on hypophysis and its relations. Acad. Romana. Memorüle Sectiunii Stientifice, 1935, S. III, t. X, Mém. 7.



RASMUSSEN (A.-T.). — The percentage of the different cells in the male adult human hypophysis. Ann. J. Path., 1929, Hp: 208.

REGNIER (J.), SANTENOISE (D.), Vare (P.), VERDIER (H.) et VipacOviTCH (M.). — Démonstration physiologique directe de l'existence d'une hormone thyroïdienne régulatrice de l'excitabilité des centres psycho-moteurs. Rev. franc. d'Endocrin., 1930, VIII, p. 26.

RiDDLE (O.) et ses coll. — Hormone of the anterior pituitary. Carnegie Inst. Wash. Ann. report. Animal Biology, 1935- 1936, Y-B., n° 35, p. 40.

RoGowiTsch. — Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Ziegler's Beiträge, 1889, Bd 4.

Roussy (G.) et MosiNcEr (M.). — A propos de l'hydrencéphalocrinie hypophysaire. C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, p. 1317.

Roussy (G.) et Mosincer (M.). — Le tuber cinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. Métabolisme de l'eau, des glucides et des lipides. Ann. de Méd., mars 1932, .XXXITIT,,R° 3, p.103.

Roussy (G.) et MosiNGEer (M.). — Rapports anatomiques et physiologiques de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Ann. de Méd., mars 1933, XXXIIT, n° 3, p. 301.

Roussy (G.) et MosiNGEr (M.). — Processus de sécrétion neuronale dans les noyaux végétatifs de l'hypothalamus chez l'Homme, La « neuricrinie ». C. R. Soc. Biol., 1934, CXV,

Roussy (G.) et Mosincer (M.). — Le noyau tangentiel et ses connexions. Soc. de Neurol. Paris, Janvier 1935. Roussy (G.) et Mosincer (M.). — Sur la neuronolyse phy-

siologique dans l'hypothalamus des Mammifères. C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIII, p. 414.

Roussy (G.) et MosiNGEr (M.). — Sur la plurinucléose neuronale dans les noyaux végétatifs de l'hypothalamus des Mammifères. C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIIT, p. 736.

Roussy (G.) et MosincEr (M.). — Sur les réactions neuronales de l'hypothalamus consécutives à l'hyperneurocrinie hypophyso-hypothalamique expérimentale. C. R. Soc. Biol. 1935, CXIX, p. 707.

Roussy (G.) et Mosincer (M.). — Le jeu de neuro-régulation de l'hypophyse. C. R. Soc. Biol., 1935, CXIX, p. 931. Roussy (G.) et MosiNcer (M.). — Les voies de conduction

de la région sous-thalamique. Voies afférentes et efféérentes

(22 Mém.). L'Encéphale, 1935, XXX, V/2, pp. 614-648.

Roussy (G.) et MosiNGEr (M.). — Le champ d'action de l'hypophyse par neurocrinie. C. R. Soc. Biol., 1936, CXXII, p. 643.

Roussy (G.) et MosiNGEr (M.). — Sur les rapports entre les péricaryones et les capillaires dans la région sous-thalamique. C. R..Soc. Biol, 1936 CX XIE p.710;

Roussv (G.) et MosiN&Er (M.). — Quelques données récentes fournies par l'étude histo-physiologique du système neurovégétatif. Presse Méd., 20 mars 1937, p. 433.

SAINTON (P.), Simonner (H.) et BrouñaA (L.). — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale, Masson, Paris, 1937.

SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique et glandes endocrines. Legrand, Paris, 1927.

SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VipacovITCH (M.). — Pancréas et réflexe de Héring. C. À. Soc. Biol., 1933, CXII, p. 262.

SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VrpacovITCH (M.). — Pancréas et régulation de l'excitabilité des centres pneumogastriques (étude électro-physiologique). C. R.:Socs-Biols 1993, 1RXTP "D; 26%;

SANTENOISE (D.), PORC'HER (Y.), et VipacovirCH (M.). — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et de ses propriétés. C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, p. 67.

SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et Vipacoviren (M.). — Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique, régulatrice de l'activité vagale (vagotonine). Rev. franç. d'Endocrin., 1930, VIII, p. 204.

SCHIAPPOLI. — Influenza degli ormoni sul numero e sulla formula dei leucociti prima e dopo la splenectomia. Endocr. e Patol. Costit., Ag. 1935, p. 460.

SCHOCKAERT (J.). — Action spécifique des extraits préhypophysaires de Bœuf sur le poids du thymus du jeune Canard. CR. Soc.:Brol: ton CV} 22

SCHOOLEY and RippLe. — Cytological basis of pituitary hormone production in Pigeons. Carnegie Inst. Wash. Ann. report Animal Biology, 1035, Y. B., 1935-36, n° 35, p. 54.

SELYE and Mc KEOWN. — The effect of mechanical stimulation of the nipples on the ovarv and the sexual cycle, Surg. Gyn. and Obst., 1924, 50, p. 886.

SELVE and Mc KEOWN. — Further studies on the influence of suckling. Anat. Rec., 1934, 60, p. 323.

SELYE, CoLLrP and THOMPSON, — Nervous and hormonal factors in lactation, Endocrinology, 1934, 18, p. 237.

SEVERINGHAUS (A.-E.). — A cytological study of the anterior Pituitary of the rat with special reference to the Golgi apparatus and to cell relationship. Anat. Rec., 1933, 57, p. 149.

SEVERINGHAUS (A.-E.). — Cellular changes in the anterior hypophysis with special reference to its secretion activities. Physiol. Rev., 1937, 17, p. 556.

SGROSSO (J.-A.). — Effets éloignés de l'énervation de la glande surrénale sur la sécrétion d'adrénaline. C. R. Soc. Biol. 1935, CXX, p. 270.

SIMARD (L.-C.). — Les complexes neuro-insulaires du pancréas humain (Neurocrinie et fonction paraganglionnaire). Arch. d'Anat. Microsc., 1937, XXXIII, pp. 49-64.

SIMONIN (P.), FLORENTIN (P.), HENNEQUIN (L.) et ENT-CHEVA (V.). — Modalités de la monocytose adrénalinique après splénocontraction adrénalinique chez l'Homme. C. R. Soc. Biol. 1932, CX, p. 1E58.

SMITH (P.-E.). — Comparative effects of hypophysectomy and therapy on the testes of Monkeys and Rats. Les hormones sexuelles. C. R. Colloque international Singer-Polignac, Paris, 1938. Hermann.

SMITH (P.-E.). — Les difficultés de détermination des hormones hypophysaires. Les régulations hormonales. Journ. Méd. Paris, 1937, Baillière.

SOYER (Ch). — Etudes sur l'hypophyse. Arch. d'Anat. microsc., 1912, XIV, p. 145.

STEWART. — Contribution à l'étude des processus de sécrétion dans l'hypophyse. Arch. morph. gén. et exp., 1922, fasc. 7.

STODTMEISTER. — Hypophyse und Blutbildung. Deutsche Med. Wochens., 4 déc. 1936.

STUTINSKY (F.). — Effets de l'éclairement continu sur la structure de la glande pituitaire de la Grenouille. C. R. Soc. Biol. 1926, CXXIIL, p. 421.

STUTINSKY (F.). — Modifications histologiques de l'hypophyse de la Grenouille après lésion infundibulaire. C. R. Assoc. Anat., 22<sup>e</sup> Réunion, Marseille, 1937, p. 396.

Susman (W.). — The significance of the different types of cells of the anterior pituitary. Endocrinology, sept-oct. 1935, p. 592.

van (K.). — Morphologische Studien über die Innervation der Hypophysis cerebri. Analyse in Jap. J. Méd. Sc. Anat., 1926, VI, n<sup>o</sup> 3.

TELLO. — Algunas observaciones sobre la histología de la hipófisis humana. Trab. Lab. invest. biol. Madrid, 1972, t. X. Tao-

mas (F). — L'histophysiologie de la glande thyroïde humaine à la lumière de tests morphologiques nouveaux.

Arch. de Biol., 1934, XLV, p. 180.

TROCELLO. — Sulla presenza di fibre mieliniche nella neuripofisi umana. Rass. di Clinica Ter. e Sc. Aff. Ann., 1931, XXX, fasc. VI,

Vegerr et Kocn. — Monastch. f. Kinderheilk., 1926, t. 33.

VERNEY, — The secretion of pituitrin in manimals, as shown by perfusion of the isolated head of the dog. Proc. Roy. Soc., 1926, sér. B, 00, p. 487.

WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — Etude des glandes endocrines après implantation de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle impubère. C. R. Soc. Biol., 1932, CX, p. 1161.

WEINBERG (E.). — On the structure and nerve supply of the posterior lobe of the hypophysis cerebri. Fol. Neuropath. Eston., 1930, X.

Wets (M.). — Contribution à l'étude histologique de la glande pituitaire du Cobaye à l'état normal, au cours de la gestation et dans le post-partum. Thèse Méd., Nancy, 1934.

WisLockt (G.-B.). — The vascular supply of the hypophysis cerebri of the cat. Anat. Rec., 1937, 69, p. 361.

WisLockt (G.-B.) and KING (L.-S.). — The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. The Amer. J. of Anat., 1926, LVITI, 2, p.:48r

ZeNicht UNO. — Ueber die Veränderung des Thymus nach der totalen Exstirpation der Schilddrüse beim Kaninchen. Okayama Igk. Z., 1932, 44, p. 2081. Analyse in Jap. Jt. of med. Sc. Anat., 1934-35, vol. X, p. 83.

ZIMMERMANN (O.). — Zur klinik des M. Basedow unter besonderer Berücksichtigung des Blutbildes. Wien. Klin. Wochenschr., 1932, 46, p. 265.

Zunz (E.) et La BARRE (J.). — Origine de l'hypoglycémie provoquée par la substance thyroïdienne antéhypophysaire. C. R. Soc. Biol., 1935, CXIX, p. 1174.

Zunz (E.) et La BARRE (T.). — Action de l'hormone pancréatique d'origine antéhypophysaire sur la glycémie. C. R. Soc. Biol., 1935, CXIX, p. 1174.

## **PREMIÈRE PARTIE**

### **L'ORIENTATION NEURO-ENDOCRINOLOGIQUE ACTUELLE DES RÉGULATIONS HORMONALES**

CHAPITRE PREMIER. — Les régulations endocriniennes et le système nerveux 33 I. Anatomie de l'hypophyse; vascularisation et innervation 33 II. Facteurs humoraux et hormonaux des fonctions hypophysaires 42 III. Facteurs nerveux des fonctions hypophysaires ..... 47

## SECTION I

RÉACTIONS: HISTOLOGIQUES DE L'HYPOPHYSE A L'EXPÉRIMENTATION SUR LE GANGLION SYMPATHIQUE CERVICAL SUPÉRIEUR

CHAPITRE PREMIER. — La glande pituitaire du lapin normal. Structure histologique et interprétation physiologique .... 75

Pages CrraPitre II. — Modifications de la structure histologique de la glande pituitaire sous l'effet de l'excitation du ganglion cervical. SUPÉTIEUT sise dre ae ee CT 91 CHAPITRE III. — Modifications de la structure histologique de la glande pituitaire à la suite de l'ablation des ganglions COUCOU TL SUPÉTIEUTS TT CUT Do CPC 99 [Faits expérimentaux oe REC PRE EP EP ER 99 IT. Essai d'interprétation des modifications de structure histologique de l'hypophyse consécutives à la ganpliectomie gent LME ee 106

## SECTION "FI

RÉACTIONS HISTOLOGIQUES DE DIFFÉRENTS TISSUS ET ORGANES A L'EXPÉRIMENTATION SUR LE GANGLION CERVICAL SUPÉRIEUR

CHAPITRE PREMIER. — Modifications histologiques de la glande thyroïde consécutives à l'excitation électrique ou à l'ablation

du. ganghon, CerMCgl SUPERIEUR RC RO ER REE EEE 119  
CHAPITRE II. — Modification du thymus, de la rate, des folh-



cules clos de l'appendice iléo-cœcal, et du sang après abla-  
hon. du.ganghon cervical SU périEnrT LIEN DIRE 141 CHA-  
PITRE III. — Pancréas, surrénales et gonades après gan-  
ghectonnes Vo RPC RCE FRE RESTOS DCE 165  
DÉCTICIN EE

CONTROLE PHYSIOLOGIQUE DE QUELQUES RÉSULTATS  
HISTOLOGIQUES OBTENUS PAR LA DOUBLE GANGLIECTO-  
MIE CERVICALE SUPÉRIEURE

## **CHAPITRE PREMIER. — Gangliectomie et diurèse**

DS Re 175 CHAPITRE II. — Modifications du métabolisme de  
base après double ganghiectomie cervicale supérieure .....  
181

CHAPITRE IT. — Recherches accessoires et critiques de la  
validité des résultats acquis concernant l'influence de la double  
gangliectomie sur l'activité thyroïdienne appréciée par la mesure  
du métabolisme de base .....

RÉSUMER ONCAUSIONSE ee en nn en tem TR lan dc

## Sources et licence

Texte : [https://archive.org/details/IA41547404\\_0119](https://archive.org/details/IA41547404_0119). Domaine public ; numérisation mise à disposition par Internet Archive. Mise en forme : lire-gratuitement.com. Tout ce que nous ajoutons reste libre.