

LES
GLANDES A SÉCRÉTION
INTERNE

PHYSIOLOGIE ET PHYSIO-PATHOLOGIE
DES GLANDES ENDOCRINES

PRÉFACE

DE M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

Les traducteurs de ce volume, MM. Guy LAROCHE et G. RICHARD, m'ont demandé de présenter aux médecins français le volume de M. SCHAFER dont le succès a été grand dans les pays de langue anglaise. Nul doute qu'il en soit de même dans notre pays. On sait combien, surtout depuis une quinzaine d'années, le rôle des glandes vasculaires sanguines et des sécrétions internes a été considéré comme exerçant non seulement en physiologie, mais aussi dans toute la pathologie une influence de premier ordre. Peut-être même un trop grand nombre de cliniciens en mal de diagnostic ont-ils parfois un peu exagéré ce rôle, car il est si commode d'incriminer des sécrétions dont la constatation échappe à l'examen direct.

Il n'en est pas moins vrai que le corps thyroïde et les glandes parathyroïdes, le thymus, les capsules surrénales, l'hypophyse, le testicule, l'ovaire, sans parler de la glande pinéale, du pancréas, et des sécrétions internes de la muqueuse intestinale, présentent une importance capitale en biologie normale ou pathologique.

Et cependant, malgré l'importance de ces glandes, on ne pouvait jusqu'ici les étudier dans leur structure et dans leurs fonctions qu'en des monographies séparées et parfois difficiles à consulter.

Le volume que nous présentent MM. Guy LAROCHE et G. RICHARD comble cette lacune d'admirable façon. Grâce à lui chacun pourra acquérir, sans autres recherches bibliographiques, une idée parfaitement nette et scientifiquement exacte de ce qui concerne toutes les glandes dont il vient d'être question.

L'auteur expose d'une manière extrêmement claire non seulement la physiologie générale des sécrétions internes et de leurs répercussions

réci-proques, mais encore, pour chaque glande, il met le lecteur au courant de l'Anatomie fine, de la Physiologie spéciale, et des effets des ablations expérimentales de ces organes ; il ajoute même quelques considérations sur les troubles pathologiques qui peuvent résulter chez l'homme du mauvais fonctionnement de la glande.

De nombreuses figures parfaitement appropriées et pour la plupart originales facilitent encore l'intelligence du texte.

MM. G. LAROCHE et G. RICHARD ont très justement pensé que leur rôle ne devait pas se borner à une traduction pure et simple. Dans une série de notes ou d'addenda, ils discutent certains points controversés et rappellent les conclusions de travaux français qui ne figurent pas dans le texte original, ce qui complète avantageusement le volume.

PIERRE MARIE.

PRÉFACE DE L'AUTEUR

Une série de leçons (Lane Medical Lectures) faites à l'Université de Stanford, Californie, durant l'été de 1913 est l'origine de ce livre. Ces leçons furent publiées l'année suivante dans les Annales de l'Université, mais sous une forme abrégée et sans illustrations. Les épreuves, qui m'avaient été envoyées pour être corrigées ne me parvinrent pas, de sorte que le travail tel qu'il parut alors contenait un nombre inusité d'erreurs.

Aussi ai-je jugé opportun, avec le concours des autorités universitaires, de republier la substance de ces leçons, en les revisant et en y ajoutant des tracés et photographies destinés à les illustrer. Ce travail ainsi mis au point pouvait être présenté au grand public.

Le temps dont je disposais pour ces leçons ne me permettait qu'une mention rapide de quelques-uns des nombreux travailleurs qui ont contribué à nous faire connaître ce chapitre si nouveau de la physiologie ; il ne nous a pas semblé désirable dans ce livre de trop étendre les notices bibliographiques, étant donné qu'on peut déjà les trouver dans les ouvrages classiques tels que l' « Innere Secretion », de Biedl, dans lequel la bibliographie occupe plus de 250 pages in-octavo, et l' « Internal Secretion and the Ductless Glands » de Swale Vincent qui comprend plus de 2.000 références.

Depuis ces travaux, de nombreuses études ont été publiées et plusieurs longues listes bibliographiques ont paru dans des monographies concernant spécialement les organes à sécrétion interne. C'est à ces grandes publications que les hommes de science doivent s'adresser pour trouver des renseignements détaillés. Le but de ce petit livre est moins ambitieux, il est destiné à constituer un exposé concis de nos connaissances actuelles au profit des étudiants et praticiens qui seraient désireux d'obtenir plus de renseignements au sujet des sécrétions internes qu'il n'en est fourni par les manuels ordinaires de physiologie, mais n'ont pas le temps ni

Poccasion d'étudier des monographies étendues ou de consulter des articles originaux.

En ce qui concerne l'historique de ce sujet ainsi que l'examen critique des faits principaux sur lesquels la doctrine des sécrétions internes est fondée on ne peut trop chaudement recommander l'article succinct mais vraiment magistral de E. Gley : « Les sécrétions internes ».

LES GLANDES ENDOCRINES

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les Sécrétions internes et les organes producteurs

Toute substance provenant d'un tissu ou d'un organe et qui passe dans le sang ou la lymphe constitue un produit de sécrétion interne et les organes auxquels on ne connaît pas d'autre fonction que celle d'introduire de telles substances dans le sang ou la lymphe sont des *organes endocriniens* (1) ou à *sécrétion interne*. Ce terme ne s'étend pas d'ordinaire à des organes tels que les ganglions lymphatiques dont la sécrétion a un caractère morphologique, bien que jusqu'à ces derniers temps on les ait généralement confondus avec les véritables glandes endocrines dont les fonctions étaient alors inconnues, sous l'expression générale de *glandes sans conduits excréteurs*.

Sous ce titre, on comprenait non seulement les organes auxquels nous attribuons ordinairement des fonctions sécrétoires internes tels que le corps thyroïde, les parathyroïdes, les capsules surrénales, le corps pituitaire ou hypophyse, la glande pinéale ou épiphyse, mais aussi le thymus, les amygdales, les glandes et les follicules lymphatiques, et la rate, auxquels on ajoutait la moelle osseuse.

En ce qui concerne le thymus, bien qu'il paraisse probable que cette glande puisse déverser dans le sang une sécrétion interne exerçant une action spécifique sur la croissance et le développement, particulièrement sur la maturation des organes génitaux, il semble par son développement et sa structure se rapprocher des amygdales auxquelles on accorde généralement une structure lymphoïde ; la plupart des cellules du thymus comme celles des amygdales ont un caractère lymphocytaire.

(1) De ἔνδον, au dedans, et κρινω, je sépare.

SCHAPER, Glandes. — 2^e édit.

On a considéré la rate comme l'organe producteur d'une sécrétion interne qui activerait le ferment protéolytique du suc pancréatique ; elle produit, croit-on, une autre substance qui stimule les contractions du tissu musculaire lisse, particulièrement des muscles de l'intestin. Mais nous savons si peu de chose des sécrétions internes de ces tissus lymphoïdes, en comparaison des connaissances que nous avons de celles du corps thyroïde, des parathyroïdes, des surrénales et de la pituitaire, que nous pouvons, au moins provisoirement, les exclure de la catégorie de ceux qui déversent des agents chimiques actifs dans le sang en vue d'influencer d'autres organes. C'est à cette dernière classe que j'ai l'intention de réduire mes observations : c'est à ces glandes et à elles seules que j'appliquerai dans cet ouvrage le terme d'endocrines.

De ce qui précède, il s'ensuit que par l'expression *d'organe endocrinien*, nous comprenons un organe dont le rôle consiste à produire une substance chimique spécifique à l'intérieur de ses cellules et à la déverser directement ou indirectement dans le courant sanguin (1).

La substance ainsi formée constitue la matière active de la sécrétion, de même que la ptyaline est l'agent actif de la sécrétion salivaire. Mais, tandis que dans les glandes salivaires la sécrétion est déversée à l'extérieur par un conduit excréteur, dans le cas des glandes endocrines la matière sécrétée demeure à l'intérieur de l'organisme et circule dans le sang ; d'où le terme d'« internes » appliqué à leurs sécrétions.

L'expression *sécrétion interne* était utilisée à l'origine dans un sens quelque peu différent de celui qui est actuellement adopté, car il avait été employé par Claude Bernard pour décrire le passage du glucose des cellules du foie dans le sang.

On l'a employé également pour désigner tous les matériaux qui sont transmis au sang par les tissus. Dans ce sens l'anhydride carbonique et d'autres produits du métabolisme que le sang recueille lors de son passage dans les capillaires ou reçoit par l'intermédiaire du flux lymphatique sont des sécrétions internes, et n'importe quel tissu est un agent producteur de sécrétions internes. Il convient cependant de restreindre ce terme à des sécrétions contenant des substances organiques, telles que les agents chimiques actifs produits par certaines glandes sans canal excréteur ; c'est dans ce sens que nous l'emploierons au cours de ce livre (Voir également pages 8 et 9).

On sait bien que la production d'agents chimiques spécifiques déversés dans le sang qui les transporte pour agir sur des organes éloi-

1. Nous rappelons que ce passage d'une substance spécifique dans le sang est une partie essentielle de la doctrine des sécrétions internes, bien que la preuve absolue de l'existence de telles substances dans le sang n'ait été bien faite que dans un très petit nombre de cas.

gnés, n'est pas uniquement réservée aux glandes sans canal excréteur, et qu'une sécrétion interne active peut être produite par d'autres organes. Le pancréas dont la fonction la plus apparente est la production et l'excrétion du suc pancréatique dans l'intestin en est un bon exemple. Par l'action de ses ferments, il est l'agent le plus actif de la digestion des aliments dans le tube digestif. Il a été démontré cependant par v. Mering et Minkowski en 1889, que le pancréas possède une fonction de sécrétion interne dont l'importance au point de vue de l'économie générale est plus grande même que celle de sa sécrétion externe connue depuis si longtemps. En faisant l'ablation totale du pancréas chez des animaux, ces savants ont constaté que la présence de cette glande et d'une certaine substance qu'elle transmet au sang est indispensable à une bonne utilisation des hydrates de carbone dans les tissus ; lorsque le pancréas est complètement supprimé, le glucose n'est plus mis en réserve par le foie, pour être ensuite transformé petit à petit par l'organisme en substances plus simples et facilement oxydables, mais est déversé immédiatement dans le sang et repris par les reins, ce qui produit de la glycosurie. Nous pouvons ajouter que nos connaissances actuelles sur les causes du diabète sont principalement fondées sur ces observations.

Nous savons maintenant que le pancréas possède, outre les alvéoles sécrétoires qui constituent les portions terminales, dilatées en culs de sac de ses conduits excréteurs, une espèce particulière de cellules sécrétoires, groupées sous forme d'îlots, d'aspect irrégulier et variables en nombre et en étendue, avec une vascularisation spéciale.

Ces îlots qui furent d'abord décrits, par Langerhans, comme des éléments distincts du tissu pancréatique proviennent à l'origine des canaux excréteurs de l'organe et peuvent conserver avec eux certaines connexions, ce qui leur donne un point de ressemblance avec les alvéoles ordinaires.

Mais au cours de leur développement ils perdent tout rapport avec les canaux excréteurs, leurs cellules ont acquis des propriétés spécifiques, et leur fonction est sans aucun doute différente de celle des cellules ordinaires de la glande.

La fonction spéciale de sécrétion interne, que nous avons décrite plus haut, leur a été attribuée avec une certaine apparence de raison. Le fait que chez beaucoup, sinon chez la plupart des diabétiques ces cellules ont subi une dégénérescence est à l'appui de cette thèse. Ces îlots constituent en fait un organe à l'intérieur d'un autre organe et peuvent être considérés collectivement comme appartenant au groupe des glandes à sécrétion interne ou endocrines.

On trouve un exemple du tissu destiné à la fois à des fonctions de

sécrétion interne et de sécrétion externe dans l'épithélium du revêtement duodénal. Les fonctions de cet épithélium qui sont connues depuis très longtemps ont pour but de favoriser l'absorption des substances déjà digérées et d'aider à produire la sécrétion connue sous le nom de suc intestinal. Mais en 1902 Bayliss et Starling découvrirent que si l'on fait bouillir un extrait de l'épithélium avec de l'acide chlorhydrique dilué et, si après neutralisation on l'injecte dans le sang d'un animal, on provoque une sécrétion abondante et rapide de suc pancréatique.

On savait déjà qu'un jet de suc gastrique acide à travers le pylore ou le badigeonnage de la muqueuse du duodénum avec de l'acide dilué déterminait une sécrétion rapide de suc pancréatique, mais on croyait ce résultat obtenu par acte réflexe à la suite de l'excitation des éléments nerveux de cette région par l'acide. Les observations de Bayliss et Starling démontrèrent clairement que cette explication du phénomène n'est pas exacte ; mais que la sécrétion ainsi provoquée devait être plutôt considérée comme déterminée par l'absorption dans le sang d'un produit de sécrétion interne. Celui-ci est produit sous une forme inactive par les éléments épithéliaux et se modifie sous l'action de l'acide dilué pour être converti en un agent qui, après absorption dans le courant sanguin, provoque la sécrétion des cellules du pancréas.

A cette substance active, sécrétée par les cellules épithéliales de la muqueuse duodénale, Bayliss et Starling donnèrent le nom de « sécrétine », tandis qu'ils appelaient « pro-sécrétine » le produit inactif contenu à l'intérieur des cellules avant que l'acide dilué ait agi sur elles. La substance active est évidemment de la nature des sécrétions internes. Elle semble cependant ne pas être produite par des formations cellulaires spéciales, en tout cas pas par un organe spécial, mais, autant qu'on peut l'affirmer, par les cellules ordinaires qui bordent la muqueuse et qui s'invaginent dans ses tubes glandulaires.

Edkins découvrit plus tard une sécrétion analogue, mais non identique, produite par les cellules de la muqueuse de la région pylorique de l'estomac. Quand on la rend active et qu'elle est ensuite absorbée par le sang, cette substance appelée « gastrine » stimule non pas les cellules du pancréas mais les glandes du fond de l'estomac.

Un exemple encore plus remarquable de fonctions de sécrétions externes et internes réunies dans le même organe est fourni par les glandes génitales (ovaire et testicule). L'on sait depuis un temps immémorial, l'expérience en est journellement répétée dans un but commercial chez des milliers d'animaux, et même employée chez les hommes pour des raisons domestiques en Orient, que l'ablation des glandes génitales

chez le jeune mâle empêche en général complètement le développement des organes accessoires de génération tels que la prostate et des caractères extérieurs qui caractérisent le sexe mâle. Ces changements peuvent être évités lorsqu'on réussit à greffer un testicule chez l'animal châtré.

De même, l'ablation des ovaires chez une jeune femelle exerce une profonde influence sur l'organisme et empêche le développement des caractères féminins. Dans certains cas, même chez les adultes, on a remarqué que l'ablation des ovaires entraîne un développement des caractères mâles. On en a souvent observé des exemples chez les oiseaux. Chez les jeunes mammifères l'ablation des ovaires est suivie de l'arrêt de développement de l'utérus. On peut l'empêcher en transplantant les ovaires avec succès ou en greffant un ovaire d'un autre animal de la même espèce dans le péritoine ou ailleurs. Il semble donc évident que les résultats produits par l'ablation de ces glandes sexuelles chez le mâle ou la femelle sont dus à l'absence de leur sécrétion interne.

Nature des principes actifs des sécrétions internes

Nous avons comparé les principes actifs des sécrétions internes, qui se forment à l'intérieur des cellules et sont ensuite déversés dans le sang, avec les agents actifs des sécrétions ordinaires qui sont déversés à l'extérieur par des conduits excréteurs. Mais la comparaison ne peut pas être poursuivie.

En ce qui concerne les sécrétions externes, les agents actifs, lorsqu'ils existent, sont toujours de la nature des ferments; ils appartiennent à l'espèce de corps connus sous le nom « d'enzymes ».

Les propriétés et les modes d'action de ces corps sont pour la plupart familiers au biologiste. Ils se rencontrent non seulement dans les sécrétions mais aussi dans le bioplasme de la plupart, sinon de toutes les cellules.

En effet, l'activité chimique de la cellule dans la plupart des cas dépend de son contenu en enzymes. Bien qu'ils soient beaucoup plus simples par leur nature chimique que le bioplasme qui les produit, et qu'ils ne soient en aucune manière doués de vie, les enzymes sont fort probablement de nature protéique et ils sont promptement détruits par la chaleur en présence de l'eau.

Au contraire les principes actifs des glandes endocrines ne sont pas en général détruits même par une ébullition prolongée, ils ont certainement une constitution chimique beaucoup plus simple que les enzymes.

Ils sont dialysables, et quoique la plupart d'entre eux n'aient pas encore été isolés sous forme de cristaux, à cause de la difficulté de les obtenir débarrassés de toute impureté, cependant pour certains d'entre eux on y a réussi, et l'un d'eux au moins, le principe actif de la moelle surrénale, a été préparé synthétiquement. Plusieurs d'entre eux agissent instantanément ; leur action, comme on l'a montré Starling, est semblable à celle produite par les principes actifs de certains médicaments, spécialement ceux d'origine organique, c'est à dire végétale.

Ils agissent également par action chimique immédiate, étant véhiculés et amenés à l'état de solution dans le sang circulant, vers la partie qu'ils doivent influencer. Certaines des substances produisent leurs effets sur les tissus immédiatement, d'autres agissent plus lentement, si bien que les résultats de leur action peuvent ne devenir apparents qu'après un temps assez long. Cette dernière catégorie de substances exerce une influence sur le développement et la nutrition de certains organes spéciaux, ou sur l'ensemble de l'organisme. Ils ont été désignés par Gley du terme de « morphogénétiques (1) ».

Aucune des substances dont nous nous sommes occupés ne produit d'anti-corps, quand on les introduit dans le sang d'un organisme étranger. Leur action est la même chez tous les animaux quelle que soit la différence entre l'animal producteur et l'animal injecté.

De même que les médicaments, quelques-uns des produits sécrétés par les glandes endocrines agissent en stimulant ou en excitant les fonctions cellulaires ; c'est le cas en particulier de celui obtenu par l'action d'un acide sur l'épithélium duodéal. D'autres dépriment ou suppriment ces fonctions. On en rencontre un exemple dans l'extrait de placenta, qui par injection intraveineuse tend à empêcher la sécrétion lactée. Aux principes stimulants tels que ceux obtenus en traitant par des acides l'extrait duodéal, Starling (2) a originellement appliqué le terme de « hormone » (de ἡρμάω, j'excite), et cette expression a été étendue ensuite jusqu'à comprendre les principes actifs de toutes les sécrétions internes. Comme on ne connaissait alors que des agents excitants, il n'y avait aucune objection à l'extension de ce terme ; mais depuis qu'on a découvert dans l'organisme des substances produisant des phénomènes de dépression ou de suppression fonctionnelle — et leur nombre deviendra sans doute plus considérable à mesure que l'on étudiera plus complètement la nature des sécrétions internes — il est préférable d'employer une expression qui permette de les différencier des agents stimulants.

1. Il suggère pour elle le terme de « harmozones » (ἁρμόζω, je gouverne).

2. *Verbandl. Naturforscherversammlung*, Stuttgart, 1906.

Pour cette raison je propose de distinguer l'action des agents déprimants de celle des excitants, par l'emploi du terme de *chalone* (de *χαλάω*, je ralentis).

Une chalone peut donc être définie comme un produit endocrinien qui inhibe ou diminue l'activité, pour le distinguer d'une hormone qui entraîne une augmentation de l'activité (1).

Starling cependant ne restreint pas l'emploi du terme « *hormone* » à des principes organiques de nature endocrine. Sa définition est beaucoup plus large. « Par le terme « hormone », dit-il, je comprends toute substance produite normalement dans les cellules de n'importe quelle partie du corps, et transportée par le courant sanguin dans des régions éloignées sur lesquelles elle agit pour le bien de l'organisme tout entier. » (*Proc. Roy. Soc. Med.* 1914 Vol. VII, *Therap. and Pharm. Section*, p. 29). Il donne comme exemples d'hormones, la sécrétine, l'adrénaline et l'acide carbonique, ce dernier produit par les tissus en général et plus spécialement par le tissu musculaire et servant à stimuler l'activité du centre respiratoire.

Cette définition comprendrait nettement plusieurs substances présentes à l'état normal dans le sang, comme l'eau, l'urée, le glucose et les sels inorganiques qui sont produits dans différentes parties du corps et affectent des organes éloignés, tels que les reins; en effet, on peut supposer que beaucoup de produits circulant dans le sang quand nous connaissons mieux leur histoire, pourront entrer dans cette définition. L'expression « *hormone* » n'a pas été employée jusqu'ici par les physiologistes, ni les cliniciens dans un sens si étendu; ce terme a été généralement réservé aux principes organiques actifs des sécrétions internes. Mais il sera peut-être préférable d'employer le terme hormone dans le sens où il a été donné par son inventeur, c'est à dire pour désigner toute substance, circulant dans le sang, qui augmente l'activité des cellules du corps et d'employer un terme spécial pour ces substances spécifiques qui sont produites par les glandes à sécrétion interne, dans le but d'exciter ou de restreindre l'activité des autres organes.

1. L'expression originale employée par Bayliss et Starling (*Journ. Phys.*, XXVIII, 1903) dans leur article sur la sécrétine était « *chemical messenger* » qui constitue un terme plus général que *hormone*, parce qu'il comprend tous les agents chimiques produisant un effet à distance, qu'il soit excitatoire ou inhibitoire. Si au lieu de *hormone*, l'expression *hermone*, (Ἑρμῆς, Mercure), avait été choisie, la difficulté provenant de l'usage du terme hormone qui implique une excitation, pour des agents qui agissent d'une façon exactement opposée, ne se serait pas présentée. Biedl emploie les expressions *erregende Hormonen* et *hemmende Hormonen*, c'est à dire excitants qui excitent et excitants qui empêchent l'excitation! Il est vrai qu'il considère la première classe comme excitant les échanges cataboliques et la seconde comme excitant les échanges anaboliques, mais ceci est purement théorique et il est pour le moins improbable que ces agents agissent comme il l'indique.

Etant donné les caractères de l'action de ces substances et leur ressemblance avec celle des médicaments, tels que les alcaloïdes végétaux, je propose l'emploi pour ces produits spécifiques du titre général de « *autacoid substance* » « *substances autacoïdes* » ou plus simplement « *autacoïdes* » (ἀυτρός, lui même et ἄκος, agent médicinal ou remède) — Je définirai donc un autacoïde comme une substance spécifique organique formée par les cellules d'un organe et déversée par lui dans le sang circulant pour produire sur d'autres organes des effets analogues à ceux déterminés par des médicaments. Ces effets agissent soit dans un sens d'excitation ; dans ce cas les substances endocrines qui les produisent sont des « *excitatory autacoïds* » et pourraient être englobées sous le terme d'hormones ; soit dans un sens de restriction ou d'inhibition ce sont alors des « *restraining ou inhibiting autacoïds* » et pourraient être classés comme des chalcones. L'action d'un autacoïde pourrait donc être envisagée comme *hormonique* ou *chalonique*, suivant l'effet qu'il a déterminé.

Quelques substances autacoïdes semblent produire des résultats opposés sur les différentes parties de l'organisme. Ainsi l'adrénaline de la moelle surrénale fait contracter les muscles lisses des vaisseaux sanguins et inhibe ceux de l'intestin. Mais, dans les deux cas, cette action peut être considérée comme celle d'une hormone c'est à dire d'un agent excitant, car ces deux effets sont produits par la stimulation des extrémités des nerfs du sympathique. En dilution extrême (1 millionième et plus) chez les mammifères ou en dilution moindre chez les oiseaux, l'adrénaline inhibe les muscles des vaisseaux sanguins au lieu de les faire contracter. Mais cela peut être aussi produit par l'excitation des fibres nerveuses inhibitrices par la solution plus diluée et cette action serait encore de nature hormonique. Néanmoins on doit prendre en considération l'hypothèse qu'il puisse exister des substances autacoïdes agissant dans certains cas comme hormones ou excitantes, et, dans d'autres cas, comme chalcones ou déprimantes. Cela plaide même en faveur de l'analogie que ces agents ont avec les médicaments, car une telle inversion de leur action dans différentes circonstances, est bien connue pour quelques médicaments. Noël Paton (*Regulators of Metabolism*, 1913) soutient l'idée que l'action des principes des sécrétions internes est différente de celle qui est classique. Il les considère comme jouant le même rôle au point de vue du métabolisme des différents organes qu'ils influencent, que celui que Sydney Ringer a démontré pour les sels du sang qui maintiennent l'activité du cœur. « Une dose minima de chacun de ces principes semble être essentielle et il doit exister une certaine proportion entre les doses de chacun d'entre eux pour que le métabolisme puisse rester normal. Il me semble qu'une telle conception est plus en accord avec les faits que nous connaissons, que celle d'une série d'hormones excitatrices réveillant l'activité des divers tissus ».

Groupement des principales glandes endocrines

La plupart des véritables glandes endocrines peuvent être classées en trois groupes principaux : *appareil thyro-parathyroïdien, surrénales et pituitaire.*

Il est intéressant de noter, en ce qui concerne ces groupes, que chacun des organes qui le composent est formé de deux parties distinctes, mais en général étroitement unies dans leur développement. Ainsi le groupe thyro-parathyroïdien est composé du corps thyroïde et des parathyroïdes, la capsule surrénale des substances corticale et médullaire, et la glande pituitaire des parties épithéliale et neuroépithéliale. Et, dans chaque cas, les fonctions des deux éléments, autant qu'on le sache, semblent n'avoir aucun rapport, bien qu'il semble difficile de croire que des tissus si étroitement unis au point de vue anatomique puissent n'avoir aucune espèce de connexion fonctionnelle entre eux.

Parfois même il n'y a pas de connexion anatomique intime, comme pour les parathyroïdes qui sont tout à fait détachées du corps thyroïde et comme pour les organes bilatéraux et le corps interrénal chez les poissons selaciens.

Il existe aussi parfois des rapports anatomiques étroits, sans aucune relation fonctionnelle apparente, avec d'autres organes ; par exemple chez la grenouille, il y a une connexion anatomique intime entre les surrénales et les reins bien qu'il n'y ait aucune raison qui permette de croire qu'il existe entre ces deux organes une relation fonctionnelle spéciale.

On remarquera plus loin que dans chacun des groupes ci-dessus, l'un des deux éléments a toujours une fonction plus apparente et en quelque sorte plus active que l'autre. Ainsi l'ablation des parathyroïdes occasionne des symptômes infiniment plus aigus que ceux produits par une opération analogue sur le corps thyroïde.

De même, des extraits de la substance médullaire des surrénales et de la partie postérieure ou neuroépithéliale de la pituitaire ont une action immédiate et violente sur différents organes et tissus lorsqu'on les injecte dans les vaisseaux sanguins, tandis que des extraits similaires de la substance corticale des surrénales et de la partie antérieure ou épithéliale de la pituitaire n'ont pas d'action immédiate.

En me basant cependant, dans le cas du corps thyroïde, sur certaines preuves cliniques et expérimentales, et, dans le cas des capsules surré-

nales et de la pituitaire, sur de nombreuses observations cliniques, j'incline à penser que les parties de ces glandes qui paraissent à première vue moins actives exercent peut-être une action aussi puissante, quoique plus lente sur l'organisme, que celles dont l'activité se traduit d'une manière beaucoup plus immédiate.

Méthodes d'étude des fonctions des glandes endocrines

On emploie deux méthodes générales pour déterminer les fonctions des glandes endocrines; l'une consiste à observer les modifications qu'entraîne l'ablation chirurgicale partielle ou complète de la glande chez l'homme et les animaux, ou sa destruction à la suite d'une maladie, et l'autre à étudier les résultats de l'administration d'extraits aqueux ou salins préparés avec elles. Ainsi que nous l'avons déjà établi, les principes actifs des glandes endocrines ne sont pas détruits par l'ébullition dans l'eau ou la solution de Ringer, du moins lorsqu'elle n'est pas trop prolongée. Cette propriété a été utilisée pour préparer des extraits qui sont débarrassés complètement ou presque des protéines ou des nucléo-protéines, l'introduction de ces substances dans le sang pouvant en effet masquer l'effet de l'autocoïde que l'on veut étudier. Les solutions ainsi obtenues peuvent être presque indéfiniment conservées après stérilisation dans des récipients cachetés hermétiquement. Conservés bien à sec, les autacoïdes semblent ne subir aucune diminution de leur activité. Ces autacoïdes d'origine animale ressemblent à des extraits végétaux contenant des principes médicinaux actifs de nature organique, et leur action, comme nous l'avons déjà dit, est comparable.

De même que les médicaments, ces extraits s'administrent par voie buccale ou par injection sous-cutanée, intra-musculaire, intra-séreuse ou intra-veineuse. Les organes et tissus peuvent être perfusés avec les extraits dont on veut étudier l'action, ou bien y être immergés.

La méthode intra-veineuse fut employée pour la première fois par Oliver et moi-même pour rechercher l'action physiologique de ces extraits en 1894, et cela nous conduisit immédiatement à la découverte des principes actifs des capsules surrénales et du corps pituitaire.

Administration par voie buccale. — Cette méthode est reconnue comme la plus active pour le corps thyroïde, et on en tire profit dans le cas d'hypothyroïdisme, tel qu'on l'observe dans le goitre endémique, le crétinisme et le myxœdème.

D'autre part le suc thyroïdien ou la substance de la glande donnée

avec l'alimentation chez les individus normaux produit des symptômes que l'on explique par un excès d'autacoïdes thyroïdiens dans le sang.

Les doses plus faibles, agissent sur le métabolisme en provoquant une augmentation de la sécrétion d'azote, de l'O² absorbé et du CO² rejeté avec diminution de la graisse du corps.

On dit que l'administration buccale des extraits pituitaires ou de la glande elle-même produit aussi des résultats favorables dans le cas d'insuffisance de la sécrétion pituitaire, bien que les effets n'en soient pas apparents chez les individus normaux.

De même l'administration buccale de l'extrait surrénal donne peu de résultats chez les individus normaux, alors qu'elle entraîne des effets favorables dans la maladie d'Addison et certaines autres affections.

Administration par injection sous-cutanée ou intra-musculaire. — Comme pour les médicaments, les effets de l'administration des autacoïdes animaux par injection hypodermique sont généralement plus rapides et plus marqués que ceux provoqués par l'ingestion, bien que dans certains cas la différence ne soit pas frappante.

Meltzer et Auer ont montré que l'injection par voie intra-musculaire des extraits de la moelle surrénale ou du lobe postérieur du corps pituitaire — l'absorption étant activée par un léger massage — peut entraîner des effets caractéristiques. Il est probable que la raison pour laquelle ces extraits donnés par voie hypodermique produisent peu de résultats généraux, bien que l'effet de vaso-constriction locale soit très intense, est que l'autacoïde est rapidement détruit dans l'organisme ; si bien que durant cette lente absorption il disparaît sans qu'il y ait accumulation dans le sang. Ceci ne s'applique qu'aux doses modérées et aux effets immédiats. On peut observer avec de grosses doses des effets secondaires d'un caractère spécial.

Injection intra-veineuse. — Les effets immédiats des autacoïdes animaux sont, comme ceux des médicaments, infailliblement décelés par injection intra-veineuse. On peut ainsi montrer l'action hypotensive marquée, mais éphémère de l'extrait thyroïdien et les effets variés de l'extrait de moelle surrénale : contraction des vaisseaux sanguins, avec élévation de la pression sanguine, accélération du pouls, quelquefois précédée ou suivie d'une phase de ralentissement, flot de salive, érection des poils, dilatation des pupilles, rétraction de la troisième paupière, et protrusion du globe oculaire, contraction de l'utérus, des canaux déférents et des vésicules séminales, inhibition des mouvements de l'estomac, de l'intestin et de la vésicule biliaire. On peut également vérifier les effets produits par les extraits du lobe postérieur de la pituitaire, tels que la

contraction des vaisseaux sanguins avec ralentissement du cœur, augmentation de la sécrétion rénale, écoulement de lait des glandes mammaires, contraction de l'utérus, de l'intestin et en général des muscles lisses.

On doit se garder de conclusions trop rapides à l'égard des résultats obtenus par injection d'un extrait d'organe, et ne pas se hâter de conclure que tel effet particulier est spécifique et dû à une substance autacoïde. Cet avertissement est spécialement nécessaire dans les expériences au cours desquelles les variations de pression sanguine sont employées comme mesure de l'activité de ces extraits. Il est en effet peu d'organes qui contiennent des extraits absolument inertes quand on les essaie par injection intra-veineuse. Ceci s'applique en particulier aux tissus glandaires et lymphatiques, dont les extraits provoquent une chute rapide de la pression sanguine, en général courte et passagère. L'effet dépresseur ne dépend pas de la présence de nucléo-protéines dans l'extrait, comme on l'a supposé un moment, ni de celle de la choline ; il semble être déterminé par une substance organique et spécifique variable suivant les organes, car les extraits provoquent dans chaque cas un type spécial de courbe de pression sanguine.

Les extraits des tissus animaux, non bouillis, peuvent produire une coagulation intra-vasculaire ; si elle est générale la mort en est le résultat immédiat ; si elle est localisée, elle peut se manifester par des troubles sérieux du système nerveux ou d'autres organes ; le résultat d'une telle injection pourrait être considéré par erreur comme une action spécifique de l'extrait injecté, alors qu'il ne représente qu'un accident. On doit prendre les mêmes précautions bien qu'à un degré moindre et pour des raisons différentes à l'égard des effets obtenus par l'administration buccale ou hypodermiques des extraits animaux. De tels effets, à moins que l'on ait démontré autrement leur activité spécifique, peuvent être produits par les variations des doses des substances organiques comme les nucléo-protéines qui, ajoutées au régime ordinaire des animaux, sont susceptibles de modifier leur développement et leur métabolisme.

Nous n'avons pas le droit de supposer que, parce que nous avons la preuve de la présence de substances actives dans ces extraits, elles existent nécessairement préformées dans l'organe et encore moins qu'elles sont déversées dans le sang. En fait, comme nous l'avons vu, la preuve chimique de la présence de telles substances dans le sang circulant fait presque entièrement défaut. Néanmoins, l'action des extraits de certaines des glandes sans conduits excréteurs est tout à fait spécifique, ce qui n'est pas le cas des extraits d'autres organes : et puisque les principes actifs contenus dans ces extraits sont toujours rapidement solubles dans l'eau et diffusibles, il est difficile de ne pas penser qu'ils sont formés dans le but de produire leur action spécifique après leur passage dans le sang, en plus ou moins grande quantité suivant les besoins de l'organisme.

On a dit que, pour beaucoup de ces extraits, il faut, pour produire un effet visible, une dose de matériel hors de proportion avec le volume de la glande endocrine dont on étudie l'action; mais cette critique perd de sa force si nous nous souvenons que ces organes sont extraordinairement vasculaires et doivent être d'une activité proportionnelle, si bien que, dans un laps de temps très court, une dose de substance active peut être formée et déversée dans le sang, bien plus considérable que celle présente à un moment donné dans les cellules de la glande. De plus, dans les circonstances physiologiques, il n'est pas besoin que leur action soit si frappante que celles que nous essayons d'obtenir dans des conditions expérimentales, il est même probable que dans beaucoup de cas, les glandes à sécrétions internes sont normalement destinées plutôt à faciliter qu'à activer les fonctions des organes et des tissus.

Les termes *thérapie substitutive*, *organothérapie*, *opothérapie* et *autothérapie* sont utilisés pour désigner les effets produits par l'administration des organes et de leurs extraits, — spécialement des glandes endocrines, — dans le but de combattre des symptômes que l'on pense déterminés par le défaut d'autacoïdes circulants. Le fait que de tels extraits sont utilisés fréquemment en thérapeutique plaide bien en faveur de l'action analogue à celles des médicaments, des substances actives qu'ils contiennent. Harrower (*Practical Hormone Therapy*) a réuni un grand nombre d'observations sur ce sujet.

CHAPITRE II

LE CORPS THYROÏDE ET LES PARATHYROÏDES

Le groupe thyroparathyroïdien des glandes endocrines comprend :

- 1° Le groupe thyroïde proprement dit, avec ses deux lobes situés

de chaque côté du larynx et de la trachée-artère souvent unis par un isthme devant la trachée (fig. 1).

- 2° Les glandes parathyroïdes, généralement au nombre de deux de chaque côté : l'une supérieure (parathyroïde IV) qui est ordinairement en contact avec le lobe correspondant du corps thyroïde dans sa partie supérieure et dorsale, tandis que l'autre, l'inférieure (parathyroïde III) se trouve, soit en contact avec le lobe correspondant du corps thyroïde dans sa partie inférieure, soit repoussée plus ou moins loin, quelquefois même jusqu'au niveau du thymus.

Les deux parathyroïdes, supérieure et inférieure, sont ordinairement vascularisées par des ramifications de l'artère thyroïdienne inférieure avec laquelle elles sont étroitement liées au point de vue anatomique. Mais leur situation, soit entre elles, soit vis à vis du corps thyroïde est sujette à de nombreuses variations (Halsted et Evans, Geis).

Chez beaucoup d'animaux (chien, chat, lapin, singe) la glandule para-

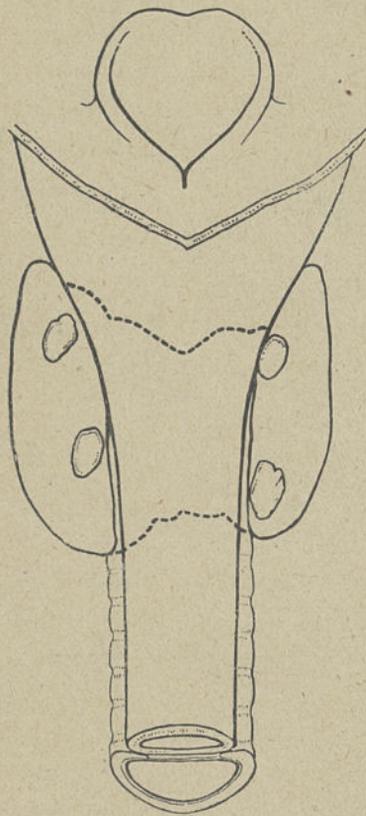


Fig. 1. — Schéma d'une préparation de larynx humain et de l'œsophage vus par la partie postérieure, montrant le corps thyroïde et les parathyroïdes.

thyroïde supérieure est profondément encastrée dans la substance du

corps thyroïde (Kohn), aussi avait-elle été désignée par le terme de « parathyroïde interne », l'inférieure ayant été appelée « externe ». Les expressions « parathyroïde III » et « parathyroïde IV » qui caractérisent nettement chaque glande sont dans l'ensemble beaucoup moins ambiguës et devront être employées si possible.

Le corps thyroïde peut aussi contenir un peu de tissu ressemblant au thymus, et posséder comme lui des lymphocytes et des corpuscules de Hassal. Cette portion de tissu du thymus est constituée par la même poche branchiale (IV) que la parathyroïde supérieure, tandis que la partie principale du thymus se développe aux dépens de la poche III qui donne naissance aux parathyroïdes inférieures (fig. 2).

Des thyroïdes accessoires, généralement très petites, peuvent se rencontrer dans les tissus du cou et dans le médiastin antérieur. Il peut exister aussi des parathyroïdes accessoires ; communes chez le lapin, elles sont souvent chez cet animal enfouies dans le thymus. C'est également le cas du rat, du chien et du chat (Noël Paton).

Chez le rat, la souris et le cobaye, la parathyroïde III existe seule ordinairement, et sa position à l'égard du corps thyroïde est très variable.

Le corps thyroïde est représenté chez tous les vertébrés ; chez l'am-

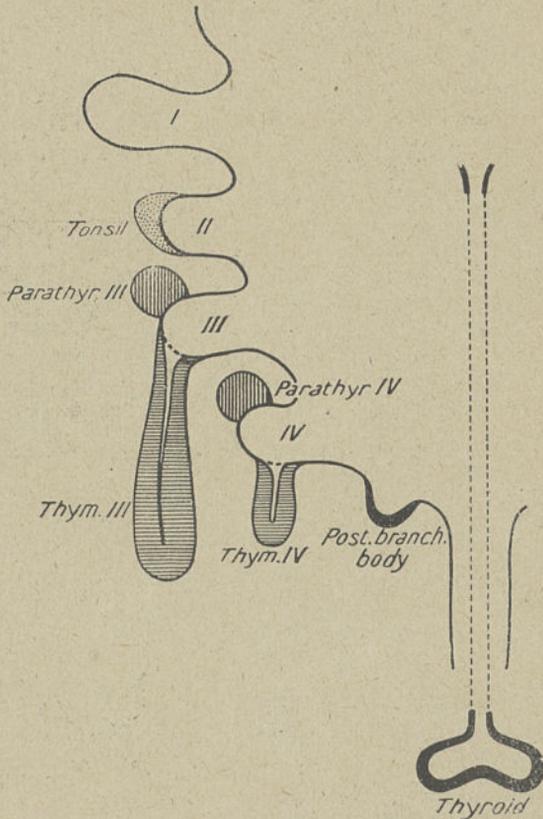


Fig. 2. — Diagramme destiné à illustrer l'origine branchiale des glandes thyroïde, parathyroïdes, thymus, etc. chez les mammifères embryonnaires.

I, II, III, IV, poches branchiales ; *Parathyr. III*, origine de parathyroïde inférieure aux dépens du versant céphalique de la 3^e poche ; *Parathyr. IV*, origine de la parathyroïde supérieure aux dépens du versant céphalique de la 4^e poche ; *Thym. III, IV*, origines de thymus aux dépens du versant caudal des 3^e et 4^e poches ; *Thym. IV*, forme généralement la portion associée au corps thyroïde ; *Post. branch. body*, corps post-branchial, représente un organe séparé chez les vertébrés inférieurs, mais disparaît chez les mammifères ou est incorporé dans le corps thyroïde.

phioxus et les ammocètes, il reste en communication avec le pharynx. On ne trouve pas de parathyroïdes chez les animaux de classe inférieure aux Amphibiens (1).

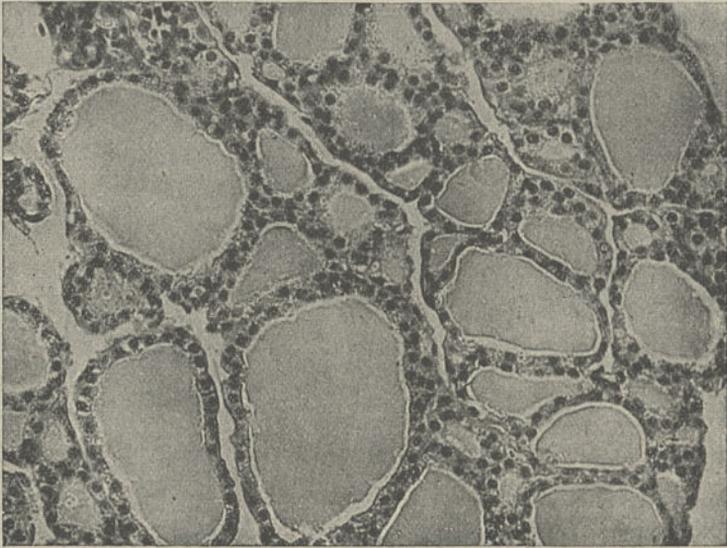
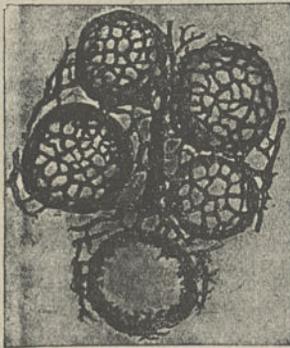


Fig. 3. — Coupe du corps thyroïde (chat); grosseur, 300 diamètres. Photographie.

Structure et développement du corps thyroïde

Structure. — Le corps thyroïde est un organe consistant en petites vésicules fermées, de taille et de forme variables (fig. 3), mais pour la plupart irrégulièrement sphéroïdales. Chaque vésicule est limitée par un épithélium, à cellules colonnaires, cubiques, ou aplaties suivant l'état de distension des vésicules. Il n'existe pas de membrane basale définie séparant l'épithélium du tissu conjonctif et des vaisseaux.



F.4. — Corps thyroïde d'un chien injecté, à faible grossissement. Photographie.

Les vésicules sont généralement remplies d'une substance appelée « colloïde », liquide visqueux dans l'organe frais, coagulé et transformé en substance solide par les agents fixateurs.

La substance intervésiculaire est un tissu aréolaire contenant en

1. Pour la structure et la morphologie du corps thyroïde et des parathyroïdes, consulter l'article de Mrs. F. D. Thompson, dans le *Phil. Trans.* de 1910. Les ouvrages suivants

certain points de nombreuses petites cellules. Quelques-unes d'entre elles sont des lymphocytes, tandis que d'autres ressemblent à celles des parathyroïdes bien que l'identité n'en ait pas été établie. Il existe aussi de très nombreux vaisseaux sanguins, le corps thyroïde étant un des organes les plus vasculaires du corps ; il reçoit proportionnellement cinq fois plus de sang que les reins. Les capillaires forment un réseau fermé autour de chaque vésicule, ce qui donne au spécimen injecté un aspect caractéristique (fig. 4) ; ils viennent en contact immédiat avec l'épithélium vésiculaire (fig. 5). Il existe de nombreux lympho-

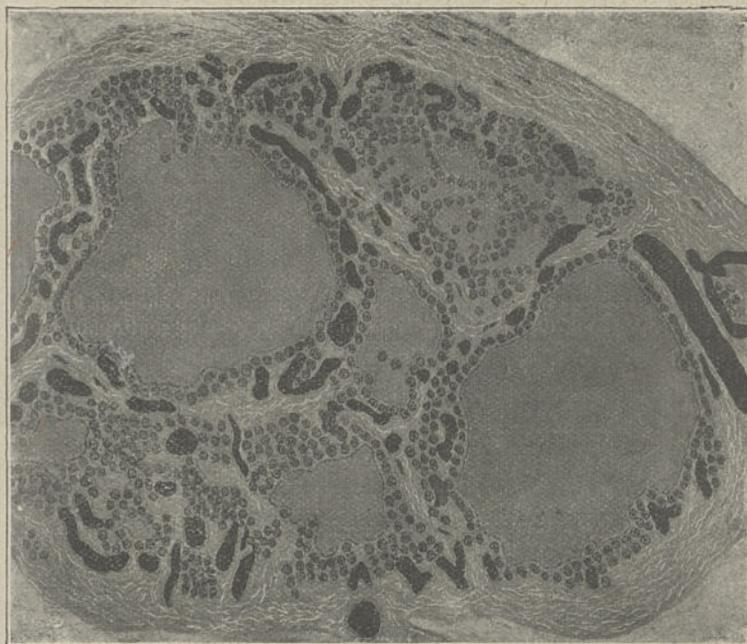


Fig. 5. — Coupe de corps thyroïde humain injectée (Major). Très grossie. On voit les relations étroites des capillaires avec les vésicules.

tiques dans la thyroïde et l'on y observe parfois une substance « colloïde » analogue à celle des vésicules. La glande reçoit ses nerfs du sympathique et des laryngés supérieur et inférieur ; ils se distribuent aux vaisseaux sanguins et à l'épithélium sécréteur.

traitent le sujet dans son ensemble : Léopold-Levi, *Physio-pathologie du corps thyroïde*, 1908 ; L. Lannoy, *Thyroïdes, Parathyroïdes, Thymus*, 1914. Pour les parathyroïdes voir D. A. Welsh, *Journ. Anat.*, 1898 ; D. Forsyth, *Trans. Path. Soc.*, 1907 ; Guleke, *Chirurgie der Nebenschilddrüsen*, 1913 ; Morel, *les Parathyroïdes*, 1912 ; Aschner and Thompson. *The surgery and pathology of the thyroid and parathyroid glands*. London, 1910.

Les vésicules du corps thyroïde n'ont pas toujours l'apparence décrite plus haut ; elles sont quelquefois plus petites ou irrégulières,

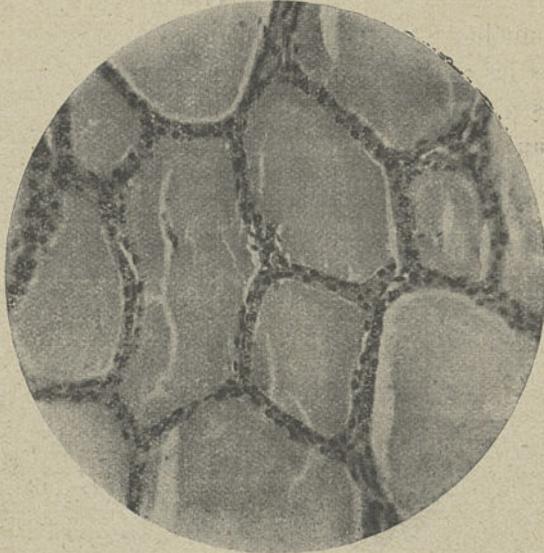


Fig. 6 A. — Coupe de corps thyroïde de rat sauvage. Grossie 250 diamètres. Photographie. Les vésicules sont distendues par la colloïde et les cellules sont aplaties.



Fig. 6 B. — Coupe de corps thyroïde d'un autre rat sauvage. Grossie 250 diamètres. Photographie. Les vésicules ne contiennent que peu ou pas de colloïde ; les cellules épithéliales sont colonnaires (Chalmers Watson).

avec des prolongements dans leur cavité, et les cellules de l'épithélium qui les limitent sont nettement colonnaires. Il n'existe généralement dans

ces cas que peu ou pas de substance colloïde dans les vésicules, bien que l'aspect des cellules fasse penser à un état d'activité sécrétoire.

On peut en déduire que les matériaux sécrétés sortent directement des vésicules, au lieu de s'accumuler à leur intérieur. Il est possible aussi qu'ils soient différents en consistance et en qualité. Autant qu'on peut l'affirmer ces différences d'aspect se rencontrent chez des animaux qui, à tout autre point de vue, sont normaux.

Une structure glandulaire du même type, mais plus accentuée, se remarque pour le corps thyroïde dans les cas de goître exophtalmique

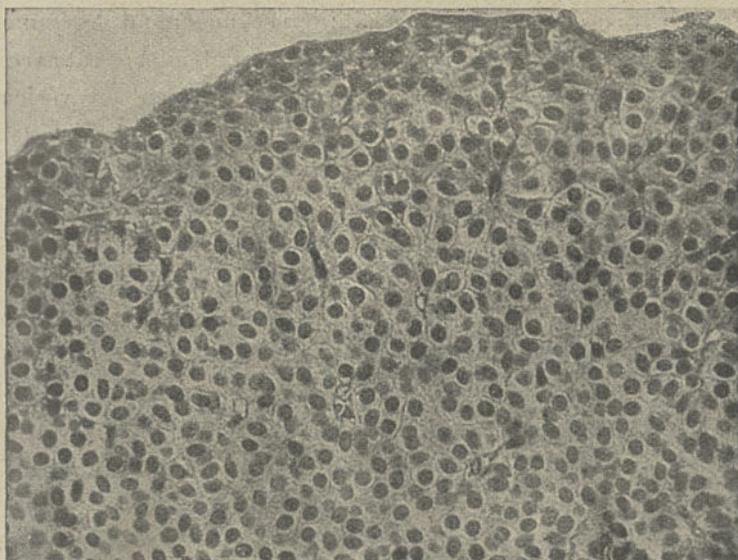


Fig. 7. — Coupe de parathyroïde (chat). Grossie 400 diamètres. Photographie. Elle est un bon exemple du type compact de la glande.

chez l'homme. On interprète ordinairement ce fait comme un excès de sécrétion (hyperthyroïdisme). Les cellules épithéliales des vésicules contiennent des granules de graisse qui augmentent en quantité avec l'âge; les granules sont plus nombreux près de leur bord libre.

La substance colloïde est insoluble dans l'alcool, l'eau et l'éther. Quand elle est coagulée, elle se colore immédiatement par l'éosine, moins facilement par l'hématoxyline. Sur coupes fixées elle apparaît souvent ratacinée, éloignée de l'épithélium. On croit qu'elle est formée par des granulations qui sont produites dans les cellules et se transforment et se dissolvent au moment de leur expulsion. Elles contiennent sans doute les principes actifs de la sécrétion et constituent probablement une réserve que l'organisme peut utiliser lorsqu'il en a besoin.

Il existe d'étroites relations entre les dimensions et la structure du corps thyroïde et l'état de nutrition générale de l'animal. Les effets des variations du régime sur le corps thyroïde ont été bien étudiés chez les rats par Chalmers Watson (fig. 6^a et 6^b), qui a montré que sous l'influence de différentes substances nutritives introduites dans le régime, on peut observer toutes les transitions entre un organe en activité ou en hyperactivité avec épithélium colonnaire très développé et grandes vésicules irrégulières, sans grande accumulation de colloïde, et la glande à épithélium aplati et vésicules très distendues par la substance colloïde; le premier état s'observe d'une façon typique chez le rat nourri avec des aliments mélangés, tels que du pain avec du lait; le second quand le régime a été composé de viande maigre. Lorsqu'on nourrit longtemps le rat avec de la viande maigre, on peut parfois arriver à un affaïssement des vésicules et une diminution de l'organe tout entier, on observe en même temps de la sécheresse de la peau, la chute des cheveux et d'autres symptômes de mauvais état général; chez les carnivores on n'obtient pas de résultats de ce genre.

Développement. — Le corps thyroïde se développe à l'origine comme une glande à sécrétion ordinaire, par un bourgeon médian, aux dépens de l'entoderme qui limite le plancher du pharynx entre les première et deuxième poches branchiales (fig. 2). Il apparaît très tôt, et se développe d'avant en arrière comme une colonne cellulaire pleine, se bifurquant à l'extrémité supérieure de la trachée en deux portions latérales. Cette colonne pleine se creuse en forme de canal (*ductus thyreoglossus*), qui s'oblitére en général complètement. Son orifice primitif est marqué durant la vie par le *foramen cæcum* à la base de la langue. Les parties latérales en lesquelles se divise l'extrémité caudale se développent de plus en plus et forment un système de tubes creux revêtus d'épithélium, qui plus tard se sectionnent et se transforment en vésicules closes, caractéristiques de la glande. Le bourgeon thyroïdien est rejoint par des excroissances bilatérales nées de la paroi ventrale du pharynx derrière la quatrième poche branchiale (corps post-branchiaux); elles peuvent être encastrées dans le corps thyroïde, mais il est douteux qu'elles contribuent à la formation des vésicules.

Structure et développement des parathyroïdes

Structure. — Les glandes parathyroïdes (fig. 4), sont quatre petits organes mesurant en moyenne 6 à 7 millimètres de longueur, 3 à 4 millimètres de large et 1,5 à 2 millimètres d'épaisseur (Welsh). Chacune pèse

environ 0 gr. 03. Elles sont rarement plus de quatre, quelquefois moins. Comme nous l'avons dit, l'une d'entre elles (l'inférieure) peut être déta-

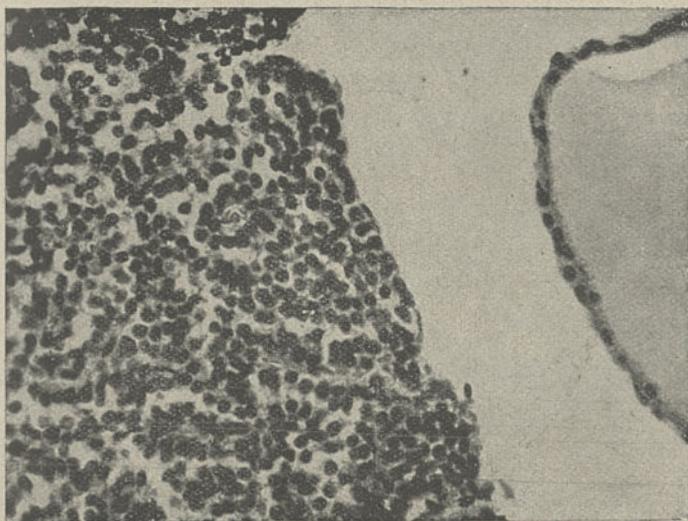


Fig. 8. — Coupe de parathyroïde de chien. Grossie 400 diamètres. Photographie. Les trabécules y sont plus espacées que celles de la glande représentée dans la figure 7. Sur la droite est une partie d'une vésicule thyroïdienne.

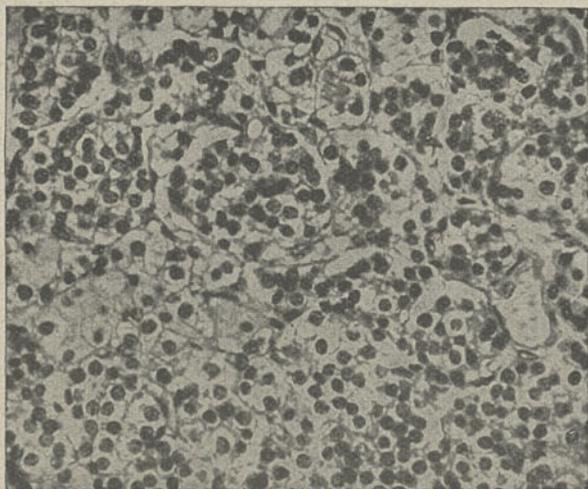


Fig. 9. — Coupe de parathyroïde d'homme. Grossie 400 diamètres. Photographie. Sur la gauche est un îlot de cellules éosinophiles (e). (Les figures 8 et 9 sont des préparations du Dr Kojima).

chée du corps thyroïde (1), mais en général, chez l'homme, ces deux

1. Cela est constamment le cas chez le lapin, comme Gley l'a noté, et cela explique en partie que, lors de la thyroïdectomie chez cet animal, les deux parathyroïdes étant laissées

glandes lui sont étroitement unies. Les parathyroïdes supérieures peuvent être complètement enfouies dans la substance du corps thyroïde (fig. 13).

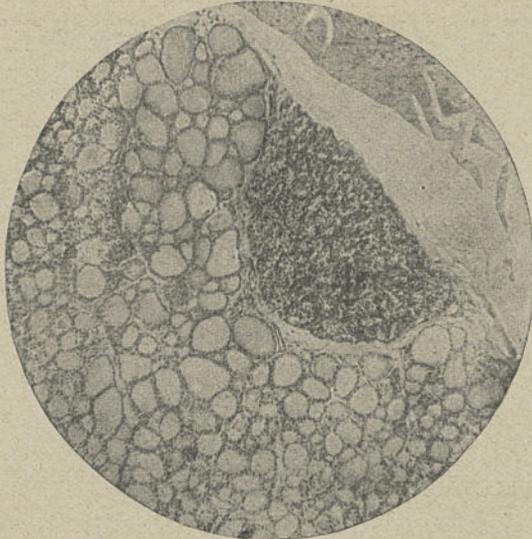


Fig. 10. — Coupe de parathyroïde et du tissu thyroïdien adjacent (rat). Grossie 50 diamètres. Photographie. Les vésicules du corps thyroïde sont remplies de colloïde. La parathyroïde est du type réticulé, avec des trabécules disposés d'une façon assez lâche.



Fig. 11. — Autre préparation. Photographie. Les vésicules thyroïdiennes sont vides et leurs cellules sont colonnaires.

en place en arrière, la tétanie ne survient pas jusqu'à ce qu'elles aient été enlevées. Même alors, la tétanie peut ne pas se produire, ce que l'on peut sans doute expliquer par la présence de parathyroïdes accessoires dans le thymus.

Les parathyroïdes ont été décrites par Sandström en 1880. Leur indépendance physiologique à l'égard du corps thyroïde ont été recon-



Fig. 12. — Fragment d'une coupe de thyroïde et de parathyroïde (rat). Photographie. Grossie 50 diamètres. Dans cette glande, les vésicules du corps thyroïde sont distendues par la colloïde ; la parathyroïde est du type réticulé.

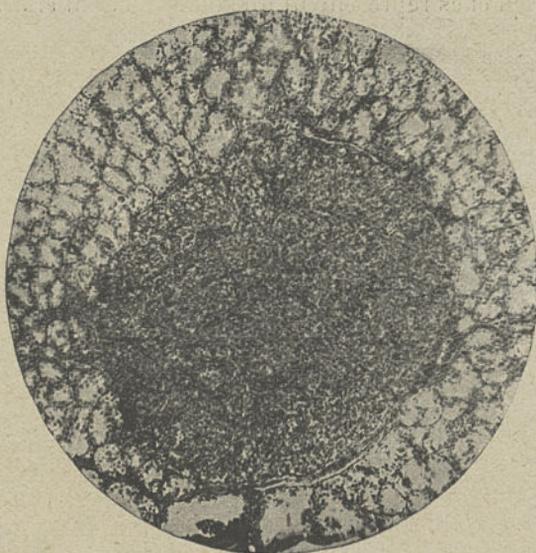


Fig. 13. — Coupe d'une parathyroïde interne (rat). Grossie 50 diamètres. Photographie. [On trouve rarement une parathyroïde interne chez le rat, bien qu'elle soit fréquente chez beaucoup d'animaux.] Les vésicules thyroïdiennes sont vides de colloïde dans cette préparation.

nues d'abord par Gley en 1891, et confirmées par Vassale et Generali en 1896.

La parathyroïde se compose de cellules du type épithélial (fig. 7 à 13) qui forment une masse compacte ou sont divisés en globules ou trabécules (fig. 8) par des cloisons de tissu conjonctif. Ces différences de structure peuvent quelquefois s'observer dans diverses zones de la même glande. Le tissu conjonctif interstitiel contient les vaisseaux qui ont surtout la forme de capillaires sinusiformes. Il existe une capsule de tissu

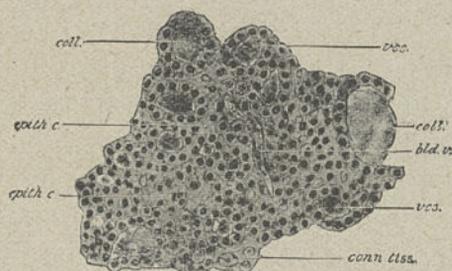


Fig. 14. — Coupe de parathyroïde de chat après ablation antérieure du corps thyroïde (Vincent et Jolly). Des vésicules qui contiennent de la colloïde se sont développées à l'intérieur de la glande.

aréolaire qui envoie des prolongements rejoindre le tissu interstitiel de l'organe; on y a décrit des cellules musculaires lisses; elle peut contenir aussi des cellules graisseuses. Outre les cellules ordinaires on principales de la glande — qui sont petites et claires, ou granuleuses — il en est d'autres beaucoup plus grosses qui contiennent des granulations oxyphiles, colorables par l'éosine

(Welsh); celles-ci n'apparaissent que vers la dixième année chez l'homme. Il est probable qu'elles représentent un stade fonctionnel des cellules ordi-

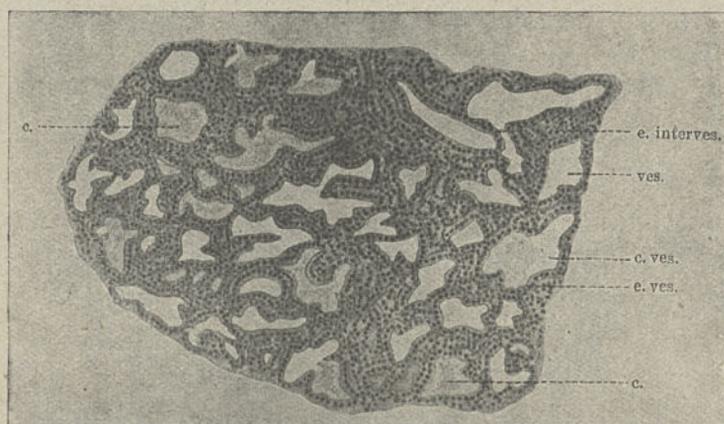


Fig. 15. — Coupe de parathyroïde de chat quatre-vingt-trois jours après thyroïdectomie (Halpenny et Thompson). La glande contient alors un grand nombre de vésicules irrégulières et montre les signes d'hypertrophie et d'hyperactivité (mais voir la note page 25).

e. ves., épithélium des vésicules; *e. interves.*, épithélium intravésiculaire; *c.*, colloïdes; *c. ves.*, cavité vésiculaire.

naires, car on peut observer des formes de transition. Les deux variétés de cellules contiennent des granules de graisse, qui augmentent en nombre

avec l'âge; du glycogène a aussi été découvert dans les cellules et les espaces interstitiels de la glande.

On trouve aussi dans les parathyroïdes des vésicules contenant de la substance colloïde semblable à celle du corps thyroïde, mais en général plus petites. Elles augmentent généralement de nombre avec l'âge; parfois la substance colloïde se trouve entre les cellules, et non dans les vésicules. Il n'est pas démontré qu'elle soit de même nature chimique que celle du corps thyroïde, au contraire elle est probablement différente, car elle ne semble pas contenir d'iode.

Après ablation complète du corps thyroïde, Vincent et Jolly ont trouvé dans les parathyroïdes qui avaient été laissées, des vésicules contenant de la substance colloïde, en nombre considérable et d'une certaine



Fig. 16. — Coupe de thyroïde de chien, trente-deux jours après ablation de toutes les parathyroïdes (Halpenny et Thompson). L'aspect est singulièrement analogue à celui de la parathyroïde de la figure 15. Elle ressemble quelque peu à la thyroïde du goître exophthalmique (fig. 26).

c. ves., vésicule; *c. ves.*, épithélium vésiculaire basal; *e. interves.*, tissu intervésiculaire; *c. t.*, tissu conjonctif.

taille. Cette observation a été confirmée par Halpenny et Thompson qui ont vu que, si l'animal survit un temps suffisant, les vésicules deviennent grosses et irrégulières [fig. 15] (4) présentant une certaine ressemblance

1. Guleke a émis l'hypothèse que les auteurs avaient eu affaire ici non pas à une parathyroïde, mais à une thyroïde accessoire et cette opinion a récemment été acceptée par Vincent. Les parathyroïdes restent généralement inaltérées dans le myxœdème. Forsyth a cependant décrit un cas qui constitue une exception à cette règle (*Trans. Clin. Soc.*, 1907). Biedl a aussi observé un développement des vésicules colloïdes des parathyroïdes dans un cas d'atrophie du corps thyroïde chez l'homme.

avec celles du corps thyroïde dans le goître exophtalmique (fig. 26, p. 50). Les mêmes observations établissent qu'après ablation de toutes les parathyroïdes, les vésicules du tissu thyroïdien lui-même prennent un aspect analogue, deviennent grosses et irrégulières (fig. 16). Dans ce cas, on voit aussi une multiplication des cellules intervésiculaires, que les auteurs pensent être de même nature que celle des parathyroïdes. La conclusion à laquelle ils arrivent est que les tissus des deux organes sont très mélangés, au moins chez les oiseaux et les mammifères. Chez les vertébrés inférieurs cependant, Madame Thompson a trouvé que les deux tissus sont complètement séparés au point de vue du développement et de la structure.

Les parathyroïdes comptent parmi les organes les plus vasculaires du corps. Elles sont irriguées chacune par une branche spéciale de l'artère thyroïdienne inférieure. Les capillaires sinusiformes sont en relation étroite avec les cellules épithéliales de la glande.

Les nerfs des parathyroïdes, comme ceux de la thyroïde, se distribuent à la fois aux vaisseaux et aux cellules sécrétoires. Il semble évident que l'activité cellulaire est contrôlée par le système nerveux.

Développement. — Les parathyroïdes se développent comme des bourgeons aux dépens des III^e et IV^e poches viscérales de chaque côté (fig. 2); celui né de la IV^e poche donne naissance à la supérieure, celui né de la III^e poche à l'inférieure. Le thymus dérive des mêmes poches; parfois, comme cela a été déjà mentionné, un ou plusieurs des bourgeons thymiques pénètrent dans le corps thyroïde. Inversement du tissu parathyroïdien et même thyroïdien peut se trouver dans le thymus; cela est constant chez quelques animaux.

CHAPITRE III

LE CORPS THYROÏDE ET LES PARATHYROÏDES

Effets de l'ablation des parathyroïdes

Parathyroïdectomie. — La plupart des animaux meurent soit en quelques jours, soit en quelques semaines, si l'ablation est complète, c'est à dire si elle atteint les quatre parathyroïdes. Les symptômes les plus aigus s'observent chez les carnivores, tels que les chiens, chats, renards et loups (Vincent) et les jeunes herbivores (Eiselsberg, Sutherland Simpson) et sont de nature nerveuse. Le premier ou les deux premiers jours il n'y a pas d'autre symptôme qu'une certaine diminution de l'appétit. Puis surviennent une exaltation marquée des réflexes, des contractions fibrillaires des muscles et plus tard des crampes et des contractions cloniques, avec parfois des crises convulsives qui peuvent être extrêmement violentes et alterner avec des phases de dépression. La queue et les membres durant la marche sont raides et tremblants. L'excitabilité des nerfs périphériques à l'égard des excitations électriques et mécanique est augmentée d'une façon remarquable (1). Le pouls est

1. [Les modifications électriques, décrites par Erb, bien étudiées par Onimus, Eisenlohr, Chvostek, Weiss, Escherisch, consistent en une hyperexcitabilité galvanique des muscles et des nerfs. Elles ont été bien précisées par Weill, Babonneix et Harvier, 1909; leur connaissance est indispensable pour le diagnostic de tétanie fruste chez le nourrisson. Normalement, une électrode étant placée sur la colonne vertébrale, et l'autre sur un nerf, il ne se produit aucune contraction dans le muscle correspondant pendant le passage du courant, si l'on ne dépasse pas une certaine intensité (15 à 20 ma.). La contraction n'a lieu qu'à l'ouverture et à la fermeture du courant.

1° Un courant de faible intensité chez l'enfant ne détermine la contraction qu'au moment de la fermeture (NFC), si l'électrode active correspond au pôle négatif.

2° Un courant de moyenne intensité détermine encore une contraction à la fermeture du pôle négatif, mais aussi une contraction à la fermeture du pôle positif (PFC), moins forte, il est vrai, que la précédente. Si l'on augmente un peu l'intensité du courant, on obtient encore NFC, puis PFC, mais aussi une contraction à l'ouverture du pôle positif (POC).

3° Un courant de forte intensité détermine : 1° à la fermeture du pôle négatif une contraction qui, au lieu de disparaître aussitôt, se prolonge sous la forme d'un tétanos musculaire pendant toute la durée du passage du courant (NF Tc) ; 2° une contraction à la fermeture et à l'ouverture du pôle positif (PFC et POC) ; 3° une contraction moins forte à l'ouverture du pôle négatif (NOC).

La loi de Pfüger donne l'ordre d'apparition de ces contractions : $NFC > PFC > POC$

rapide et les battements cardiaques très exagérés. Il existe une salivation profuse, la température du corps peut s'élever de deux ou trois degrés centigrades durant la crise. Les paroxysmes sont généralement accompagnés de respirations rapides et haletantes qui peuvent être synchrones aux battements cardiaques; quelquefois surviennent des vomissements et de la diarrhée. Il existe un état de consommation très accusé; les poils tendent à tomber. Chez le rat, Erdheim a trouvé que les incisives en train de pousser n'arrivent pas à se calcifier normalement. Fleischmann a constaté aussi un défaut de calcification des dents chez les



Fig. 17. — Photographie montrant un agneau âgé d'environ 14 mois crétinisé par l'ablation du corps thyroïde et un mouton normal du même âge. Les thyroïdes et parathyroïdes avaient été enlevées au crétin environ 12 mois auparavant (Sutherland Simpson).

enfants atteints de tétanie. La mort peut survenir en quelques jours, ou bien l'affection peut durer longtemps et même guérir spontanément. Les crises sont quelquefois fréquentes mais plus souvent surviennent à de longs intervalles; l'animal, s'il ne se guérit pas des effets de cette ablation, succombe en général pendant une crise convulsive.

> NOC. Chez le nourrisson normal, d'après Pfaundler, NFC = 1 ma. 4, PFC = 2 ma. 2, POC = 2 ma. 6, NOC = 8 ma. 2. D'après Harvier, POC = 6 ma. 2 en moyenne.

Dans la tétanie, 1° l'hyperexcitabilité galvanique se manifeste tout d'abord par la possibilité d'obtenir la contraction musculaire à la fermeture du pôle négatif (NFC) avec des courants d'intensité très faible (presque toujours > 1 ma.), ce symptôme serait caractéristique pour Escherich; 2° l'hyperexcitabilité des nerfs à l'ouverture du courant négatif (NOC) inférieure à 5 ma. est considérée par Mann et Thiemisch comme un symptôme pathognomonique de tétanie. D'après Weill, Babonneix et Harvier ce signe permet d'affirmer la

Chez l'homme, les contractions des muscles tendent plutôt à prendre un caractère tonique, ce qui s'observe aussi chez les rats et les jeunes chiens. Chez la plupart des animaux elles sont cloniques. Les contractions toniques sont en général associées à une diminution des respirations, de la fréquence et de la force des battements cardiaques et à une chute de la température du corps ; les cloniques à leur augmentation comme je l'ai dit plus haut. La raison de ces différences n'est pas précisée (1).

Le syndrome est en général désigné du nom de « tétanie » (tétanie parathyroïdienne), terme qui n'est synonyme en aucune façon de « tétanos ». Elle peut être aiguë ou chronique ; dans la première les muscles tendent à présenter des contractions cloniques, dans la seconde des contractions toniques.

La tétanie est sans aucun doute due à la privation des parathyroïdes, car elle ne survient que lorsqu'elles seules sont enlevées. La gravité est très variable, et la maladie revêt un caractère intermittent. Les symptômes peuvent être latents durant un temps considérable, et ne se montrer que comme le résultat d'une condition anormale, telle que la grossesse. La tétanie agit sur les neurones inférieurs, car, ainsi que l'a montré Horsley, elle n'est pas arrêtée par l'ablation de l'écorce cérébrale. Lanz et Biedl disent que les symptômes sont augmentés du côté de

tétanie. mais la tétanie peut exister sans lui ; 3° l'hyperexcitabilité à l'ouverture du courant positif (POC < 5 ma.) est constante et peut exister seule à l'exclusion d'autre signe d'hyperexcitabilité cathodique. Pas plus dans la tétanie idiopathique que dans la tétanie parathyroïdienne, l'hyperexcitabilité électrique ne peut être considérée comme un élément en rapport direct avec la gravité de la maladie.

Noël Paton, Findlay et Watson ont constaté chez les animaux atteints de la tétanie que la décébration provoque une légère augmentation de l'excitabilité électrique, probablement à cause de l'accroissement de l'excitabilité des terminaisons nerveuses dans les muscles et que la section de la moelle ou des racines dorsales n'a pas d'effet marqué sur l'E. E. des nerfs efférents.

L'hyperexcitabilité mécanique des nerfs moteurs et des muscles se traduit par deux symptômes classiques : le signe de Trousseau et celui de Chvostek. Le signe de Trousseau se recherche en comprimant le bras au niveau du biceps ce qui provoque une contraction des muscles de la main qui prend l'attitude dite « main d'accoucheur ». Le signe de Chvostek consiste à percuter le facial au milieu d'une ligne allant du conduit auditif externe à la commissure labiale du même côté, ce qui provoque une contraction brusque des muscles peauciers de la face. D'après Noël Paton, Findlay et Watson, l'excitabilité mécanique si caractéristique de la tétanie idiopathique n'est pas un symptôme prédominant de la tétanie parathyroïdienne.]

1. [Les symptômes sont moins aigus chez le chat que chez le chien mais sont de même nature ; peut-être cela tient-il à ce que les parathyroïdes accessoires sont plus fréquentes chez le chat].

Noël Paton, Findlay et Watson (1917) insistent sur les phénomènes de dépression qui leur paraissent le symptôme le plus constant, et qui paraissent vingt-quatre à trente-six heures après l'opération. Ils décrivent au point de vue musculo-nerveux : 1° un état de raideur spasmodique des membres, avec hypertonie musculaire ; 2° des secousses et des tremblements musculaires ; 3° des convulsions.

Chez les singes, l'évolution est lente et entrecoupée de rémissions ; la maladie ressemble à la tétanie idiopathique, bien que le tremblement et les secousses musculaires soient plus marqués que chez les enfants (*Quart. Journ. Exp. Physiol.*, vol. X, p. 203, 1917)].

l'écorce enlevée. Après lésion cérébelleuse, ils les trouvent augmentés du côté opposé (1). Suivant Mustead la section des racines postérieures n'a pas effet sur la tétanie. Après section transversale de la moelle, elle disparaît au dessous du niveau de la lésion (2). La tétanie est diminuée par l'injection d'extrait parathyroïdien et dans beaucoup de cas par l'administration de substance thyroïdienne : on ne sait si ce dernier résultat est dû à du tissu parathyroïdien qui y est inclus. Quand la tétanie est produite par *extirpation totale* de tous les tissus parathyroïdiens, elle semble n'être curable que par la greffe d'une parathyroïde de la même espèce. Elle survient après ablation complète de l'appareil thyro-parathyroïdien chez l'homme, et peut être suffisamment grave pour menacer la vie, à moins que des moyens ne soient pris pour combattre les effets de l'ablation des parathyroïdes (3). Il est en général nécessaire de laisser au moins deux des quatre parathyroïdes pour empêcher l'apparition de la tétanie, au cours des opérations d'ablation des tumeurs du corps thyroïde. Edmunds, chez un chien, a trouvé qu'une seule parathyroïde suffisait pour prévenir l'apparition de la tétanie (les trois autres et les deux lobes du corps thyroïde ayant été enlevés); l'extirpation de la parathyroïde restante rend l'animal rapidement tétanique.

Les animaux qui n'ont conservé qu'une quantité insuffisante de tissu parathyroïdien peuvent ne pas souffrir de tétanie dans les circonstances ordinaires, mais les symptômes sont susceptibles de survenir dans des conditions spéciales. Ainsi Vassale a observé chez une chienne à laquelle

1. [Luciani et d'autres auteurs ont montré que les opérations portant sur le cervelet provoquent un effet stimulant très accentué sur la moelle, dans les premiers jours. Il est possible que le fait décrit par Biedl relève de cette origine. Aussi dans leurs expériences sur le rôle du cervelet, dans la pathogénie des symptômes de la tétanie Noël Paton et ses collaborateurs n'ont-ils pas enlevé le cervelet, et se sont-ils contentés de supprimer les voies cérébelleuses par des sections médullaires plus ou moins hautes.]

2. [Noël Paton, Findlay et Watson (1917), enlevant tout le cerveau à des chats atteints de tétanie ont également constaté la persistance des symptômes et même leur augmentation, ce qui peut s'expliquer par la suppression du contrôle normal du cerveau ou des arcs cérébelleux et spinaux. Leurs expériences confirment également l'opinion de Biedl que l'hypertonie est abolie dans la partie du corps située au dessous du point de section médullaire; mais ils ont noté la persistance des tremblements et des secousses musculaires. Ils en concluent que l'intégrité de l'arc cérébelleux est nécessaire pour la manifestation de l'hypertonie musculaire, mais que le cervelet n'a pas d'action sur les tremblements ni les secousses convulsives. D'autre part le fait que la tétanie persiste après section des racines postérieures montre que l'intégrité de l'arc spinal n'est pas indispensable. Ce sont les neurones efférents qui sont primitivement atteints. Cependant dans les cas graves, l'apparition de convulsions épileptiformes indique probablement la mise en jeu, à ce stade, de la portion motrice de l'écorce cérébrale].

3. W. H. Brown dans les *Annals of Surgery*, vol. LIII, 1914, a rapporté un cas dans lequel tous les remèdes possibles et même des greffes provenant de différents animaux avaient été essayés sans succès, mais qui fut rapidement et complètement guéri par l'implantation dans le tissu sous-cutané de parathyroïdes fraîches obtenues à la Morgue. On a trouvé presque toujours dans les expériences sur les animaux que pour réussir une greffe de parathyroïde, on doit la prélever sur le même animal que celui dont les parathyroïdes ont été enlevées (Halsted et autres).

3 des 4 parathyroïdes furent enlevées qu'elle était spécialement sujette à des crises de tétanie pendant la grossesse et la lactation (1).

L'alimentation influence aussi le développement des symptômes, la viande les provoque plus que le lait ou les légumes.

L'explication la plus satisfaisante des résultats nerveux de l'ablation des parathyroïdes est qu'elles fournissent au sang un autacoïde spécial nécessaire pour le métabolisme normal des protéines, et peut être de la nature d'un complément ou ambocepteur au sens d'Erlich.

On a émis l'hypothèse que l'hyperexcitabilité qui survient à un si haut degré chez les carnivores, est déterminée par les produits du métabolisme protéique, notamment par la guanidine (2). Quelques espèces d'animaux ne montrent aucun symptôme anormal, du moins lorsque l'opération est pratiquée chez l'adulte. Horsley l'a affirmé pour les oiseaux et les lapins, mais d'après Gley, ces derniers sont atteints si on prend soin de trouver et d'enlever toutes les parathyroïdes (3). Doyon et Jouty ont obtenu une tétanie typique chez des poules qui avaient été parathyroïdectomisées. Vincent et Jolly ont trouvé que les rats et les cobayes, ne semblent pas souffrir de l'ablation de leurs parathyroïdes, mais Christiani et Erdheim ont réalisé chez eux rapidement la tétanie parathyroïdectomique, bien que chez ces animaux, elle mette plus de temps à produire un résultat fatal que chez la plupart des autres, et Pfeiffer et Meyer l'ont obtenue chez les souris. Suivant Vincent et Jolly les blaireaux sont totalement indifférents à l'ablation complète des thyroïdes et parathyroïdes.

Il est possible que les expérimentateurs aient fait insuffisamment attention à l'âge. Car il est certain que — à l'exception des jeunes chiens, qui sont moins sensibles que les chiens adultes — les animaux jeunes sont plus sensibles que les adultes à la thyroïdectomie et à la parathy-

1. C'est le contraire qui eût pu être attendu, puisque la mère pouvait être considérée comme ayant les parathyroïdes des fœtus. Le fait semble cependant confirmé par les résultats d'autres expériences sur les chiens et aussi par celui d'Adler et Thaler sur des rats parathyroïdectomisés partiellement. Les animaux qui ont subi une parathyroïdectomie complète ne sont plus fertiles.

2. [Voir l'Addendum p. 34, pour les expériences très importantes de Noël Paton et Findlay (1917).]

3. [L'appareil parathyroïdien du lapin est représenté par deux glandules externes importantes et deux parathyroïdes internes incluses dans le corps thyroïde, ce qui rend délicate l'expérimentation chez cet animal, car il est impossible d'enlever les glandules internes sans léser le tissu thyroïdien (voir note de la p. 21).]

Cependant l'ablation simultanée des deux parathyroïdes externes produit assez souvent la tétanie aiguë mortelle en sept jours (sept fois sur dix dans une série de Harvier). L'ablation en deux temps des parathyroïdes externes ne produit pas la tétanie aussi aisément, ce qui peut s'expliquer par l'hyperplasie vicariante des parathyroïdes internes, que Harvier a constatée histologiquement. Les cas de thyro-parathyroïdectomie, non suivie de tétanie s'expliquent bien probablement par l'existence de parathyroïdes accessoires].

roïdectomie. Cela est particulièrement frappant dans les expériences de Eiselsberg et de Sutherland Simpson sur les moutons et les agneaux. Ils ont trouvé, comme cela avait été vu par d'autres, que le mouton ne présente aucun symptôme après ablation complète des thyroïdes et des parathyroïdes tandis que les agneaux montrent à la fois des symptômes de tétanie et un arrêt de développement avec crétinisme (fig. 17). Les chèvres adultes, au contraire, peuvent présenter une tétanie parathyréoprive très marquée ; chez les singes, elle a souvent été absente, mais elle se réalise si l'ablation des parathyroïdes est complète.

Comme je l'ai déjà mentionné, Halpenny et Thompson décrivent dans le corps thyroïde (des chiens) des modifications survenant après parathyroïdectomie (fig. 16) qui ressemblent à celles que l'on rencontre dans le goître exophtalmique chez l'homme (voir p. 49), et sont en général interprétées comme relevant d'une augmentation d'activité de la glande (voir note p. 25). Si cette interprétation était correcte, on devrait considérer les parathyroïdes comme exerçant une influence inhibitrice sur le corps thyroïde, et quelques-uns au moins des symptômes de la parathyroïdectomie sont dus à la suppression de cette influence inhibitrice, mais en face des expériences de Noël Paton et de ses collaborateurs, il n'est pas permis de soutenir cette opinion.

Divers symptômes cliniques sont associés aux modifications pathologiques des parathyroïdes et ont été mis sur le compte (1) d'une atrophie ou d'une diminution de sécrétion (hypoparathyroïdisme) (2) ; d'une hypertrophie ou d'une augmentation d'activité (hyper-parathyroïdisme) (3) d'une altération de la sécrétion (dys-parathyroïdisme).

Au premier état peuvent se rapporter des modifications ressemblant à celles de la tétanie parathyréoprive. Elles surviennent dans des circonstances variées, par exemple dans la grossesse, au cours de maladies infectieuses, et chez les nouveau-nés. Dans quelques-uns de ces cas on a observé des modifications dégénératives ou des hémorragies dans les parathyroïdes. Mais dans d'autres cas cliniques on a trouvé *post mortem* des modifications d'un caractère analogue dans les parathyroïdes sans qu'aucun symptôme de tétanie ait été observé pendant la vie.

Divers essais ont été faits pour associer certains états dans lesquels existent de l'exagération des réflexes ou des excitations corticales, comme dans la maladie de Thomsen et la paralysie agitante, avec une insuffisance de la sécrétion parathyroïdienne.

Berkeley a publié des cas de paralysie agitante améliorés par l'administration de parathyroïde. Cette opothérapie a été recommandée également dans la chorée, l'épilepsie et l'éclampsie. D'autre part, on

suppose que les cas de pseudo-paralyse, tels que la *myotonie paralytique* et la *myasthénie grave* sont dus à une augmentation chronique de cette sécrétion, mais il n'existe pas de preuve absolue de la théorie qui attribue ces affections à des états anormaux des parathyroïdes.

Effets de l'ablation des parathyroïdes sur le métabolisme

La *tétanie* parathyroïde chronique est toujours accompagnée d'une diminution rapide du poids, et d'un amaigrissement général indiquant que la nutrition de l'organisme dans son ensemble est sérieusement affectée. L'amaigrissement est dû, au moins en partie, à des faits secondaires, tels que la perte de l'appétit et l'apparition de la diarrhée. Ces phénomènes peuvent apparaître, même en l'absence de *tétanie*, par suite de l'insuffisance de la sécrétion parathyroïdienne, ainsi que cela arrive lorsque les vaisseaux des parathyroïdes sont ligaturés (Thompson, Seighton et Swarts). Une observation souvent faite après parathyroïdectomie est l'apparition de modifications portant sur les poils, les ongles, la croissance et la forme des os et des dents. Ces changements ne surviennent naturellement que si l'animal survit suffisamment longtemps. Comme Erdheim l'a montré, la calcification des dents est retardée et imparfaite, et celles-ci sont anormalement fragiles. En ce qui concerne le squelette, les os demeurent plus minces que chez les témoins, la guérison des fractures est retardée. Si ces modifications sont le résultat direct de l'ablation des parathyroïdes, il y a tout lieu de penser que ces glandes agissent sur le métabolisme du calcium d'une façon encore mal connue. Une preuve de plus à l'appui de cette thèse se trouve dans le fait observé par plusieurs travailleurs qu'il existe une augmentation de l'excrétion calcique chez les animaux parathyroïdectomisés (1). Cependant d'autres faits semblent inciter à faire penser le contraire, car plusieurs cas d'ostéomalacie ont été trouvés associés avec de l'hyperplasie (adénome) de l'une des parathyroïdes et par conséquent avec un état d'hyperparathyroïdisme.

MacCallum et Vœgtlin ont trouvé que les effets de la parathyroïdectomie peuvent être annulés par l'injection d'extraits de parathyroïdes. Cet extrait a été employé également avec succès chez l'homme par Halsted. Ott déclare que l'extrait pituitaire produit un effet analogue. Le même résultat a été obtenu par MacCallum pour l'administration des sels

1. [Ce fait est actuellement discuté et nié par d'autres auteurs dont les dosages ne concordent pas avec ceux de MacCallum.]

de calcium à la fois par voie sous-cutanée et par la bouche (1). Il considère la tétanie comme provoquée par une diminution de la teneur du sang en calcium. D'après Biedl cependant, ces sels ne prolongent pas la vie après l'opération, et d'après ma propre expérience, ils ne réussissent pas plus à prévenir qu'à diminuer la tétanie post-opératoire. D'après Carlson et Jacobson, les sels de calcium, lorsqu'ils sont actifs, agissent simplement comme les autres substances qui diminuent l'excitabilité du système nerveux. Chez l'homme, la cataracte est souvent associée à la tétanie chronique.

ADDENDUM DES TRADUCTEURS

[Depuis que Schafer a écrit ce chapitre, des faits nouveaux très intéressants ont été publiés par Noël Paton et Findlay (*Quart. J. of. Exp. Physiol.*, v. X, 1917), qui permettent de considérer la tétanie comme une intoxication. Tout d'abord, il n'y a aucune raison d'admettre un antagonisme entre le corps thyroïde et les parathyroïdes, comme le voudrait Rüdinger, puisque l'ablation des parathyroïdes produit des effets excitateurs sur le système neuro-musculaire, même lorsqu'on enlève complètement le corps thyroïde. L'analyse des symptômes ne plaide pas non plus en faveur d'une action antagoniste : l'exophtalmie, la tachycardie, sont absentes dans la tétanie et même l'ouverture palpébrale est diminuée chez le singe (Edmunds, Noël Paton) ; au lieu de l'hyperexcitabilité et de l'agitation qu'on observe dans l'hyperthyroïdisme, on constate de la dépression et de l'apathie. Enfin Riddell a constaté sur des malades de Paton que l'excitabilité électrique dans l'hyperthyroïdisme était pratiquement normale.

L'hypothèse de Rüdinger ne peut donc être admise, elle est d'ailleurs rejetée par Biedl et Schafer (p. 36).

L'opinion que les deux glandes ont une action de suppléance mutuelle n'est pas plus soutenable. Le myxœdème survient même quand les parathyroïdes sont intactes et vice versa. La tétanie n'est pas retardée lorsque l'on conserve le corps thyroïde. Le fait que l'opothérapie thyroïdienne améliore certains cas de tétanie n'est pas un argument suffisant, et comme le fait remarquer Schafer, les modifications histologiques que l'on a voulu présenter en faveur de la théorie de la suppléance ne sont pas suffisamment convaincantes pour entraîner la conviction.

1. [Simpson et Rasmussen ont constaté que la thyro-parathyroïdectomie n'a pas d'effet chez le chien sur la coagulation du sang (*Quart. Journ. Exp. Physiol.*, X, 2, 1916, p. 145).]

L'hypothèse que la sécrétion interne des parathyroïdes a une action de contrôle sur l'activité du système nerveux, soutenue par Noël Paton en 1913, avait été admise un moment par Schafer, mais ces auteurs tendent actuellement à l'abandonner. En effet, Noël Paton et Findlay font remarquer que les troubles du métabolisme (amaigrissement et faiblesse générale) se manifestent, que les symptômes nerveux soient ou non prononcés; l'administration de sel de calcium diminue l'intensité des phénomènes nerveux, mais ne peut empêcher l'évolution des troubles du métabolisme ni la terminaison mortelle. Enfin la disparition des symptômes nerveux par la saignée avec transfusion de sérum artificiel plaide en faveur de l'existence dans l'organisme d'un produit anormal et non pas de la suppression d'une sécrétion interne ayant pour effet de contrôler l'activité du système nerveux.

Une théorie assez en faveur en France a été celle de MacCallum et Vœgtlin, d'après laquelle les parathyroïdes règlent le métabolisme du calcium. Ces auteurs ont montré que l'administration des sels de calcium diminue les symptômes nerveux de la tétanie parathyroïdienne et d'autre part que la décalcification produit des troubles analogues à ceux de la tétanie. MacCallum, Lambert et Vogel montrent en effet que si l'on fait passer dans un membre du sang privé de son calcium, on détermine de l'hyperexcitabilité des nerfs analogues à celle de la tétanie, et d'autre part que la transfusion du sang décalcifié à un animal tétanique ne supprime pas les symptômes comme le fait le sang normal. Mais Noël Paton et Findlay, Berkeley et Beebe font remarquer que les expérimentateurs oublient qu'une simple transfusion de sérum artificiel sans calcium atténue également les symptômes de la tétanie. Enfin les analyses chimiques de MacCallum et Vœgtlin (1909), qui avaient montré une diminution du calcium dans le sang et les organes des animaux atteints de tétanie, n'ont pu être confirmées. Jean V. Cooke (1910) a même constaté que la teneur en Ca du cerveau des chiens atteints de tétanie était plus élevée que chez les témoins. La déperdition de calcium par les urines et les fèces n'a pu non plus être confirmée.

D'ailleurs, plus récemment, MacCallum et Vœgtlin (1911) ont reconnu l'action bienfaisante du simple sérum chloruré et reviennent à leur opinion primitive de la présence dans le sang d'une substance toxique, mais ils maintiennent qu'elle peut déterminer un certain déficit en calcium, qui jouerait le rôle le plus important dans la production des symptômes de la tétanie.

Noël Paton et Findlay se sont ingénies à mettre en évidence cette substance toxique. Leur attention fut attirée sur la guanidine, à la suite

des expériences de Pekelharing sur l'influence de la créatine acide (dérivé de la guanidine) sur le tonus des muscles et des analyses de Rose, Folin et Krause qui démontrèrent que la créatine est un constituant normal des urines des enfants entre deux et quinze ans (âge où la tétanie est très fréquente), alors qu'elle est absente chez les nourrissons au dessous de six mois (âge où la tétanie est extrêmement rare). Ils firent des expériences avec le chlorhydrate et le nitrate de guanidine et avec la méthyl-guanidine chez des lapins, des rats et des chats, et constatèrent que les injections de guanidine ou de méthyl-guanidine reproduisent les symptômes de la tétanie parathyroïdoprive : la raideur spasmodique, les tremblements, les secousses musculaires, les troubles généraux et l'hyperexcitabilité électrique du neuro-myome. L'hyperexcitabilité électrique est plus accusée que dans la tétanie, mais, comme dans cette maladie, il y a un défaut de parallélisme entre l'acuité des symptômes nerveux et l'hyperexcitabilité. Le système nerveux central joue dans cette intoxication le même rôle que dans la tétanie, car l'anesthésie générale, la section des nerfs périphériques ou de la moelle, la décérébration agissent de la même façon dans les deux cas. Bien plus, l'action des sels de calcium est analogue et diminue les symptômes de l'empoisonnement par la guanidine comme ceux de la tétanie. Les dosages leur ont montré une augmentation de guanidine dans le sang de chiens atteints de tétanie (6 à 16 milligrammes au lieu de 1 milligramme) et dans les urines (augmentation de 100 0/0 et davantage). Les enfants normaux qu'ils ont examinés éliminaient dans les urines environ 2 milligrammes par jour, et ceux atteints de tétanie idiopathique près de 100 0/0 de plus. Enfin, dans certains cas, le sérum des chiens et chats parathyroïdectomisés agit sur les muscles de la grenouille de la même façon que les solutions diluées de la guanidine et de méthyl-guanidine; mais les variations dans la susceptibilité des muscles des différentes grenouilles rendent ce test biologique délicat à interpréter.

De l'ensemble de leurs constatations, les auteurs concluent que les parathyroïdes contrôlent le métabolisme de la guanidine dans l'organisme et empêchent son accumulation; ils exercent aussi une action régulatrice sur le tonus des muscles striés.

Schafer pense qu'il est peu probable que ce contrôle se produise dans les parathyroïdes elles-mêmes; peut-être ces glandules fournissent-elles quelque agent anticorps qui se déverse dans le sang, et dont la présence est indispensable au métabolisme complet des protéines.

Les recherches extrêmement importantes de Noël Paton et de ses collaborateurs permettent, on le voit, de considérer la tétanie comme une

maladie toxique où la guanidine, produit du métabolisme azoté, jouerait le rôle essentiel.

Cette hypothèse est appuyée également sur le rôle déjà connu (p. 31) du régime dans l'éclosion de la maladie. Il resterait à savoir si les parathyroïdes auraient pour fonction de neutraliser directement ce poison ou bien, si, comme l'a déjà écrit Schafer (p. 37), elles n'auraient pas pour but de régulariser le fonctionnement de quelque autre organe, le foie par exemple, dont le rôle est si essentiel en ce qui concerne le métabolisme des albuminoïdes. Sur ce point de nouvelles recherches sont nécessaires.

Nous pouvons ajouter que C.-V. Watanabe étudiant, chez le lapin, les symptômes de l'intoxication par le chlorhydrate de guanidine les considère aussi comme identiques à ceux de la tétanie ; cette intoxication s'accompagnerait d'hypoglycémie comme la tétanie, sans dilution sanguine (*Studies on the metabolic changes induced by administration of guanidin bases. J. of. Biol. Chem.*, 1918, t. XXXIII, p. 253).

Effets physiologiques de l'extrait parathyroïdien

Les difficultés auxquelles on se heurte pour obtenir suffisamment de matériel expliquent le peu d'observations faites sur l'effet physiologique des injections d'extraits de parathyroïde. Ott trouve qu'en injection intraveineuse, ils ont un effet tout différent de ceux du corps thyroïde (voir page 46). Il établit que la pression artérielle s'élève d'abord puis s'abaisse, et que le rythme respiratoire est augmenté, qu'ils sont diurétiques en agissant directement sur l'épithélium rénal, et qu'à hautes doses ils abaissent la température du corps. Il dit aussi que, appliqués localement, les extraits augmentent les contractions de l'intestin et de l'utérus et dilatent la pupille. Ces faits attendent confirmation.

Rapports des parathyroïdes avec les autres glandes endocrines

Bien que certains auteurs pensent que les parathyroïdes puissent fonctionner d'une façon vicariante pour le corps thyroïde, l'opinion générale — et la plus probable — est qu'elles ont des fonctions indépendantes ou antagonistes. Elles ne présentent pas d'hypertrophie au cours de l'atrophie congénitale du corps thyroïde, et bien que certaines expériences de Vincent et d'autres auteurs aient semblé montrer qu'elles peuvent

s'hypertrophier après thyroïdectomie et former de la substance colloïde, on doit penser qu'il n'est pas difficile que des erreurs se glissent dans des expériences de ce genre.

Il ne semble pas douteux cependant, que les cas de tétanie bénéficient de l'administration d'extraits thyroïdiens bien que la tétanie ne puisse être guérie par ce traitement. Il est peu probable que l'effet favorable de ces extraits puisse être rapporté à la quantité minime de substance parathyroïde qu'ils contiennent.

Madame Thompson a décrit la formation de vésicules colloïdes dans la *pars intermedia* de la pituitaire après parathyroïdectomie, et a conclu à un effet vicariant. Mais on doit se souvenir qu'il existe de grandes différences individuelles dans le nombre des vésicules de la pituitaire et certains animaux en ont beaucoup même à l'état normal. La plupart des autres chercheurs n'ont pas trouvé de modifications dans la pituitaire après parathyroïdectomie, bien qu'il en existe de marquées après thyroïdectomie.

Il y a très peu de faits qui soient prouvés en ce qui concerne les relations des parathyroïdes avec les glandes surrénales, avec les fonctions de sécrétion interne du pancréas et avec les glandes sexuelles. On a cependant affirmé (Guleke) que l'ablation des surrénales empêche l'apparition de la tétanie après parathyroïdectomie, mais seulement lorsque le corps thyroïde est enlevé en même temps. D'autre part on a soutenu que l'injection d'adrénaline provoque une crise de tétanie chez l'animal parathyroïdectomisé. Ces effets sont sans doute produits par l'intermédiaire du système nerveux et plaident en faveur d'un certain antagonisme entre les surrénales et les parathyroïdes.

Gozzi a décrit des phénomènes de dégénérescence dans les cellules du foie à la suite de la parathyroïdectomie, mais il les considère comme secondaires aux troubles généraux qui atteignent l'ensemble de l'organisme.

CHAPITRE IV

LE CORPS THYROÏDE ET LES PARATHYROÏDES

(Suite)

Effets de l'ablation chirurgicale et de l'atrophie dégénérative du corps thyroïde (hypothyroïdisme)

Thyroïdectomie. — Schiff qui avait le premier (1856) pratiqué cette opération chez différents animaux avec des résultats incomplets fut conduit en 1884 à étudier à nouveau l'effet de la thyroïdectomie ; il fut aussi le premier qui essaya de combattre les symptômes résultant de ces opérations par la greffe du corps thyroïde provenant d'un animal de la même espèce.

Les opérations de Schiff, ainsi que le prouvent les symptômes qu'il décrit, ont dû comprendre, dans la plupart des cas, l'ablation des parathyroïdes. Gley attira l'attention sur l'importance qu'il y avait à laisser au moins deux des parathyroïdes afin de pouvoir étudier les effets de la thyroïdectomie seule. Les observations sur ce sujet sont nombreuses, bien que quelques-unes soient contradictoires. Ceci est dû principalement au fait que les animaux sont d'espèce différente et que l'âge introduit des causes d'erreurs dans le résultat, les animaux jeunes étant beaucoup plus sensibles à la thyroïdectomie et à la parathyroïdectomie que les adultes. Quand les résultats sont positifs chez des animaux adultes, ils se traduisent par un épaissement avec dessèchement des téguments, et une tendance à la chute des poils. L'adiposité peut survenir plus tard, bien qu'en général il y ait d'abord quelque amaigrissement. Les muscles perdent de leur tonicité, et sont plus faibles que chez l'animal normal, la réparation des tissus est retardée. Il existe généralement de l'anémie. La température du corps est basse. Le pouvoir thermo-régulateur de la peau est diminué (Lorrain Smith). Les fonctions sexuelles sont troublées. La limite d'assimilation des hydrates de carbone est élevée. Le système nerveux est fortement affecté, la tristesse et l'apathie sont les symp-

tômes principaux. De nombreuses cellules nerveuses, en particulier



Fig. 18. — Myxœdème chez un enfant (A) avant et (B) après traitement, par le corps thyroïde (Byrom Bramwell).

celles du cortex cérébral, présentent un aspect rétracté qui contraste



Fig. 19. — Photographie d'un cas de crétinisme endémique (F. Bireher). On voit bien la dépression caractéristique de la racine du nez.

fortement avec celle des animaux normaux. Horsley, Murray et Edmunds ont décrit chez les singes un état myxœdémateux (1), mais d'autres auteurs (H. Munk, Kishi, Vincent et Jolly, Halpenny et Gunn) ne l'ont pas observé.

Des symptômes semblables s'observent dans les cas d'atrophie spontanée ou de dégénérescence de la glande chez des enfants (fig. 18 A). Il y a arrêt de la croissance, spécialement du squelette; le cartilage des os demeure longtemps incomplètement ossifié. Le développement des organes génitaux est retardé. Les téguments sont gonflés, la surface de

la peau est sèche; les poils deviennent clairsemés et tendent à tomber.

1. [Gley a seulement observé chez le lapin un état myxœdémateux avec exophtalmie consécutivement à la thyroïdectomie (*De l'exophtalmie consécutive à la thyroïdectomie*. Soc. de Biol., mai 1910, p. 858).]

La face est pâle et bouffie. L'abdomen est gonflé, le nez est épaté, les mains et les pieds sont enflés. Les fontanelles du crâne restent ouvertes. Les muscles sont flasques. La surdimutité est fréquente. Les fonctions supérieures du système nerveux ne se développent pas ; l'enfant devient idiot, probablement par un arrêt du développement des cellules de l'écorce cérébrale. Cet ensemble de symptômes constitue ce qu'on appelle le « crétinisme », qui peut être sporadique ou endémique.

Le crétinisme sporadique est en général associé à l'absence ou à



Fig. 20. — Myxœdème chez un adulte (A) avant et (B) après traitement par le corps thyroïde (Andersson).

l'atrophie précoce du corps thyroïde ; l'endémique à la dégénérescence goitreuse. D'après McCarrison, il existe deux types de crétinisme endémique dans les vallées de l'Himalaya, le myxœdémateux et le nerveux. Ce dernier est probablement associé à des modifications des parathyroïdes, tandis que dans le type myxœdémateux ces glandules sont indemnes. Le type myxœdémateux est le plus souvent rencontré en Europe (fig. 19).

Les symptômes n'apparaissent qu'un certain temps après la naissance malgré l'absence du thyroïde. Cette absence semble être compensée, du moins pendant un certain temps, par les autacoïdes fournis à l'enfant par le corps thyroïde de la mère, avant la naissance par l'intermédiaire du placenta, après la naissance par le lait. Quand l'atrophie est congénitale, elle se traduit par une absence complète du corps thyroïde — les parathyroïdes sont généralement présentes et bien développées — l'état de crétinisme et tous les symptômes ci-dessus sont très marqués.

S'il survient chez le sujet adulte une atrophie du corps thyroïde, ou des modifications dégénératives qui affectent ses fonctions, on voit se



Fig. 21. — Un cas de myxœdème post-opératoire (cachexie strumipriva) chez une femme de 26 ans (v. Brun).

manifester l'état connu sous le nom de *myxœdème* ou *myxœdema adultorum* pour le distinguer de l'affection correspondante de l'enfant (fig. 20).



Fig. 22. — Un cas de goître endémique avant et après traitement par le corps thyroïde (v. Brun).

Cet état, beaucoup plus fréquent chez la femme que chez l'homme, a été décrit par Gull en 1875 et identifié par lui à l'état crétinoïde de l'adulte; en 1877 Ord donna le nom de « myxœdème » à la maladie et démontra ses relations avec les modifications du corps thyroïde. Elle

est constituée par un épaissement et un gonflement des téguments qui se creusent sous le doigt en une fossette qui disparaît lorsqu'on relâche la pression ; par de la sécheresse de la peau et la chute des poils, par un abaissement de la température du corps et une diminution générale de l'intelligence et de la sensibilité. Dans le cas de myxœdème chez l'homme, Brun et Mott ont observé une chromatolyse générale et subaiguë des cellules nerveuses.

Dans le myxœdème spontané et opératoire l'activité des processus



Fig. 23. — Coupe de corps thyroïde, provenant d'un cas de goitre endémique. Grossie 50 diamètres, Photographie. Remarquez l'énorme volume des vésicules remplies de colloïde.

métaboliques est diminuée, de sorte qu'avec une nourriture moindre le poids du corps peut augmenter. La régénération des tissus se ralentit également. Il se produit généralement d'épais dépôts de graisse, particulièrement sous la peau. L'activité des fonctions sexuelles est diminuée dans les deux sexes. La consommation d'oxygène est moins grande, ainsi que la quantité d'azote rejetée. La tolérance vis à vis du sucre augmente, de sorte qu'une quantité beaucoup plus forte que normalement (300 gr.) peut être absorbée sans entraîner de glycosurie. Cependant la glycosurie apparaît quelquefois, mais elle est peu abondante (1).

1. Les troubles du métabolisme dans le myxœdème et l'effet du traitement thyroïdien ont été bien étudiés dans le laboratoire de Tigerstedt par J.-A. Andersson (*Hygeia*, 1898).

L'ablation chirurgicale du corps thyroïde chez l'homme produit des symptômes semblables à ceux du myxœdème (fig. 21). Ils apparaissent pour la première fois à la suite des opérations sur des tumeurs goitreuses (J.-L. et A. Reverdin, Th. Kocher). Les frères Reverdin appelèrent cet état : *myxœdème post-opératoire*, Kocher : *cachexie strumiprive*.

Les symptômes apparaissent au bout d'un laps de temps variable, de quelques jours à plusieurs mois ou même plusieurs années après l'opération, plus rapidement chez les sujets jeunes que chez les gens âgés. Ils sont quelquefois accompagnés de symptômes de tétanie dus sans doute à l'ablation des parathyroïdes. D'après Kocher les sujets vivent rarement plus de sept ans après la perte complète du corps thyroïde. Pour éviter les accidents ultérieurs, il faut conserver au moins un quart de l'organe.

Les symptômes décrits ci-dessus, qu'ils soient dus à une atrophie congénitale ou à une ablation opératoire, peuvent s'atténuer ou même guérir complètement si l'on réussit à greffer des fragments de corps thyroïde (Schiff) — mais cette opération n'a été que rarement suivie de succès chez l'homme — soit en administrant de la substance ou de l'extrait de corps thyroïde par voie hypodermique (G. Murray) ou par la bouche (Mackenzie et Fox). On peut guérir entièrement des malades qui souffrent de la perte de la sécrétion thyroïdienne quelle que soit la forme clinique : crétinisme, myxœdème, cachexie strumiprive ou goître endémique, et les maintenir en bonne santé pendant un temps indéfini, par l'administration buccale de la glande ou de ses extraits (voir fig. 18-20-22). Si le traitement est interrompu, les symptômes réapparaissent presque immédiatement. Ces symptômes sont donc dus évidemment à la perte d'un autacoïde contenu dans la sécrétion interne. Cet autacoïde affecte probablement les processus métaboliques du corps, en réglant directement ou indirectement la nutrition des tissus conjonctifs et en influençant les fonctions des cellules du système nerveux, particulièrement celles de l'écorce cérébrale (1).

L'hypertrophie du corps thyroïde, tel qu'il apparaît dans le goître endémique (fig. 22), s'accompagne généralement de symptômes d'hypothyroïdisme et non pas d'hyperthyroïdisme, ainsi que pourrait le faire

1. [A côté de ces états d'hypothyroïdie accentuée, il existe des états d'hypothyroïdie fruste sur lesquels on a beaucoup insisté ces dernières années (Hertzoghe, L. Lévi et de Rothschild). Les symptômes les plus fréquemment relevés seraient l'alopécie des sourcils et du cuir chevelu, la frilosité, la tendance à l'obésité, les œdèmes de la face, l'apathie, la cyanose avec refroidissement des extrémités. Pour Hertzoghe, l'infantilisme serait même toujours d'origine hypothyroïdienne, mais cette opinion est exagérée. Beaucoup de ces états cliniques relèvent d'ailleurs de l'atteinte de plusieurs glandes (syndromes pluri-glandulaires de Claude et Gougerot).]

croire l'augmentation considérable du volume de la glande. Mais lorsque l'hypertrophie est le résultat d'une prolifération maligne des cellules (carcinome ou sarcome), les fonctions de l'organe peuvent continuer à s'effectuer. C'est vraiment un fait remarquable qu'au cours de ces tumeurs malignes, lorsque la totalité du corps thyroïde est enlevé par le chirurgien, les symptômes de la cachexie strumiprive ne se développent pas s'il reste des flots métastatiques dans d'autres organes, par exemple dans le foie.

L'hypertrophie de la glande dans le goître endémique prend généralement la forme d'une hypertrophie diffuse ; les follicules se distendent, leur épithélium prolifère, de nouveaux follicules peuvent se constituer. La substance colloïde a presque toujours tendance à s'accumuler, ce qui provoque une distension énorme des vésicules et l'affaissement de leur épithélium (fig. 23) qui peut éventuellement subir une dégénérescence presque complète. On a décrit aussi dans ces cas une dégénérescence caractéristique des artères glandulaires.

Les modifications que je viens de décrire sont normales dans le goître endémique, mais on rencontre de nombreuses exceptions. On pourrait s'attendre à ce que la glande hypertrophiée déverse une sécrétion abondante dans le sang, mais ce ne semble pas le cas, bien que le goître endémique soit parfois caractérisé dans ses premières phases par des symptômes assez nets d'hypersécrétion, qui ressemblent assez à ceux du goître exophtalmique naissant.

Plus souvent ces symptômes d'hyperthyroïdisme sont absents ; généralement dès le début, mais toujours au bout d'un certain temps, les symptômes observés sont incontestablement ceux de l'hypothyroïdisme.

Ceci fait penser que même si la sécrétion est abondante elle ne doit pas être normale, l'autacoïde étant absent ou de mauvaise qualité. Peut-être l'hypertrophie de la glande représente-t-elle une tentative faite par la nature pour compenser cette insuffisance.

CHAPITRE V

LE CORPS THYROÏDE ET LES PARATHYROÏDES

(Suite)

Effets de l'augmentation de la sécrétion du corps thyroïde hyperthyroïdisme

Les effets que produisent une trop grande quantité d'autacoïdes thyroïdiens dans le sang peuvent être étudiés en les introduisant dans l'organisme soit directement dans le sang, soit indirectement par le tube digestif par exemple; on peut aussi étudier les symptômes qui apparaissent au cours d'affections vraisemblablement dues à une sécrétion exagérée d'autacoïdes glandulaires.

Effets produits par l'administration d'extraits ou de suc thyroïdien

Le résultat immédiat de l'injection intraveineuse (fig. 24) est de produire une chute très accentuée, mais passagère, de la pression sanguine, qui est due en grande partie à la dilatation des vaisseaux périphériques. Cet effet est probablement spécifique, bien que des résultats un peu analogues aient été obtenus avec les extraits de plusieurs autres organes (voir p. 11-12).

La chute de la pression sanguine causée par l'extrait thyroïdien est souvent précédée d'une légère élévation.

L'abaissement est tout aussi marqué après qu'avant l'administration d'atropine, de sorte qu'elle n'est certainement pas due à l'action du vague.

Asher établit que la chute de pression sanguine n'a pas lieu chez le lapin. Je l'ai cependant parfois obtenue chez cet animal, mais d'ordinaire elle n'a pas lieu et l'on n'observe qu'une légère élévation.

Asher et Flack ont trouvé qu'une première injection d'extrait thyroïdien chez le lapin augmente l'excitabilité du pneumogastrique et du nerf déresseur.

Je n'ai pu reproduire ce résultat ni chez le lapin ni chez le chat, ou le chien, bien que chez ces deux derniers animaux, si l'on excite le bout central du nerf vague, qui contient des fibres déresseurs, en même temps que l'on injecte l'extrait thyroïdien dans la veine, la chute de la pression soit plus grande que si l'on n'utilise que l'un des deux procédés. Il y a là un effet de sommation, comme le montre le fait que chez le lapin chez lequel on produit une légère élévation de pression par l'extrait thyroïdien au lieu d'une chute, l'effet combiné de l'excitation du déresseur et de l'extrait thyroïdien se traduit par une réaction plus faible que celle des nerfs déresseurs isolés.

Donné par voie buccale chez l'homme, l'extrait thyroïdien produit un abaissement de la pression sanguine (1). Donné à haute dose, il provoque

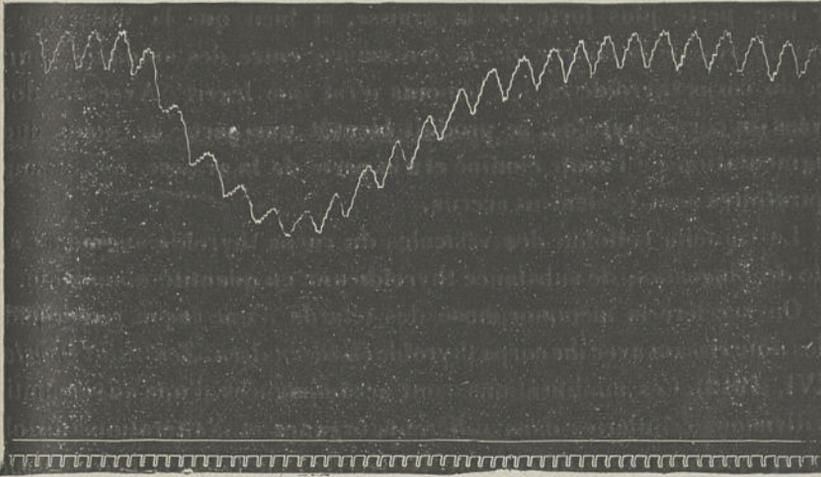


Fig. 24. — Effet sur la pression sanguine de l'injection intraveineuse d'extrait thyroïdien chez le chien.

bp., pression artérielle ; a, abscisse ; t, temps en secondes (du *British Medical Journal*, 10 août 1895).

de la tachycardie (pouls rapide) avec un peu d'irrégularité, de l'excitabilité nerveuse, de la rougeur de la peau, avec sensation de chaleur, l'accélération de la respiration et une augmentation du métabolisme azoté.

Si on prolonge son action, la graisse du corps diminue et la glycosurie peut apparaître. La glycosurie alimentaire se produit aussi plus facilement qu'à l'état normal. Il survient un amaigrissement considérable bien que l'appétit soit augmenté. Il y a souvent des troubles digestifs. Dans les cas extrêmes il peut y avoir de l'exophtalmie et d'autres effets

1. Chez les diabétiques on dit qu'elle a un résultat opposé. Cet effet persiste plusieurs jours.

attribuables à une excitation cervicale du sympathique tels que : la dilatation de la pupille, et chez les animaux, la rétraction de la troisième paupière, de l'excitation psychique, de l'insomnie, des tremblements dans les membres, en résumé, la plupart des symptômes du goître exophtalmique. On provoque aussi une accélération et éventuellement une hypertrophie remarquable du cœur (E. R. Hoskins, P. T. Herring). Ces symptômes, comme beaucoup de ceux ci-dessus décrits, sont dus probablement à l'hypertrophie des capsules surrénales avec hypersécrétion d'adrénaline.

L'addition à la nourriture des animaux d'une portion, même minime, de glande thyroïde augmente le métabolisme azoté ainsi que le montre l'augmentation de l'azote dans les urines. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation correspondante de la nourriture. Une partie de l'azote ainsi ingéré est retenue dans l'organisme, mais le fait est compensé par une perte plus forte de la graisse, si bien que la différence au point de vue de la courbe de la croissance entre des animaux nourris avec du corps thyroïde et les témoins n'est que légère. Avec des doses élevées du corps thyroïde, se produit bientôt une perte de poids due à l'augmentation de l'azote éliminé et à la perte de la graisse. Les échanges respiratoires sont également accrus.

Le contenu colloïde des vésicules du corps thyroïde augmente à la suite de l'ingestion de substance thyroïdienne en quantité abondante.

On accélère la métamorphose des têtards d'une façon remarquable en les nourrissant avec du corps thyroïde (*Gudernatsch. Zentralbl. Physiol.*, XXVI, 1912). Ces modifications sont accompagnées d'une augmentation des divisions cellulaires dans différents organes et d'altérations histologiques, qui ont été étudiées par R. K. S. Lim (*Quart. Journ. Exper. Physiol.*, XII, 1920).

Chez des rats nourris avec du corps thyroïde, on constate que les cellules du pancréas tendent à se multiplier et présentent de nombreuses mitoses, ce que l'on ne voit jamais à l'état normal (*Kojima. Studies on the endocrine glands. Quart. Journ. Exper. Physiol.*, XI, 1917, p. 235). L'administration d'iodure de sodium a des effets analogues moins marqués ; le médicament n'a pas d'action chez les rats thyroïdectomisés ; il est donc probable qu'il agit par intermédiaire du corps thyroïde.

Etude clinique de l'hyperthyroïdisme

Goître exophtalmique. — Cette affection, décrite pour la première fois par Parry (1825) et attribuée par lui à une maladie du corps thyroïde, est aussi associée au nom de Graves (1835) et de Basedow (1840) qui ont

appelé tous les deux l'attention sur certains de ces symptômes. Le nom de *goître exophtalmique* exprime les signes les plus importants de la maladie (fig. 25). Elle s'accompagne généralement d'une hypertrophie considérable du corps thyroïde. Suivant Mœbius et Greenfield, l'hypertrophie s'accompagne d'une hypersécrétion qui est la cause directe des symptômes; cette opinion repose sur les faits que, comme je l'ai mentionné plus haut, quelques-uns des symptômes de la maladie peuvent être produits par administration excessive de corps thyroïde et que les symptômes sont pour la plupart de caractère opposé à ceux produits par l'atrophie ou la diminution des fonctions de la glande. Ainsi l'on observe un pouls rapide et souvent irrégulier, de l'excitation nerveuse et psychique avec tremblements musculaires, sensation de chaleur de la peau et dilatation des vaisseaux cutanés souvent accompagnés de sueurs profuses, une respiration superficielle, une augmentation marquée du métabolisme (spécialement azoté), avec appétit anormal et amaigrissement, un état anxieux avec agitation, de la saillie des globes oculaires; une augmentation de l'ouverture palpébrale avec souvent de la dilatation des pupilles. L'hypertrophie du corps thyroïde peut n'atteindre qu'un lobe. La glande hypertrophiée présente des battements et un souffle à l'auscultation.

Le goître exophtalmique est beaucoup plus fréquent chez la femme que chez l'homme (4 à 6 pour 1), ce fait peut se rapprocher de l'hypertrophie de la glande qui survient généralement chez la femme au moment de la puberté et durant la grossesse.

Il s'associe souvent à la persistance du thymus ce qui, d'après certains auteurs, serait cause d'un certain nombre des symptômes de la maladie. Dans 13,5 0/0 des cas il existe de la polyurie sans glycosurie: dans 2 0/0 seulement des cas il y a de la glycosurie permanente, bien que la glycosurie alimentaire soit fréquente. L'albuminurie existe dans environ 11 0/0 des cas.

L'aspect histologique (fig. 26-27) est conforme à la théorie de l'hypersécrétion. La glande est très augmentée de volume et les vésicules sont irrégulières et tendent à se fusionner. Le tissu interstitiel est aug-



Fig. 25. — Cas de goître exophtalmique (Byron Bramwell).

menté dans la même proportion et revêt un aspect lymphoïde, parfois

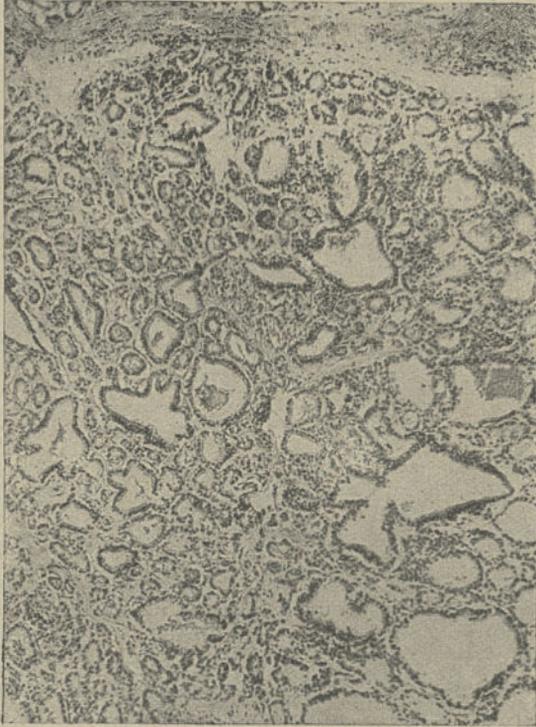


Fig. 26. — Coupe du corps thyroïde dans un cas de goitre exophtalmique. Grossie 75 diamètres. Photographie.

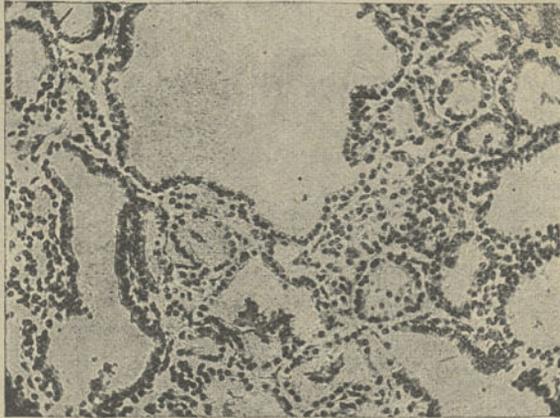


Fig. 27. — Partie de la même coupe. Grossie 200 diamètres. Photographie. A noter l'irrégularité du volume et de la forme des vésicules, et le fait qu'elles sont vides de substance coagulée.

avec des centres germinatifs caractéristiques. La paroi folliculaire tend à se développer dans l'intérieur des follicules fusionnés sous forme de

prolongements augmentant ainsi la surface de sécrétion et donnant aux cavités un aspect encore plus irrégulier.

Dans certaines parties, les follicules sont plus petits qu'à l'état normal et peuvent même disparaître. Les cellules qui recouvrent les follicules ont tendance à prendre une forme colonnaire : à un stade plus avancé elles peuvent tomber en dégénérescence et devenir libres à l'intérieur des follicules. Les follicules ont un contenu plus fluide que dans un corps thyroïde normal et dans les coupes ils ne présentent que peu ou point de substance colloïde coagulée. Une preuve directe de l'hypersécrétion du corps thyroïde semble être fournie par les expériences de Reid Hunt qui a démontré que le sang d'une personne atteinte de goître exophtalmique augmente la résistance des souris aux effets toxiques de l'acétonitrile, effet qu'il avait obtenu aussi par l'injection d'extrait thyroïdien. Certains observateurs ont établi que les injections faites avec le sérum des sujets atteints de goître exophtalmique déterminent chez les animaux des effets analogues à ceux que produit cette maladie chez l'homme, mais d'autres ont obtenu des résultats différents et déclarent que bien que, chez les chiens, de petites doses d'extrait de goître exophtalmique puissent provoquer une accélération du cœur et une certaine élévation de la pression sanguine, ces phénomènes sont rapidement suivis d'un effet opposé. Ils en ont conclu que les symptômes sont dus non pas à un excès de sécrétion thyroïdienne normale circulant dans le sang, mais à la production d'une sécrétion pervertie (dysthyroïdisme). Cette opinion n'est cependant pas celle qu'admettent en général les physiologistes et les cliniciens, qui sont pour la plupart disposés à considérer comme plus probable la théorie de l'hypersécrétion. Les résultats favorables obtenus dans beaucoup de cas par l'ablation chirurgicale d'une grande partie du corps thyroïde hypertrophié ou par la ligature de quelques-uns de ses vaisseaux plaident en faveur de cette opinion.

CHAPITRE VI

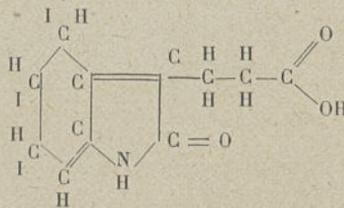
LE CORPS THYROÏDE ET LES PARATHYROÏDES

(Suite)

Nature des substances autacoïdes produites par le corps thyroïde

On pense généralement que le principe actif du corps thyroïde qui joue un rôle dans le métabolisme est représenté par la substance azotée non protéique connue sous le nom de *iodo-thyrine* ou par un composé de cette substance avec une protéine (*iodo-thyro-globuline*). La première a été extraite du corps thyroïde par Baumann (1895), qui constata qu'elle contient une forte dose d'iode (0,3 à 0,9 pour mille de substance sèche). En accord avec cette supposition, les expériences de Reid Hunt, Marine et autres montrent que la production de l'autacoïde est activée par l'administration d'iodures et qu'il existe une certaine relation entre l'activité physiologique de la glande et sa teneur en iode. Mais le fait qu'un corps thyroïde desséché qui contient une dose considérable d'iode, peut ne pas être actif, nous incite à penser que la substance de Baumann n'est pas la substance autacoïde, bien qu'elle puisse lui être associée (1).

1. [E.-C. Kendall a réussi récemment (*J. of Biol. Chemistry*, 1919) à isoler du corps thyroïde, la substance active (la thyroxine) sous forme cristallisée et dont la formule serait :



c'est à dire un acide 4, 5, 6, tri-hydro, 4, 5, 6, tri-iodo, 2 oxy-béta-indolepropionique.

La thyroxine est d'ailleurs difficile à obtenir complètement pure. Après purification, elle contient de 58 à 60 0/0 d'iode. Ce contenu en iode varie suivant la saison : durant

L'autacoïde du corps thyroïdien agit comme une hormone en augmentant l'excitabilité des tissus nerveux. Cette augmentation d'excitabilité est particulièrement marquée en ce qui concerne le sympathique.

Une question doit se poser ici : y a-t-il action directe sur le système sympathique ou action indirecte par l'intermédiaire des surrénales qui sont incitées à sécréter plus activement par excès du suc thyroïdien dans le sang? La réponse n'est pas facile, mais on peut dire que certains symptômes d'hyperthyroïdisme sont semblables à ceux produits par un excès d'adrénaline dans le sang et que d'autres ne le sont pas. Tel est le cas de la rougeur de la peau qui est due à une dilatation des vaisseaux, tandis qu'un excès d'adrénaline produit ordinairement de la vaso-contriction. De plus l'excès d'adrénaline dans le sang produit de la glycosurie qui ne s'observe pas en général dans le goître exophtalmique, et la glycosurie n'est pas régulièrement produite par l'ingestion de corps thyroïde. D'ailleurs il est certain que l'administration d'adrénaline a un effet favorable dans certains cas de goître exophtalmique. Ce fait resterait inexplicable avec la théorie que les résultats de l'hyperthyroïdisme sont dus simplement à l'excitation des surrénales et à la production d'un excès d'adrénaline. Mais bien que beaucoup des effets de l'ingestion de corps thyroïde et de l'hyperthyroïdisme puissent s'expliquer par la présence d'autacoïdes excitatoires ou hormoniques, on ne peut interpréter les résultats que produit l'insuffisance thyroïdienne ou l'hypothyroïdisme sur l'organisme en général et sur certains organes en particulier, simplement par l'absence de ces substances excitantes. En effet la suppression du corps thyroïde entraîne une augmentation de volume et sans doute une activité plus grande d'autres organes. Tel est le cas des capsules surrénales, au moins en ce qui concerne leur partie médullaire. Tel est aussi le cas de la pituitaire, et bien qu'on ait émis l'idée que ce soit là un exemple d'hypertrophie vicariante due à l'accomplissement de fonctions analogues, l'homologie des fonctions de ces deux glandes est loin d'être évidente. Une explication plus probable est qu'en dehors de l'hormone qui excite certaines cellules, le corps thyroïde secrète un autacoïde de nature chalo-

[l'hiver, l'iode diminue beaucoup, de sorte que l'extraction de la thyroxine est difficile à cette époque; durant l'été le contenu en thyroxine augmente de 400 à 500 0/0, ce qui rend l'extraction plus aisée. Une autre influence très importante pour l'extraction, est l'état de conservation de la substance du corps thyroïde. Certains lots de corps thyroïdes desséchés sont très pauvres en thyroxine; il y a des variations de près de 400 0/0. Il est probable que des décompositions bactériennes et autres altèrent les protéines, ce qui rend impossible l'isolement du composé iodé. Cette remarque est importante au point de vue thérapeutique: il est probable que certaines préparations de corps thyroïde desséchés ont des propriétés moins actives à cause de cela.]

nique, qui restreint l'activité d'autres cellules — l'ablation du corps thyroïde abolit cette action restrictive, ce qui entraîne leur hyperactivité.

Les autacoïdes thyroïdiens affectent le développement du thymus, qui augmente de volume chez les fœtus lorsqu'on nourrit de corps thyroïde la mère enceinte (chez les cobayes). D'autre part les capsules surrénales (cortex) et le corps thyroïde lui-même subissent une diminution de poids dans ces circonstances. Hoskins qui relate cette observation, écrit que l'effet sur le développement du thymus est du à une action stimulante dépendant d'une hormone fournie par le corps thyroïde. S'il en est ainsi, les résultats opposés, en ce qui concerne les surrénales et le corps thyroïde doivent être attribués à un autacoïde de caractère opposé.

Si l'on poursuit ce raisonnement jusqu'au bout, la diminution de croissance du squelette et des organes sexuels qui survient après l'ablation du corps thyroïde chez de jeunes animaux s'expliquerait par l'absence de l'hormone qui préside à leur développement. Gardons-nous cependant de déclarer que tout effet que l'on obtient doit être attribué à une action directe sur l'organe éprouvé (Voir plus loin).

Rapports du corps thyroïde avec les autres organes

Avec les glandes génitales. — L'influence exercée par la sécrétion thyroïdienne sur la nutrition en général est telle que presque aucune partie de l'organisme ne reste insensible à son atrophie ou à son ablation.

Mais les glandes avec lesquelles on peut la regarder comme associée d'une façon plus spéciale sont peu nombreuses. Parmi elles il faut citer les glandes sexuelles. Chez la femelle le corps thyroïde s'hypertrophie à la puberté, durant les périodes menstruelles et la grossesse. Chez le jeune sujet thyroïdectomisé, les glandes génitales se développent lentement et d'une façon imparfaite ce qui entraîne la production d'un état d'infantilisme sexuel. Chez l'animal adulte (chien), Alquier et Theuveny ont constaté que l'activité testiculaire était diminuée au point de vue de la production des spermatozoïdes, mais les modifications sont moins nettes pour l'ovaire bien que les femelles aient semblé être moins en chaleur et se reproduire avec difficulté (1).

1. [Il existe très fréquemment des états cliniques avec troubles associés du corps thyroïde et de l'ovaire. Schäfer rappelle plus haut (p. 49) l'augmentation du corps thyroïde que l'on constate souvent à la puberté et au moment des grossesses chez la femme ; dans certains cas durant la période prémenstruelle le corps thyroïde subit aussi une hypertrophie passagère et mensuelle. L'opothérapie ovarienne fait souvent régresser cette hypertrophie, probablement lorsqu'elle dépend d'une insuffisance ovarienne, mais il est difficile de donner des règles précises à ce sujet : à un même état ovarien peut être associé soit de l'hypo, soit

Avec le foie et le pancréas. — Le corps thyroïde a une action de caractère plus ou moins spécifique sur le glycogène du foie. Krause et Cramer trouvent que chez le chat et le rat, nourris avec du corps thyroïde, le glycogène disparaît du foie, mais il n'y a pas de glycosurie, le sucre ayant été transmis aux tissus et oxydé. Parhon a obtenu un résultat semblable chez le lapin. Le corps thyroïde produit donc une mobilisation des hydrates de carbone.

L'ingestion de corps thyroïde, comme nous l'avons vu, tend aussi à faire baisser la limite d'assimilation du sucre. Cela peut être dû soit à une augmentation de la sécrétion de l'adrénaline soit à un effet direct inhibitoire sur la sécrétion interne du pancréas.

Après thyroïdectomie, la limite d'assimilation pour le sucre est nettement élevée, et suivant quelques observations, la glycosurie adrénalinique est très diminuée ou manque totalement.¹ Underhill cependant, n'admet pas ce fait.

Si on enlève en même temps les glandes parathyroïdes, la limite d'assimilation pour le sucre est abaissée et l'adrénaline produit une glycosurie plus forte que chez l'animal normal. L'influence du corps thyroïde et des parathyroïdes est donc antagoniste en ceci comme pour quelques autres choses.

D'après Lorand, si on thyroïdectomise un chien privé de pancréas et glycosurique, le sucre disparaît de l'urine. Lorand trouve en plus que l'extirpation du pancréas augmente la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes, et que la thyroïdectomie provoque une hypertrophie très marquée du tissu insulaire pancréatique. Si le fait était prouvé, cela démontrerait qu'il existe une corrélation directe entre le corps thyroïde et le pancréas, la sécrétion interne du corps thyroïde étant diminuée par celle du pancréas et la sécrétion interne du pancréas par celle du corps thyroïde si bien que lorsqu'une des glandes est enlevée, la sécrétion interne de l'autre est plus active et est produite à dose plus élevée.

Avec les capsules surrénales. — La sécrétion interne du pancréas peut être influencée indirectement par celle du corps thyroïde, grâce à l'effet produit par la sécrétion thyroïdienne sur la moelle surrénale.

de l'hyperthyroïdie et vice versa des états thyroïdiens analogues peuvent coexister avec de l'hyper ou de l'hypoovarie. Aussi la grossesse peut-elle favoriser l'écllosion du goitre exophtalmique, ou avoir un effet favorable sur un goitre déjà existant, etc. Il est possible que cela dépende de l'état antérieur du corps thyroïde, de l'épuisement ou du degré d'activité qu'elle est encore capable de supporter (voir aussi Léopold-Lévi). Le corps thyroïde et l'appareil ovarien exercent l'un vis à vis de l'autre des actions frénatrices ou excitatrices. Très souvent d'ailleurs plusieurs glandes sont en jeu en même temps et il s'agit de syndromes polyglandulaires soit primitifs soit secondaires, par répercussion d'une glande sur une autre].

Elle paraît agir en effet, comme Asher et Flack l'ont démontré, en augmentant l'excitabilité des tissus sensibles à l'adrénaline. D'autre part, quand le corps thyroïde est enlevé, l'activité de la sécrétion des surrénales est diminuée, et les phénomènes qui sont normalement produits par excitation du sympathique sont également affectés. Bien plus, au cours de l'hyperthyrose, telle que celle qui survient à la suite de l'ingestion du corps thyroïde en quantité exagérée, la plupart des symptômes sont ceux d'une hyperexcitabilité du sympathique et semblables à ceux que détermine l'adrénaline. Enfin il existe quelques raisons de penser que la dose d'adrénaline dans le sang est augmentée dans l'hyperthyroïdisme. Ainsi Ott et Scott ont trouvé une augmentation de l'adrénaline dans le sang, après injection intra-veineuse d'extrait thyroïdien ; ils ont obtenu cependant un résultat semblable par l'injection d'autres extraits d'organes. En ce qui concerne le goître exophtalmique, Krause a observé une dilatation des pupilles de l'œil excisé de la grenouille en le plongeant dans le sérum sanguin de sujets atteints de cette maladie ; le sérum sanguin d'individus normaux ne donne pas cette réaction. Krause a obtenu en outre la preuve chimique de la présence d'un excès d'adrénaline dans le sang après injection chez les animaux de suc du corps thyroïde provenant de sujets atteints de goître exophtalmique, et sa présence a été également démontrée dans ces cas au moyen de tests physiologiques. (Fraenkel avec l'utérus, Trendelenburg et Broking avec les vaisseaux sanguins de la grenouille). On peut penser que la sécrétion du corps thyroïde dans le goître exophtalmique agit comme un excitant direct des capsules surrénales, en les incitant à faire passer dans le sang une plus grande quantité d'adrénaline ; ce résultat serait produit également par l'ingestion de corps thyroïde. Mais le fait que quelques cas de goître exophtalmique bénéficient de l'administration d'adrénaline est difficile à concilier avec cette hypothèse, car ce traitement devrait causer une exacerbation des symptômes. Bien plus, on doit savoir que la plupart des tests physiologiques dont on se sert pour l'adrénaline sont également employés pour la pituitaire.

Incidentement on peut mentionner que Munk a noté une diminution des lipoides de l'écorce des surrénales chez les animaux nourris avec du corps thyroïde.

Herring en 1916 (*The action of thyroid upon the growth of the body and organs of the white rat. Quart. J. Exp. Physiol.*, XI, 1917, p. 231 et *the Effect of thyroid feeding on the weight of the suprarenal and on their adrenalin content. Q. J. Exp. Physiol.*, XI, 1917, p. 46) confirme les résultats déjà obtenus par Hoskins en 1910 sur l'hypertrophie des

surrénales des rats blancs mâles nourris pendant cinquante jours avec de petites quantités de corps thyroïde desséché. Il trouve aussi que l'ingestion de doses assez élevées fait disparaître le glycogène du foie et diminue la graisse de l'organisme. En même temps, il y a augmentation du cœur, du foie, des reins, de la rate, des testicules et des ovaires. L'adrénaline des surrénales peut être augmentée. Il remarque que chez les femelles, quoique l'ingestion de petites doses de corps thyroïde fasse augmenter également les capsules surrénales, mais moins que chez les mâles, l'augmentation d'adrénaline est moins constatée, souvent même il y a diminution; l'hypertrophie des surrénales porte surtout sur l'écorce. Alors qu'à l'état normal le tissu chromophile de la femelle du rat produit plus d'adrénaline que chez le mâle, il est moins sensible à l'excitation produite par l'ingestion de corps thyroïde. (*Adrenalin content of the suprarenal of the female white rat and the changes brought by thyroid feeding and other conditions. Quart J. Exp. Physiol.*, XII, 1918, p. 115). Il a remarqué d'autre part que les rats les mieux portants ont été ceux dont les capsules surrénales étaient les plus grosses, et les plus riches en adrénaline; et il se demande si cette hypertrophie n'est pas compensatrice et ne supprime pas les effets du corps thyroïde sur la circulation. Ainsi les mâles se sont montrés moins susceptibles que les femelles à l'égard de l'ingestion du corps thyroïde et leurs surrénales se sont développées plus rapidement que chez les femelles.

Avec le corps pituitaire. — Comme je l'ai montré plus haut, l'ablation ou l'atrophie du corps thyroïde a des effets très frappants sur le corps pituitaire, qui non seulement subit une hypertrophie, mais montre des signes très nets d'hypersécrétion. Ces modifications seront décrites plus loin, dans le chapitre sur le corps pituitaire.

On ne sait exactement quelle influence l'ablation concomitante des parathyroïdes peut avoir sur l'hypophyse. Suivant Halpenny et Thompson, quelques-unes des modifications qui ont été décrites dans la pituitaire surviennent lorsqu'on n'enlève que les parathyroïdes. Mais d'autres observateurs ne les y ont pas constatées après parathyroïdectomie.

Avec le thymus. — J'ai déjà fait mention des relations anatomiques et embryologiques existant entre le thymus et le corps thyroïde, des effets qu'on obtient sur le développement du thymus du fœtus, en nourrissant la femelle pleine avec du corps thyroïde, et de l'hypothèse que le thymus joue un rôle dans la production des symptômes du goître exophtalmique; son ablation a été recommandée et même pratiquée dans cette affection. Se basant sur ces faits, quelques auteurs pensent qu'il existe des relations mutuelles entre les deux organes et qu'ils exercent, par

leurs sécrétions internes, une influence excitatrice l'un sur l'autre. Ce qui plaide en faveur de cette théorie est que l'augmentation ou la diminution de volume des deux organes vont souvent de pair. Mais on ne peut l'observer que dans le jeune âge, car dans les conditions normales, le thymus rentre en régression, pendant que le corps thyroïde devient plus actif au point de vue fonctionnel. En outre, les variations normales de ces deux organes sont si considérables et les conditions dans lesquelles elles surviennent restent encore, en dépit de nombreuses observations, si peu précises, qu'il est sage de réserver notre opinion sur leurs relations mutuelles.

Influence du système nerveux sur la sécrétion thyroïdienne

Cyon a montré que les fibres nerveuses vaso-dilatatrices destinées au corps thyroïde viennent des nerfs laryngés récurrents. Ossokin a montré que la glande est innervée en outre par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, et par les branches laryngées du vague. Les vaso-constricteurs lui parviennent par la voie du sympathique. H. Wiener a trouvé que l'extirpation du ganglion cervical inférieur est suivi de l'atrophie de la glande et d'une diminution de sa teneur en thyro-globuline.

Asher pense que la sécrétion interne du corps thyroïde est influencée directement par les fibres nerveuses qu'il reçoit des nerfs laryngés supérieur et inférieur. Mais le test dont il s'est servi pour juger de l'hyper-sécrétion est l'augmentation de l'excitabilité de certains nerfs (nerfs dépresseur et vague) qu'il a constatée après injection d'extrait thyroïdien dans le sang. Je n'ai pas observé le même fait, et par conséquent, bien qu'il ne soit pas improbable que la sécrétion soit influencée par le vague ou le sympathique ou par les deux à la fois, nous devons attendre des preuves plus nettes avant de regarder le fait comme prouvé. On a établi que le contenu en iode d'un lobe thyroïdien est diminué par l'excitation du vague du même côté, mais cela aussi demande confirmation.

Cannon and Fitz, ayant relié le nerf phrénique au tronc sympathique cervical observèrent chez les animaux opérés de la tachycardie, de la chute des poils et augmentation rapide du métabolisme ; tous ces symptômes furent supprimés par l'ablation du lobe thyroïdien du côté opéré, et le métabolisme redevint normal. Les animaux non éthyroïdés moururent dans les trois mois, alors que les autres vivaient encore sept mois après l'opération. (*Further observations on over-activity of the cervical sympathetic. Proc. Am. Physiol. Soc., in The Am. Journ. of Physiol., vol. XL,*

1916, p. 126). Dans leurs expériences sur les courants développés dans les glandes durant leurs phases d'activité, Cannon et Cattell ont fait des constatations intéressantes sur le corps thyroïde. Reliant à un galvanomètre le corps thyroïde et les tissus indifférents qui l'entourent, ils ont vu que l'excitation du cordon sympathique thoracique supérieur éveille un courant thyroïdien, après une période latente de cinq à sept secondes. Cet effet persiste après section des nerfs laryngés supérieurs et des récurrents. L'excitation du tronc principal du X et l'injection de petites doses d'adrénaline 0,1 à 0,2 centimètres cubes d'une solution à 1/100 000 produit un courant thyroïdien très net, ainsi que l'excitation des nerfs splanchniques séparés du système nerveux central (*Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Am. Journ. Physiol.*, vol. XLI, 1916, p. 58-78).

L'hypothèse qu'on a soutenue à un moment donné que la fonction du corps thyroïde consiste purement à détruire les substances toxiques circulant dans le sang n'est plus admissible. On peut en dire de même de la vieille idée, ressuscitée par Cyon que cette glande sert en quelque sorte de trop plein pour régulariser le courant sanguin dans la cavité crânienne. Cette théorie ne s'appuie sur rien, sinon sur l'extrême vascularité de cette glande et sur ses connexions étroites avec les carotides.

CHAPITRE VII

LE THYMUS

Structure et développement du thymus

Le thymus est très gros à la naissance, par rapport au reste du corps, et persiste très développé durant l'enfance ; c'est essentiellement un organe du jeune âge. Après la puberté, il subit généralement des modifications régressives, qui consistent en une diminution de volume de la substance propre de la glande, avec une augmentation du tissu conjonctif ;

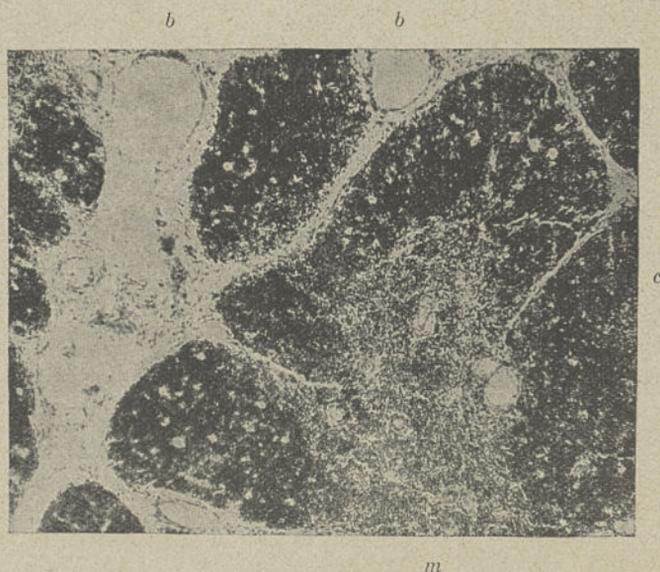


Fig. 28. — Partie d'un lobule du thymus d'enfant. Grossie 60 diamètres. Photographie.
c., cortex ; m., moelle ; bb., gros vaisseaux sanguins dans les trabécules de tissu conjonctif.

l'organe dans son ensemble devient plus petit et est souvent enfoui dans une masse de graisse. Parfois il reste bien développé. Il existe souvent en même temps un développement anormal du tissu lymphatique de l'organisme, état désigné par le terme de *status lymphaticus*.

Lorsqu'il est développé, le thymus comprend deux lobes principaux un de chaque côté, qui sont eux-mêmes divisés en lobules, l'ensemble étant appendu d'une façon régulière le long d'un cordon de tissu con-

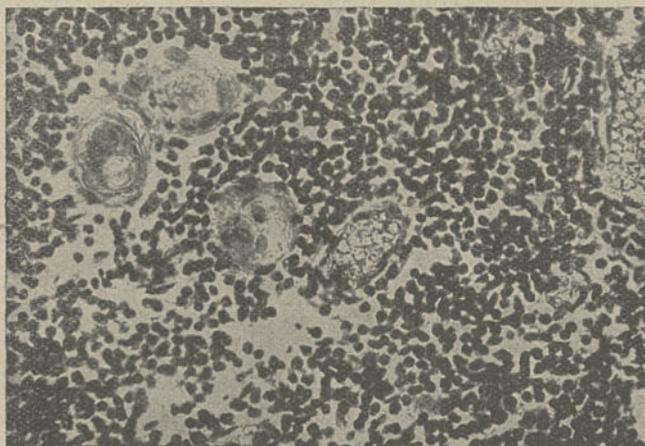


Fig. 29. — Moelle du thymus d'enfant. Grossie 300 diamètres. Les petites cellules colorées en noir sont des lymphocytes. La préparation montre deux ou trois corpuscules concentriques et des vaisseaux sanguins.

jonctif qui envoie des prolongements dans les lobes, sépare les lobules les uns des autres et forme des cloisons entre eux. Le tissu conjonctif guide les vaisseaux sanguins, lymphatiques et nerfs qui se distribuent à la glande ou en sortent. Chaque lobule se compose d'un cortex, qui apparaît très sombre sur les coupes colorées et d'une médulla plus claire (fig. 28). La différence est due au grand nombre de cellules lymphoïdes qui sont entassées dans le cortex.

La moelle est formée d'un réticulum cellulaire dans les mailles duquel existent un nombre considérable de cellules lymphoïdes, et en plus des « corpuscules concentriques de Hassall » caractéristiques, qui sont formés par des cellules épithéliales entourant une ou plusieurs cellules qui occupent le centre du nid (fig. 29-30). Quelques-uns des corpuscules concentriques sont composés et ont plusieurs centres. Parfois la moelle contient de petites

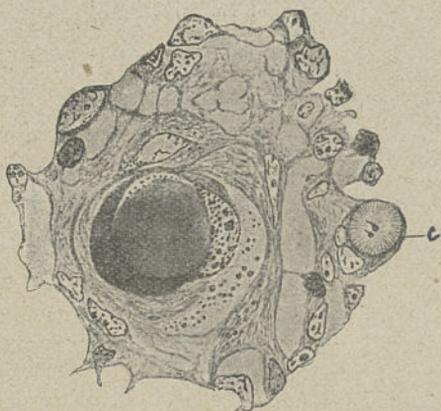


Fig. 30. — Un corpuscule concentrique du thymus avec une partie du réticulum adjacent. (Hammar.)
c., vésicule ciliée.

cavités ciliées, on y trouve rarement des fibres musculaires striées. Le thymus se développe chez l'embryon par des bourgeons aux dépens de l'épithélium de la troisième poche branchiale de chaque côté (fig. 2). Ils s'unissent pour former une seule colonne cellulaire médiane qui

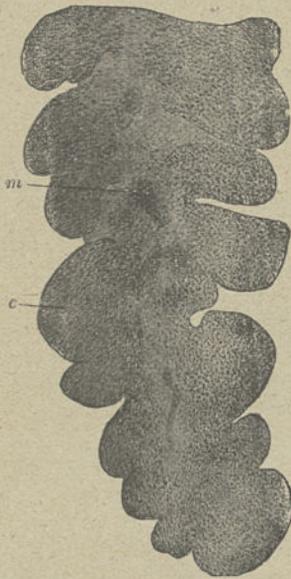


Fig. 31. — Section de thymus en voie de développement. (Prenant, Bouin et Maillard.)
c., cortex; m., moelle. A ce stade, la moelle est continue le long de toute la glande.

se creuse, devient tubulaire et se ramifie. Des nodules lymphoïdes formant le cortex des lobules apparaissent sur la paroi des tubes ramifiés (fig. 31) et leur épithélium se modifie et se disloque pour former le réticulum et les corpuscules concentriques de la moelle. Chez le Petromyzon le thymus conserve ses relations originales avec les fentes branchiales, mais chez tous les autres vertébrés, cette connexion disparaît et chez les mammifères l'organe se place soit dans le cou, soit dans le médiastin antérieur. Chez les oiseaux il forme une série de masses isolées de chaque côté du cou. On trouve fréquemment de petites portions de thymus encastrées dans le corps thyroïde, elles sont issues des bourgeons de la quatrième poche branchiale; d'autre part, on rencontre souvent une thyroïde accessoire ou une parathyroïde dans la substance même du thymus.

Le thymus est extraordinairement sensible aux effets de l'inanition, il suffit d'une très courte période de jeûne pour entraîner une diminution de son volume (1).

1. [Les derniers perfectionnements de la technique radiologique permettent de provoquer dans le thymus des modifications qui éclairent d'un jour nouveau l'histologie et l'histo-physiologie de cet organe.]

L'involution röntgénienne du thymus (semblable quant au processus histologique, aux involutions dues à d'autres causes : âge, inanition, maladie cachectisantes) conduit aux *conclusions histologiques* suivantes :

1° Les petites cellules thymiques se multiplient dans les régions périphériques de la corticale (siège exclusif des karyokinèses); les petites cellules sont d'autant plus âgées qu'on se rapproche davantage du centre du lobule ;

2° Les cellules du stroma sont de nature épithéliale, cela est prouvé par ce fait que le stroma débarrassé, par irradiation, des cellules lymphoïdes qui l'encombrent reprend l'aspect épithélial ; de plus, ce stroma est impuissant à édifier des fibres collagènes (ceci est prouvé par l'origine extralobulaire de la sclérose qui envahit le parenchyme vers le 12^e jour à laquelle le stroma reste étranger) ;

3° Les corpuscules de Hassall résultent de l'agglomération et de la dégénérescence des cellules du stroma vieillies ; on les voit s'accroître constamment à la périphérie par l'apport de nouvelles cellules et se résorber au centre par la filtration centrifuge de la substance colloïde qui résulte de la fonte de ces cellules. Toutes les cellules du stroma sont destinées à disparaître dans un corpuscule de Hassall ; ses formations ne sont donc pas des résidus

Fonctions du thymus

Les fonctions du thymus sont plus obscures que celles de la plupart des glandes endocrines, il y a lieu même de se demander si l'on doit la comprendre dans ce groupe. Mais les relations mutuelles qui semblent exister entre les glandes génitales et le thymus dans le sexe mâle lui donnent peut-être le droit de figurer parmi elles.

Les injections d'extrait glandulaire paraissent ne pas avoir d'effet spécifique. Les résultats de l'ingestion de thymus semblent ne pas l'être non plus ; ceux que l'on obtient dépendent de la grande quantité de nucléine qu'il contient. Mais d'après Gudernatsch, des têtards nourris avec du thymus ne subissent pas la métamorphose, bien qu'ils augmentent de taille ; le même observateur écrit que l'ingestion de corps thyroïde a un effet exactement opposé (voir p. 48).

E. Uhlenhuth (*Journ. Gen. Physiol.*, I, p. 23, 1918) a trouvé que des têtards nourris avec du thymus présentent de la tétanie, qui ne survient pas lorsque les parathyroïdes se sont développées.

Noël Paton et Goodall, qui ont enlevé le thymus à un grand nombre de cobayes, ne peuvent établir aucune relation entre cette glande et le degré de développement de ces animaux, qui ne paraissent nullement souffrir de la thymectomie. D'autres observateurs (Basch, Klose et Vogt, Matti), qui expérimentaient pour la plupart avec des poulets et des petits chats, ont obtenu certains résultats à la suite de la thymectomie, spécialement l'amollissement des os avec augmentation de l'excrétion des sels de calcium, de la faiblesse musculaire avec souvent des tremblements et une diminution de l'intelligence. Ils ont décrit une augmentation compensatrice du nombre des follicules de la rate. On n'améliore pas ces symptômes par la greffe du thymus ou par son ingestion.

fixes du thymus embryonnaire mais des organes soumis à une évolution incessante car il se forme et il disparaît constamment des corpuscules de Hassall dans le thymus ;

4° Les karyokinèses du stroma se trouvant à la périphérie du lobule et l'aboutissant ultime des cellules du stroma (corpuscule de Hassall) au centre, il faut admettre pour elles comme pour les petites cellules une évolution centripète continue.

En résumé on observe : multiplication de tous les éléments aux confins du lobule ; acheminement des uns et des autres intimement unis vers la médullaire ; exode des petites cellules qui rencontrent là des capillaires abondants et s'y précipitent ; continuation du trajet centripète des cellules du stroma et d'un nombre restreint de petites cellules d'où l'aspect moins dense de la médullaire. Dans la médullaire les éléments arrivés à maturité disparaissent, les cellules du stroma dans les corpuscules de Hassall, les petites cellules d'une façon indéterminée, probablement dans les vaisseaux.

(ROBERT CRÉMIEU. *Etude des effets produits sur le thymus par les Rayons X. Thèse, Lyon 1912.*)

Klose et Vogt ont obtenu aussi une augmentation de volume des testicules et des ovaires. En ce qui concerne les testicules ce résultat a été confirmé par Noël Paton, qui trouve que l'inverse est aussi vrai, à savoir que la castration chez le cobaye est suivie d'une augmentation de volume du thymus.

Chez les bestiaux castrés, le thymus est de volume presque double de celui des bêtes non castrées (Henderson). Chez tous les animaux castrés, l'involution de la glande est retardée. Noël Paton a trouvé aussi que l'ablation du thymus et des testicules a un effet marqué sur le développement des cobayes qu'elle retarde, tandis que ce résultat ne s'obtient pas par ablation isolée du thymus ou des testicules.

Chez la femelle, on n'a établi aucune relation entre les glandes génitales et le thymus.



CHAPITRE VIII

LES CAPSULES SURRÉNALES

Les capsules surrénales ont attiré particulièrement l'attention des cliniciens et des physiologistes depuis qu'Addison, en 1855, a décrit les symptômes de la maladie qui porte son nom et qu'il a associés à la dégénération de ces organes. La maladie d'Addison est caractérisée par une grande langueur, une débilité générale avec diminution du tonus, non seulement des muscles du squelette, mais encore des muscles des vaisseaux et des viscères, par de la faiblesse du cœur, la perte de l'appétit, des troubles digestifs, de très vives douleurs abdominales et une émaciation extrême. On trouve en général aussi une grande diminution de la pression artérielle. L'anémie qui accompagne parfois la maladie était considérée par Addison, lorsqu'elle survient, comme symptomatique; cependant elle ne résulte probablement pas de la destruction des capsules, mais de l'affection causale intercurrente (généralement tuberculeuse). Le caractère le plus saisissant de la maladie décrite par Addison était sans aucun doute la pigmentation (bronzée) de la peau qui se traduit par une coloration diffuse de la face et des mains et des autres parties exposées à l'air, et qui augmente dans les régions normalement pigmentées telles que l'aréole des seins, et les organes génitaux externes. On la trouve aussi sur les muqueuses de la bouche et de la conjonctive. Parfois l'état bronzé n'existe pas, ces cas sont ordinairement les plus aigus. La maladie est fatale. Son évolution peut être prolongée (jusqu'à 6 et 10 ans). Dans de rares circonstances, la guérison est survenue, et les périodes d'amélioration peuvent durer plusieurs mois (Osler). Certains cas sont nettement améliorés par l'administration d'extraits de surrénale pris par la bouche ou par voie sous-cutanée; d'autres ne le sont nullement.

La cause de cette formation excessive de pigments n'est pas connue, mais on a émis l'idée (Adami et autres) que l'adrénaline peut dériver de

la même source que la mélanine et que si la formation d'adrénaline est interrompue, un excès de mélanine se constitue et se dépose dans la peau. Meirovsky établit que dans des fragments de peau enlevés à des sujets morts de la maladie d'Addison il apparaît un excès de pigment jusqu'à cinq jours après la mort, si les pièces sont conservées dans des chambres chaudes et humides. Ce phénomène ne se produit par sur la peau des sujets morts d'autres maladies. Il émet l'hypothèse qu'un produit spécial, précurseur non coloré de la mélanine, se trouve dans la peau, et qu'il se transforme sous l'influence de la lumière. Des observations à peu près semblables ont été faites par Königstein et par Biedl et Hofstätter, sur la peau des chiens privés de leur appareil surrénal. Mais des résultats négatifs ont été obtenus sur les lapins et autres rongeurs. Chez les animaux épinéphrectomisés la pigmentation de la peau ne s'observe pas, elle exige probablement une destruction lente, telle qu'on l'observe chez l'homme dans une affection chronique des capsules, maladie qu'on n'a pu reproduire jusqu'ici avec succès chez les animaux. Quelques observateurs ont décrit une pigmentation imprécise de la peau et des muqueuses chez les animaux, à la suite de l'ablation des deux surrénales ou de l'une seulement avec lésion de l'autre; mais il n'est pas certain que la pigmentation ait été produite par cette opération.

Morphologie

On sait que les glandes surrénales comprennent deux parties : *cortex* et *medulla* (fig. 32) qui, bien qu'anatomiquement unies chez plusieurs animaux, sont distinctes au point de vue morphologique et sont issues de formations embryonnaires différentes; l'écorce (*cortex*) étant formée par les cellules mésodermiques du bourrelet génital, tandis que la moelle (*medulla*) est constituée par des cellules appartenant à la même masse neuroblastique que celle qui donne naissance aux cellules nerveuses des ganglions sympathiques. Les cellules médullaires sont caractérisées par une coloration brune après action de l'acide chromique et de ses sels (réaction chromophile) [fig. 32-34.] Cette réaction est due à la présence de l'adrénaline (voir p. 81).

Chez les poissons, ces deux parties restent séparées, mais chez tous les vertébrés plus élevés dans la série, elles sont unies en un seul organe, généralement accolé au rein de chaque côté. Chez les oiseaux, les reptiles et les amphibiens, les tissus rénal et surrénal sont mélangés. C'est seulement chez les mammifères que l'on trouve la même disposition que chez

l'homme, c'est à dire une substance médullaire centrale avec une écorce périphérique.

Les surrénales accessoires ne sont pas rares. Elles comprennent soit une substance corticale isolée soit une substance médullaire seule, soit les deux, combinées. Elles sont le plus souvent placées entre les reins et le long de la partie inférieure de l'aorte abdominale jusqu'à sa bifurcation.

Chez le rat mâle, on trouve presque constamment une glande accessoire tout près de l'épididyme. Ces glandes accessoires sont relativement plus grosses et plus fréquentes chez le nouveau-né que chez l'adulte, chez qui elles peuvent manquer complètement.

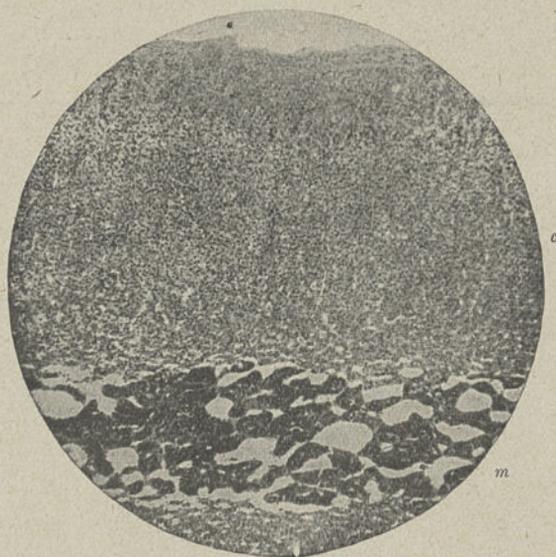


Fig. 32. — Coupe de surrénale à faible grossissement.
c, cortex; m, moelle.

On doit cependant avoir à l'esprit la possibilité de leur existence quand on considère les résultats de l'extirpation des surrénales chez les animaux. Ces glandes accessoires qui ont la même structure et la même origine que la substance médullaire des capsules surrénales contiennent également des cellules colorées par l'acide chromique. Elles ont été dénommées *paraganglia* par Kohn, *corps chromaphiles* par Vincent et *corps chromaffines* par la plupart des autres auteurs.

La glande carotidienne est de la même nature. La glande coccygienne est différente. Elle ne contient pas de cellules chromaphiles et semble représenter le vestige d'une anastomose artério-veineuse qu'on rencontre chez certains mammifères inférieurs. Les *paraganglia* ont inva-

riablement des connexions étroites au point de vue de la morphologie et du développement avec les nerfs et les ganglions sympathiques (Stilling).

On a trouvé des cellules chromaphiles chez presque tous les vertébrés, même chez le Pétromyzon. Elles ont été aussi décrites dans les cellules épithéliales du manteau d'un gastéropode (*Purpura lapillus*) par Roaf. Chez les Annélides, elles se rencontrent, d'après Sommet et Pol, dans quelques-unes des cellules nerveuses des ganglions segmentaires. Le développement des cellules chromaphiles, d'après J. F. Gaskell, est corrélatif de celui du système musculaire des vaisseaux. Abel a fait l'intéressante observation que certaines glandes cutanées d'un gros crapaud américain (*Bufo agua*) fournissent une sécrétion blanche et pâteuse contenant une grande proportion d'adrénaline.

Structure de l'écorce

L'écorce surrénale se compose de cellules épithéliales polygonales disposées principalement en colonnes (*zone fasciculée, zona fasciculata*) et affectant la disposition réticulée près de la substance médullaire (*zone réticulaire, zona reticularis*).

Près de la surface les colonnes cellulaires s'achèvent en extrémités arrondies parfois creuses formant la couche appelée *zone glomérulaire* (*zona glomerulosa*) dont les cellules chez certains animaux tendent à prendre une forme colonnaire.

Les cellules de la zone fasciculée sont généralement plus grosses que celles des autres régions. Un caractère distinctif des cellules corticales est la présence de granulations graisseuses et lipoïdiques, qui peuvent donner une coloration jaunâtre à cette portion de la capsule. La zone réticulaire contient aussi chez le cobaye des granulations pigmentaires qui lui donnent une coloration brunâtre spéciale.

Les capsules surrénales du fœtus humain sont anormalement grosses. On a montré que le fait est dû presque entièrement au grand développement de la partie interne du cortex, qui se trouve à la limite de la médullaire (zone limitante d'Elliott et Armour) [fig. 33.] On ne doit pas le confondre avec la zone intermédiaire de Virchow, couche très fine, pigmentée chez le vieillard et située à la jonction de l'écorce et de la moelle.

Les cellules de la zone limitante diffèrent de celles du reste de l'écorce, en ce qu'elles n'ont point de granulations lipoïdiques. Après la naissance, elles subissent des modifications au point de vue de la graisse,

et la couche disparaît graduellement de sorte qu'à la fin de la première année elle cesse d'être distincte. A la naissance, ce qui constituera l'écorce de la glande adulte consiste seulement en une mince couche périphérique de cellules contenant des lipoides ; ces cellules se multiplient et la couche

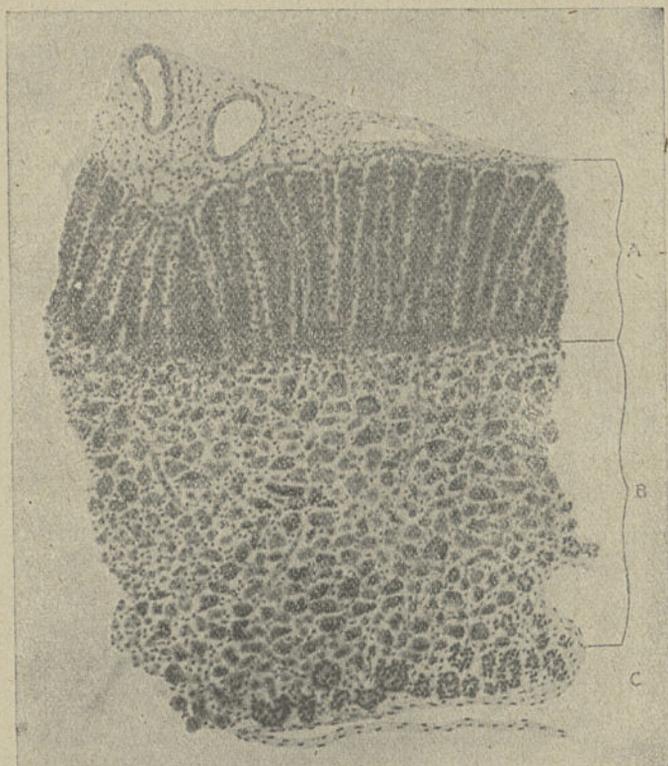


Fig. 33. — Coupe de surrénale d'enfant de onze jours, à faible grossissement.
(Elliott et Armour.)

A, zone externe de l'écorce : B, grandes cellules formant la zone limitante de l'écorce :
C, mince couche médullaire : juste au dessous se trouve la veine centrale.

grossit *pari passu* avec la disparition de la zone limitante. Un fait remarquable mis en évidence par Elliott et Armour est que chez le fœtus anencéphale, la zone limitante est absente et les surrénales ressemblent à celles des autres fœtus de mammifères.

Fonctions de l'écorce

On sait peu de chose en ce qui concerne les fonctions de l'écorce. De ses relations anatomiques chez les mammifères avec la partie chro-

mophile et du fait que son sang va directement dans la zone médullaire on en a déduit que ses cellules peuvent prendre part à la production de matériaux qui sont utilisés par la moelle ; mais, comme je l'ai mentionné ci-dessus, ces relations manquent chez beaucoup de vertébrés. Abelous et d'autres ont affirmé que l'écorce contient une substance précurseur de l'adrénaline médullaire, et qu'en la laissant vingt-quatre heures à l'étuve, une grande quantité de substances donnant la réaction de l'adrénaline s'y accumulent. Mais d'après les recherches de Bayer les résultats obtenus doivent être attribués non à l'adrénaline, mais à des produits de décomposition protéique. Le fait que l'écorce grossit pendant la grossesse et reste petite dans le cas d'insuffisance sexuelle, et que l'on a décrit d'autre part, (chez le cobaye, Kölmer) des modifications dans les cellules corticales en rapport avec les phases du cycle ovarien, semble prouver l'existence de certaines relations entre les fonctions de l'écorce et celle des glandes génitales. Mais nous ne savons pas si ces relations sont directes ou indirectes, par l'intermédiaire des autres glandes à sécrétion interne telle que le corps thyroïde et la pituitaire.

Les connexions entre le développement des organes sexuels et de l'écorce surrénale ont été surtout étudiées par Glynn qui déclare que le cortex est influencé par la différenciation et la croissance des cellules sexuelles.

On a émis aussi l'hypothèse que l'écorce pouvait avoir pour fonction de neutraliser les produits toxiques qui se forment au cours du métabolisme ou qui viennent de l'extérieur. Cette idée n'a reçu aucune confirmation expérimentale.

L'un des faits les plus saillants en ce qui concerne les cellules de l'écorce est leur richesse en lipoïdes et en graisse. Elles ont été étudiées chimiquement par de nombreux observateurs. Dans une analyse de Biedl, les surrénales du cochon contenaient 74,61 pour cent d'eau et 25,39 de résidu sec. Ce dernier contenait 61,42 pour cent de protéine, etc... et 38,88 pour cent de lipoïde, et en outre quelques substances difficiles à identifier. La moelle avait été comprise dans cette analyse ; comme elle est pauvre en lipoïdes, le cortex doit en contenir davantage, bien plus que les autres tissus à l'exception des tissus nerveux.

Outre les globules qui semblent être de la graisse, on trouve dans les cellules corticales de la plupart des animaux une substance doublement réfringente, dont la quantité et la situation varient dans les différentes espèces. Chez quelques-uns elle prend la forme de cristaux doublement réfringents. Elliott et Tuckett regardent tous deux la graisse et la substance doublement réfringente comme des produits de sécrétion cellulaire. Ils

trouvent que la substance bi-réfringente augmente durant le repos et diminue par l'activité musculaire. Chez le cobaye il existe de nombreuses granulations brunes principalement dans les cellules de la zone réticulaire et Elliot et Tuckett ont montré qu'elles s'accumulent aussi pendant le repos et disparaissent vite avec le travail musculaire, elles sont alors remplacées par des globules de graisse.

Les substances lipoidiques biréfringentes semblent consister principalement en lécithine et cholestérine, cette dernière sous forme d'éthers de cholestérine. Rosenheim et Tebb ont extrait de l'écorce surrénale du

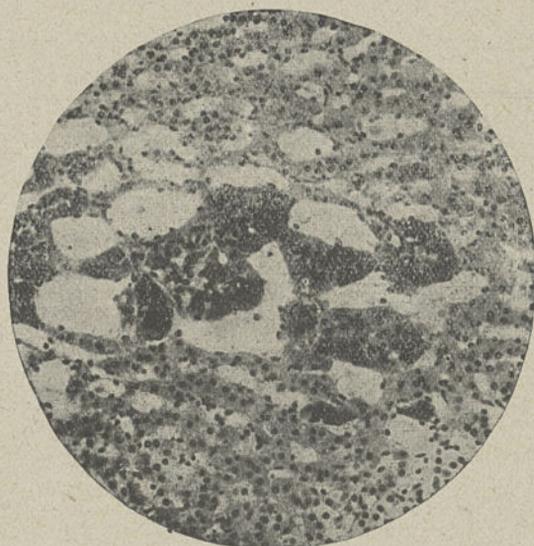


Fig. 34. — Coupe de surrénale dans la médulla. Grossie 450 diamètres. Sur cette coupe, comme dans celle de la figure 32, les cellules de la moelle sont colorées en brun par le bichromate de potasse. Elles font contraste fortement avec les cellules de la zone réticulaire de l'écorce. Les sinus sanguins de la moelle sont en continuité avec ceux de la zone réticulaire.

bœuf des acides gras variés, des éthers de la cholestérine, et des phosphatides, telles que la sphyngo-myéline, mais pas de cholestérine libre.

L'hypothèse que l'écorce surrénale peut être un centre de production des lipoïdes du corps spécialement lié à la formation et au développement des fibres nerveuses médullaires est attrayante. Le fait que chez le fœtus humain et l'enfant l'écorce surrénale est si développée, alors qu'elle manque chez le fœtus anencéphale, semble indiquer des relations entre le développement des substances formées dans le cortex et celles constituant les hémisphères cérébraux. A l'encontre de cette idée nous avons l'observation d'Elliott et Armour que la partie surajoutée de l'écorce surrénale chez le fœtus ne contient pas la substance doublement réfrin-

gente qui est la caractéristique des cellules corticales ordinaires. De même, ces substances lipoïdiques biréfringentes ne se trouvent pas chez tous les animaux ; elles sont absentes chez plusieurs espèces. C'est le cas de tous les ruminants adultes qui ont été examinés ; bien qu'on en trouve chez certains d'entre eux quand ils sont jeunes. Chez l'homme et l'animal chez lesquels on en trouve à l'état normal, elles tendent à disparaître dans diverses maladies, tandis que durant la grossesse on dit que les lipoïdes augmentent de quantité, non seulement dans les surrénales mais aussi dans tous les organes du corps.

Le cortex grandit proportionnellement plus que la moelle, par rapport au reste du corps. Il augmente chez les animaux avec l'activité des glandes sexuelles. Néanmoins, il s'hypertrophie après la castration. On n'a pas de preuve de la production d'aucune espèce d'autacoïde actif par les cellules corticales, et il est probable que leurs fonctions sont associées à la formation de produits de métabolisme qui trouvent leur emploi dans d'autres parties de l'organisme.

ADDENDUM DES TRADUCTEURS

Capsules surrénales et lipoïdes

[Toutes les glandes à sécrétion interne contiennent des lipoïdes en plus ou moins grande quantité. C'est dans les glandes surrénales qu'ils sont le plus abondants, et que pour la première fois on a démontré leur existence (Mulon 1905).

L'écorce des capsules surrénales, examinée par les méthodes classiques, avec passage à l'alcool et au xylol des pièces et des coupes, apparaît constituée de cellules spéciales d'apparence spongieuse (spongiocytes de Guieysse). Les recherches de Léon Bernard et Bigart et de Mulon dès 1902, ont montré que, par fixation osmiée, on pouvait mettre en évidence deux sortes de graisses, l'une noire par OSO_4 , résistant au xylol (graisse indébile), l'autre grise soluble dans le xylol (graisse labile). L'aspect spongiocytaire est dû à la grande richesse en graisse labile. Les recherches ultérieures de Durante, Mulon, Powel White, et Kawamura sur les surrénales des oiseaux, des mammifères et de l'homme ont montré que la graisse indébile était une graisse neutre, tandis que la graisse labile est lipoïdique. Différents lipoïdes phosphorés et non phosphorés entrent en effet dans la composition de l'écorce surrénales ; mais il faut citer au premier rang les *lipoïdes biréfringents* non phosphorés, consti-

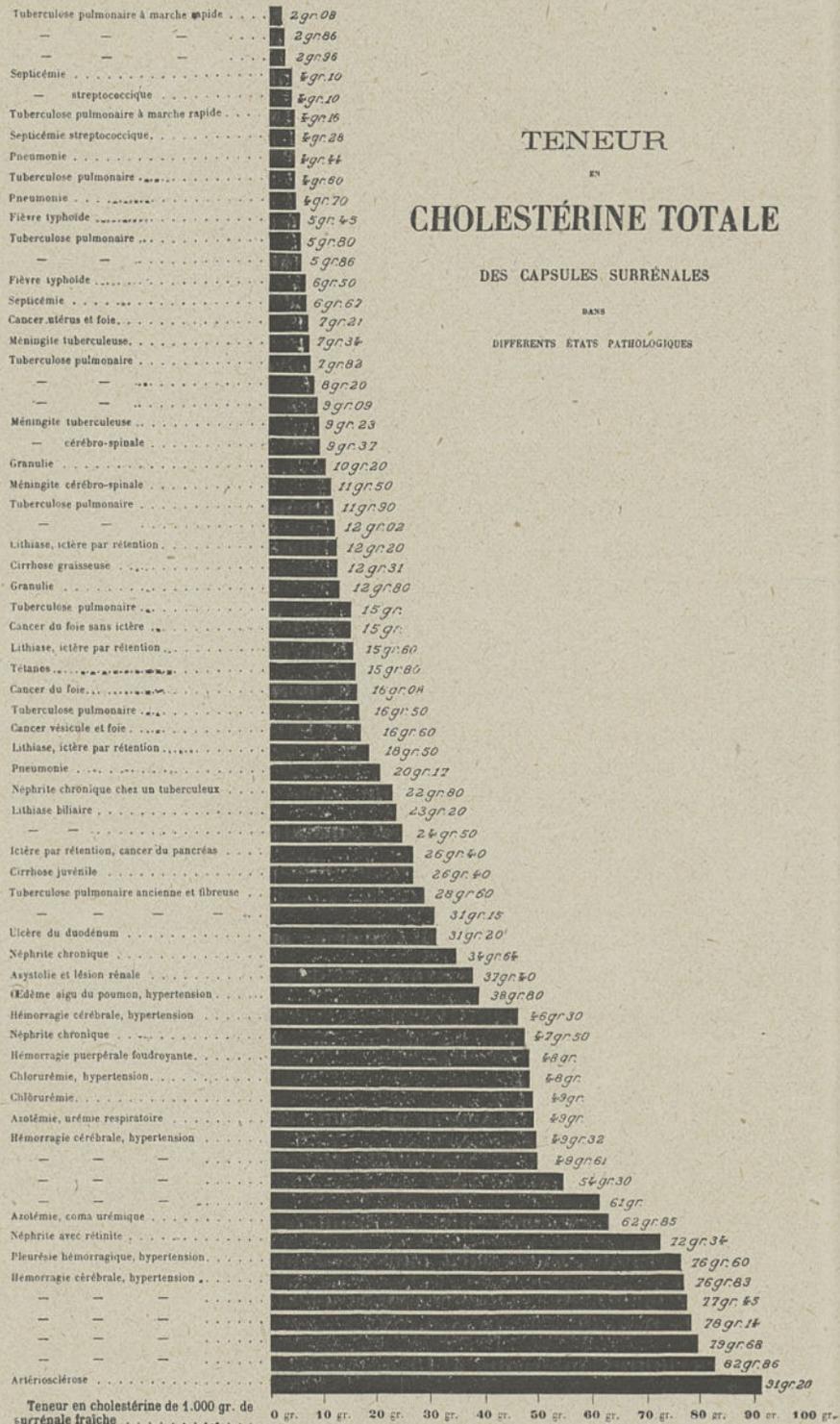
tués surtout par les éthers de la cholestérine. Ces corps biréfringents existent dans les trois zones de la surrénale et spécialement dans la zone glomérulaire et fasciculée. Par des dosages de capsules surrénales normales et provenant d'accidentés morts brusquement, Guy Laroche a constaté avec MM. Chauffard et Grigaut que la teneur en cholestérine est de 54,30 à 56,25 0/00 de substance fraîche. Ces chiffres semblent représenter la moyenne normale en cholestérine du parenchyme surrénal, qui apparaît être l'organe le plus riche de l'organisme en cholestérine ; les chiffres obtenus dans les autres tissus sont bien inférieurs à ceux-ci, même dans le tissu nerveux (25 0/00).

Dans des dosages récents, ils ont même trouvé des chiffres dépassant ceux de leur tableau. C'est ainsi que chez une accouchée morte par syncope au deuxième jour, le sérum était hypocholestérinémique comme il est de règle (3,60 p. 1000) et les surrénales contenaient 94,50 de cholestérine p. 1000 ; et chez un malade atteint de rechute chronique hypertensive à petits reins granuleux, les surrénales contenaient le chiffre formidable de 130 gr. 50 p. 1000.

L'écorce surrénale du fœtus de quatre à cinq mois contient également des corps biréfringents dans la zone glomérulaire et fasciculée ; ils augmentent avec l'âge et sont nombreux à la naissance. Par des dosages, on peut constater (Chauffard, G. Laroche et Grigaut, *Soc. de biol.*, 26 janvier 1918) que, chez les fœtus de trois à neuf mois, le foie et les reins ont une teneur en cholestérine qui varie peu. Elle se fixe à un taux qui, pour le rein, est celui que l'on constate chez l'adulte (2,14 à 2,58 p. 1000) et, pour le foie, est légèrement inférieur (2,50) ; cette cholestérine est une cholestérine de constitution tissulaire. Pour les glandes surrénales, la teneur monte de 2,60 au troisième mois à 15 gr. p. 1000 à la naissance. A mesure que le fœtus évolue, et que ses besoins lipoidiques s'accroissent, la teneur en cholestérine des capsules surrénales s'élève, en même temps qu'apparaissent les signes histologiques du fonctionnement glandulaire.

Si d'autre part on dose la teneur en cholestérine des capsules surrénales chez des sujets morts d'affections diverses, en rapportant cette teneur à un chiffre constant de 1000 grammes de surrénales fraîches, on trouve des différences énormes entre les résultats : 2 à 97 gr. p. 1000.

Le tableau ci-joint, qui a paru dans un rapport de MM. Chauffard, G. Laroche et Grigaut, sur les lipoides en pathologie, du Congrès français de médecine de Bruxelles de 1920, rend compte de ces différences. On y voit que les chiffres inférieurs à 10 grammes correspondent aux cas où se constate l'hypocholestérinémie ; que les chiffres moyens appartiennent



nent aux hépatiques ou ictériques, chez lesquels l'hypercholestérinémie est la règle, mais par l'intermédiaire de la rétention biliaire; enfin que les gros chiffres se rencontrent surtout dans les cas de néphrites chroniques, d'hypertension artérielle, d'artériosclérose, chez des sujets qui souvent sont hypercholestérinémiques et porteurs de surrénales hypertrophiées ou adénomateuses.

Ces lipoïdes ainsi mis en évidence dans les glandes surrénales y sont-ils formés *in situ*, ou simplement emmagasinés sous forme de simple dépôt?

L'opinion que l'école française a toujours soutenue est que l'écorce surrénale est un foyer formateur de lipoïdes (Léon Bernard, Mulon, Chauffard, Laroche et Grigaut). White en 1909 et Albrecht et Weltmann en 1911 sont du même avis.

Il n'est guère qu'Aschoff, Landau et MacNee pour soutenir qu'il ne s'agit là que d'une surcharge lipoïdique secondaire à l'hypercholestérinémie. Ils se basent sur le fait que chez des lapins nourris avec des graisses et de la cholestérine la teneur des surrénales en lipoïdes est augmentée. Mais ces auteurs n'expliquent pas pourquoi dans les ictères qui s'accompagnent d'une hypercholestérinémie souvent très intense, la teneur en cholestérine des capsules reste à un taux normal. Cette constatation nous a même servi à opposer l'une à l'autre deux catégories d'hypercholestérinémie: l'une d'origine surrénale chez les hypertendus, les néphritiques et les artérioscléreux, l'autre de nature hépatique au cours des maladies du foie (Chauffard, Laroche et Grigaut).

Toute une série d'exemples empruntés soit à la physiologie, soit à la pathologie montrent que les surrénales fonctionnent d'autant plus que l'organisme a besoin de plus de lipoïdes. Ainsi chez le fœtus la teneur en cholestérine augmente dans les derniers mois de la vie intra-utérine et à la naissance, alors que l'organisme a un besoin intense de ce lipoïde pour parfaire la structure de ce tronc nerveux; de même durant la grossesse au cours de laquelle les glandes à sécrétion interne sont hypertrophiées et en suractivité temporaire.

On a d'ailleurs réussi à obtenir des preuves plus directes de l'origine surrénale de la cholestérine: Troisier et Grigaut, ayant pratiqué l'ablation de l'une des surrénales chez un chien, ont vu que dans les trois ou quatre jours qui suivent l'opération, le taux de la cholestérine sanguine reste normal, puis la courbe s'élève jusqu'à doubler et tripler le chiffre initial et retombe enfin à la normale les jours suivants.

Cette hypercholestérinémie, n'étant due ni à l'anesthésie, ni à l'alimentation, ni à la soustraction sanguine, semble bien être d'origine

glandulaire, soit par action vicariante des autres glandes endocrines, soit plus vraisemblablement par celle de la seconde surrénale. Oppenheim et Ciaccio ont montré en effet que la glande surrénale laissée en place est le siège d'une activité cellulaire intense, aboutissant à une abondante sécrétion lipoïdique de la corticale.

D'ailleurs on a pu obtenir des preuves encore plus directes de la sécrétion de la cholestérine par les surrénales. Par des dosages pratiqués comparativement sur le sang de la veine surrénale et de la circulation générale, Porak et Quinquaud (*Soc. de biol.*, 18 juillet 1914, p. 369) ont vu que la sécrétion de cholestérine est augmentée sous l'influence de l'injection de saponine, qui ne modifierait pas la sécrétion d'adrénaline. L'excitation des splanchniques n'augmente pas la teneur en cholestérine du sang surrénal. Il y aurait donc dissociation complète entre les deux actes sécréteurs.

D'autre part, examinant les surrénales de chiens et de lapins qui ont reçu la saponine, Mulon et Porak (*Soc. de biol.*, 25 juillet 1914, p. 406) ont vu une augmentation des spongiocytes, ce qui, en rapprochant le fait de l'augmentation de cholestérine dans la veine surrénale, fait penser que l'on doit définitivement admettre le passage de la cholestérine du cortex dans le sang.

Quel est le rôle de la cholestérine dans l'organisme ?

Il est actuellement difficile de le préciser. Les recherches de Chauffard et de ses élèves ont mis en évidence des variations parfois énormes du taux de la cholestérine dans le sang circulant, et dans les surrénales, mais on ignore encore la destinée de ce lipoïde. Il est certain qu'elle subit au sein même de l'organisme des oxydations qui la transforment en partie en dérivés encore peu connus (oxycholestérines, etc.). Joue-t-elle un rôle par elle-même ou sert-elle de support à des substances hautement spécialisées (anticorps, pigments, etc.) ? Le fait est possible, et viendrait à l'appui des idées soutenues par les cliniciens en faveur du rôle considérable que doivent jouer les glandes surrénales dans tous les états toxi-infectieux. Il est intéressant de noter à ce propos que Mulon et Porak, étudiant les surrénales de lapins soumis à des injections de bacilles d'Eberth ont constaté une diminution des enclaves cholestériniques et une augmentation du lipoïde mitochondrial qui est vraisemblablement phosphoré. Ils en concluent que le processus d'immunisation jette dans le sang la cholestérine accumulée dans le cortex. Les capsules surrénales joueraient donc un rôle important dans l'établissement des processus d'immunité.

Les expériences de Phisalix (1897), et surtout de Delezenne sont à

cet égard extrêmement instructives. Phisalix avait autrefois montré que la cholestérine possède une action protectrice contre le venin de vipère; Kyes et Sachs avaient trouvé qu'elle empêche *in vitro* la destruction des globules rouges par les mélanges de lécithine et de venin. Delezanne, Fourneau et M^{lle} Ledebt (voir Thèse de la Faculté des Sciences, Ledebt, 1914 : *Contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins*) ont vu que par l'action du venin de cobra avec la lécithine on obtient un corps nouveau, la lysocithine (contraction de lysine et de lécithine), puissamment hémolytique et cytolitique. Cette lysocithine, qui n'est plus neutralisée par le sérum antivenimeux correspondant au venin qui a servi à la libérer, l'est facilement par la cholestérine. Le sérum normal qui est faiblement neutralisant doit cette action à la cholestérine qu'il contient. Ces expériences si intéressantes montrent le rôle important que doivent jouer les lipoïdes et les glandes qui les forment dans la protection de l'organisme à l'égard des poisons engendrés par les venins, et par là même jettent un jour tout nouveau sur leur rôle dans le mécanisme général des phénomènes d'immunité.]

Structure de la moelle

La moelle est composée de cellules qui ont une forme et une structure différente de celles de l'écorce. Elles apparaissent sur des coupes sous forme de colonnes irrégulièrement anastomosées entre de grands lacs sanguins. En réalité la moelle serait mieux décrite comme une masse cellulaire solide pénétrée par des vaisseaux sinusiformes (fig. 34) les cellules étant sériées et disposées entre eux, et autour d'eux. Il est à peu près certain que les produits qu'elle secrète passent directement dans le sang par les lacs sanguins. Le protoplasme des cellules contient des granulations dont le volume et la quantité varient dans les différentes cellules (Carlier). Quelques-unes de ces granulations sont colorées en brun par l'acide chromique et ses sels (réaction chromophile ou de l'adrénaline), ce qui donne une coloration brun jaunâtre à la moelle quand les surrénales sont fixées dans une solution contenant ces sels. On voit bien les granulations dans les coupes de la glande exposées à l'action des vapeurs d'acide osmique (Cramer). Une réaction semblable est quelquefois donnée par le sang et la lymphe dans les vaisseaux de la moelle sur les coupes de cet organe. En outre des granulations chromophiles ci-dessus mentionnées, on en trouve d'autres quelquefois plus grosses, solubles dans l'eau et l'alcool, non dans l'éther et colorables avec diffi-

culté. On peut aussi y rencontrer des granulations lipoïdiques et pigmentaires. Les relations mutuelles de ces diverses granulations ne sont pas connues.

Vaisseaux et nerfs des capsules surrénales

Les vaisseaux sanguins sont très nombreux. Les artères pénètrent à la surface de la glande et donnent des branches qui irriguent l'écorce avec un riche réseau capillaire. Les vaisseaux sanguins ne pénètrent pas les colonnes cellulaires de la zone glomérulaire et de la zone fasciculée mais courent entre elles dans les cloisons du tissu conjonctif. Dans la zone réticulaire, les vaisseaux s'élargissent, prennent un caractère sinusiforme, et se mettent en relation étroite avec les cellules. Ils se déversent directement dans les sinus de la moelle. Suivant Neumann, la distribution vasculaire des capsules surrénales est plus abondante que celle des autres organes. Il passe de 6 à 7 centimètres cubes de sang par gramme et par minute (avec une pression sanguine de 130 mm. Hg.). Ce chiffre est même plus élevé que celui du corps thyroïde, qui ne vient qu'ensuite avec 5 centimètres cubes par gramme et par minute. Les échanges respiratoires sont aussi très élevés (Baumann).

Chez les oiseaux et les reptiles, les capsules surrénales ont un système vasculaire qui est veineux aussi bien qu'artériel, le sang étant amené à chaque glande par une veine porte qui se forme généralement par la jonction de deux ou trois veines intercostales.

Les cloisons du tissu conjonctif contiennent des lymphatiques qui se continuent directement dans ceux de la moelle.

Les capsules surrénales sont richement innervées. Chacune d'elles ne reçoit pas moins de trente-trois filaments nerveux (Kölliker), venant en partie directement du splanchnique, en partie du plexus surrénal, qui est lui-même constitué par des branches des plexus cœliaque, phrénique et rénal. Après avoir formé un réseau dans la capsule conjonctive de l'organe, les nerfs pénètrent dans l'écorce, puis se distribuent partie aux vaisseaux sanguins, partie aux colonnes cellulaires. Mais la plupart des nerfs vont jusqu'à la moelle où ils forment un riche plexus, d'où partent des filaments qui vont se terminer entre les cellules sécrétoires. On trouve parfois des groupes de cellules nerveuses dans la moelle et dans les parties profondes de l'écorce.

CHAPITRE IX

LES CAPSULES SURRÉNALES (*Suite*)

Effets de l'ablation des capsules surrénales :

Epinéphrectomie

L'exposé qu'Addison donna de la maladie qu'il a décrite sous le nom d'*idiopathic anæmia* conduisit Brown-Séguard à rechercher l'effet de l'ablation des capsules surrénales chez les animaux.

L'opération, qui fut faite sur un grand nombre d'animaux de différentes espèces (lapins, cobayes, chiens et chats), fut suivie, dans les cas d'extirpation bilatérale, d'une terminaison fatale dans les trente heures qui suivent l'ablation. Mais la mort survint également chez tous ou presque tous les animaux chez lesquels on n'avait produit qu'une lésion unilatérale, bien que dans la suite Brown-Séguard ait réussi à maintenir en vie pendant quelques jours des animaux auxquels il n'enlevait qu'une seule capsule. On a bien montré depuis lors que l'ablation soignée d'une seule capsule faite avec des précautions aseptiques n'est pas fatale (1).

On peut donc se demander si les résultats de Brown-Séguard ne sont pas pour une part considérable la conséquence du shock et de l'infection, et il est quelque peu douteux qu'on puisse les considérer comme une preuve que les capsules surrénales sont indispensables à la vie. Ce fut même l'opinion de la plupart de ses contemporains. Néanmoins quand on considère ces faits à la lumière de nos connaissances actuelles, il est certain que la mort doit avoir été causée ou grandement accélérée par l'ablation des deux capsules, car on sait maintenant qu'elle est, chez la plupart des animaux, le résultat invariable de la double épiphrectomie

1. Une exception doit être faite pour le cobaye, chez lequel l'extirpation unilatérale est souvent suivie de mort. On peut remarquer que les surrénales du cobaye sont proportionnellement plus grosses que celles des autres animaux.

et qu'elle survient en peu de jours. Il y a cependant des exceptions pour certaines espèces ; parmi elles le rat blanc doit être spécialement cité. Ces exceptions peuvent probablement s'expliquer par l'existence de capsules accessoires, mais on n'a pu déterminer si elles sont de nature corticale ou médullaire — ou des deux à la fois.

Cette extirpation n'entraîne d'abord aucun effet apparent, surtout si l'opération est faite sur les deux glandes avec un intervalle de quelques jours. Il n'y a d'abord que peu de symptômes de maladie. L'animal devient moins actif et présente de la faiblesse musculaire. La température du corps s'abaisse, mais la pression artérielle se maintient bien. Finalement la faiblesse devient extrême, le pouls faible, la pression sauguine basse et la respiration dyspnéique. La mort survient bientôt, quelquefois précédée de convulsions.

Les expériences sur la transplantation des surrénales n'ont pour la plupart conduit qu'à des résultats négatifs. La greffe, presque invariablement, se nécrose rapidement et disparaît, bien que Haberer et Stoerk aient obtenu quelques succès en l'implantant dans le rein d'un chien. L'administration d'extrait surrénal est incapable, soit dans la maladie d'Addison, soit dans la cachexie produite par l'extirpation des capsules, de prévenir l'issue fatale, bien qu'elle puisse être différée. La faiblesse musculaire caractéristique de la maladie d'Addison peut disparaître pour un temps par l'ingestion de capsules surrénales, si bien que le tracé ergographique peut de nouveau approcher la normale. Mais cette médication ne peut pas, comme dans le cas de la cachexie thyroïdienne, remplacer la sécrétion interne de la glande, et la terminaison de la maladie d'Addison continuera probablement à être fatale jusqu'à ce qu'on ait trouvé le moyen de faire prendre des greffes sur l'homme. Avec les progrès de la chirurgie, la possibilité de greffer des capsules avec succès est, semble-t-il, à envisager avec plus d'espoir que ce n'était le cas il y a quelques années.

Après extirpation d'une seule glande, il y a hypertrophie compensatrice de l'autre, ainsi que des corps accessoires. Hultgren et Andersson ont trouvé que les animaux castrés vivent plus longtemps après l'opération complète que les individus normaux. Il en est de même si l'opération est faite en deux temps par ablation successive d'une capsule d'un côté puis de l'autre. Ce résultat est peut-être dû à ce que l'on donne ainsi le temps de se faire au processus d'hypertrophie des capsules accessoires.

En ce qui regarde la dose de substance surrénale nécessaire pour maintenir la vie, Biedl a trouvé chez les chiens, chats et lapins que, si on laisse un huitième de la totalité de la substance surrénale, l'animal survit

toujours. Il a constaté de plus que si on enlève seulement le corps interrénal chez la raie, l'animal meurt en deux à trois semaines, il s'affaiblit progressivement et refuse la nourriture. Chez une raie à laquelle il laissa une petite partie de cet organe, ces symptômes furent absents. Il conclut après révision de toutes les expériences bien nettes sur ce sujet que les capsules surrénales sont non seulement importantes mais essentielles à la vie, sans doute à cause de quelque substance sécrétée par l'écorce, bien que la suppression de l'adrénaline fournie par la substance médullaire puisse y contribuer.

Il semble que dans d'autres maladies que celles d'Addison, les fonctions des capsules surrénales soient supprimées dans une assez grande mesure. Dans la diphtérie et après injection de toxine diphtérique chez les animaux, on a trouvé que la dose d'adrénaline sécrétée par la zone médullaire des surrénales est très diminuée et peut même disparaître dans les cas extrêmes. Dans le choléra, elle diminue également beaucoup et l'on a montré que les injections sous-cutanées d'adrénaline dans cette maladie sont très favorables.

Si l'on démontrait que la dose d'adrénaline formée diminue dans d'autres maladies infectieuses aiguës, cela plaiderait en faveur de cette idée que ces troubles de fonctionnement des capsules surrénales sont dans une large mesure responsables de la faiblesse cardiaque et de la perte générale du tonus qui sont des symptômes importants de ces affections.

Nature de l'autacoïde fournie par la zone médullaire

Tous les effets physiologiques que l'on décrit comme produits par les extraits surrénaux s'obtiennent avec l'extrait de la moelle seule ; l'injection intra-veineuse d'un extrait de l'écorce n'a pas d'effet appréciable.

Chez les Téléostéens, où l'écorce est représentée par les corpuscules de Stannius, ainsi que chez les Elasmobranches chez lesquels elle est représentée par le corps interrénal, Vincent a montré que les « corps accouplés » de Balfour (paired bodies), représentant la moelle, produisent un extrait actif, tandis que les extraits du corps interrénal sont inactifs. Moore a été le premier à montrer que l'activité de l'extrait médullaire est due à une substance contenue dans les cellules qui se colorent par les sels de chrome, et qui, comme l'a montré Vulpian, s'oxyde facilement par des agents variés, donnant des réactions colorées avec le chlorure de fer, l'eau de chlore et les alcalis caustiques. Une réaction semblable a été obtenue par Vulpian avec une substance contenue dans le sang de la veine surré-

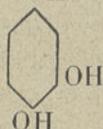
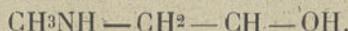
nale. Par l'acide phosphotungstique, on obtient une coloration bleue, même en dilution extrême.

Cette substance chromaphile de la moelle surrénale après avoir été en partie isolée par Fraenkel, fut préparée presque à l'état de pureté par v. Fürth et par Abel et définitivement isolée sous une forme cristalline par Takamine et par Aldrich. Elle a reçu des noms variés, tels que suprarénine (v. Fürth) épinéphrine (Abel), adrénaline (1) (Takamine), ce dernier étant celui sous lequel elle est le plus connue. Batelli estime que les capsules surrénales contiennent environ 1 partie d'adrénaline pour 1000 de la glande dans sa totalité, mais comme elle se forme seulement dans la zone médullaire qui constitue moins du quart de la glande, la proportion dans la moelle serait beaucoup plus considérable.

L'adrénaline peut être préparée synthétiquement ; on obtient d'abord de la méthyl-amino-acétyl-pyrocatechine. Après réduction elle donne un sel racémique qui peut se diviser en d-adrénaline et l-adrénaline.

Ce dernier sous tous les rapports paraît être identique au produit naturel, tandis que le sel racémique et la d-adrénaline sont physiologiquement beaucoup moins actifs.

Chimiquement l'adrénaline est un ortho-dioxy-phényl-éthanol-méthylamine



Elle a des rapports avec la tyrosine (acide oxyphényl-amino-propionique).

Effets de l'injection intraveineuse d'extraits surrénaux

Si l'on injecte dans une veine un extrait ou une décoction de la moelle faite avec de l'eau ou une solution de Ringer, on produit une élévation intense et immédiate de la pression sanguine. Elle est causée par la contraction des artères périphériques. En même temps que la vaso-contraction peut survenir un ralentissement des battements cardiaques ou même un stoppage complet des battements auriculaires, dû à un effet sur le centre cardio-inhibiteur, ce qui peut parfois limiter l'élévation de la pression sanguine (fig. 35). Mais si les vagues sont sectionnés ou para-

1. Ce terme a été adopté dans le British Pharmacopeia et sera donc employé dans cet ouvrage.

lysés par l'atropine, les contractions du cœur s'accélèrent énormément et augmentent de force (d'abord par action de l'autacoïde sur les oreillettes

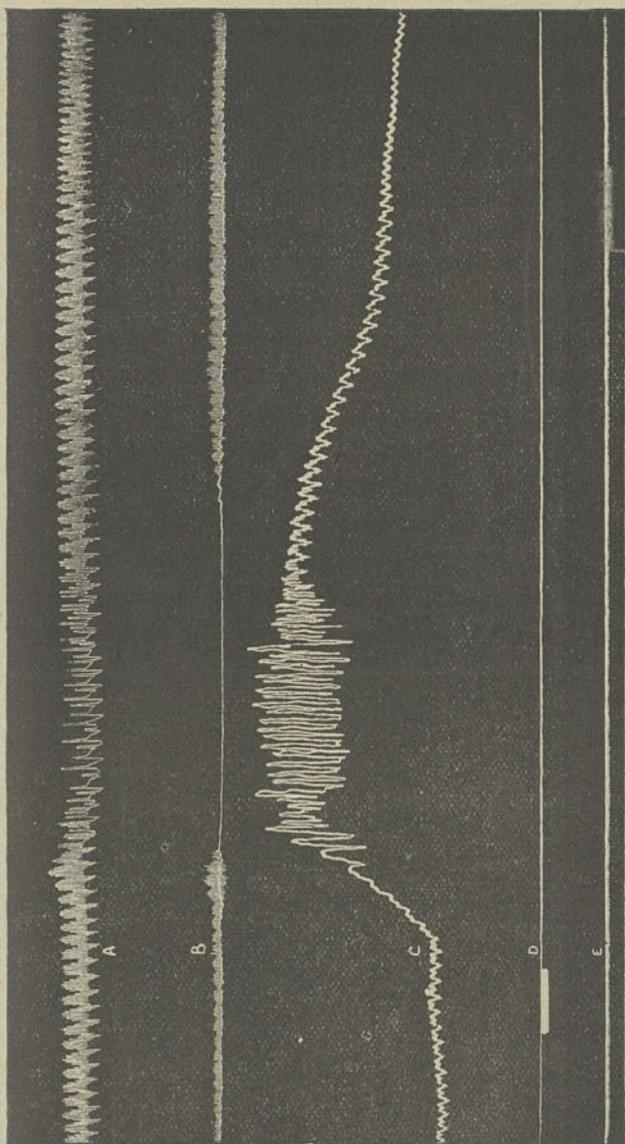


Fig. 35. — Effet sur le cœur et la pression sanguine de l'injection d'extrait surrénal dans une veine, avec vagues intactes. (Cette figure, comme celle des figures 36 et 38, sont d'Oliver et Schäfer, *Journ. de Physiol.*, 1895, vol. XVIII.)

A, ventricules; B, oreillettes; C, pression artérielle; D, signal; E, le temps en secondes. Le tracé et ceux des trois figurés suivantes, ont été réduits à un peu moins de la moitié des originaux.

et aussi un peu sur les ventricules (1) ce qui élève beaucoup la pression sanguine (fig. 36). Les respirations deviennent un peu moins profondes, parfois il se produit un arrêt temporaire de la respiration, spécialement

1. Chez les oiseaux, comme Noël Paton l'a montré, l'augmentation de force se borne aux oreillettes.

chez le lapin (1). Mais cet effet disparaît longtemps avant que l'action sur les vaisseaux sanguins ait cessé elle-même.

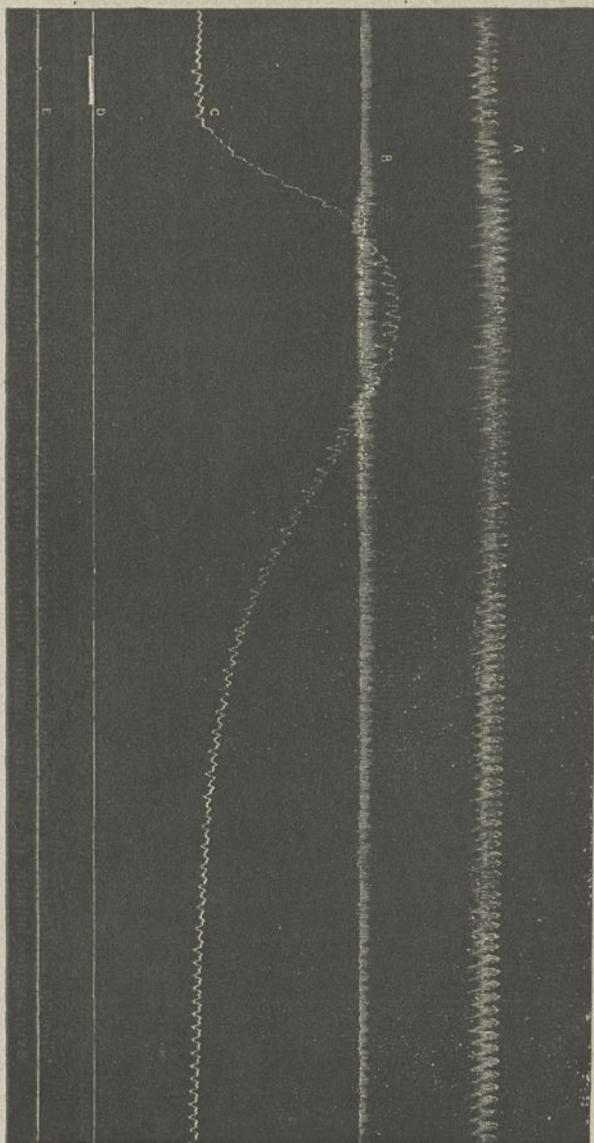


Fig. 36. — Le même que celui de la figure 35, mais avec section des vagues.

L'effet vasculaire dure quelques minutes, et disparaît graduellement, ensuite la pression sanguine devient généralement un peu plus basse

1. Garrelon et Langlois trouvent que chez le chien on peut observer une diminution ou une augmentation des respirations, suivant l'état du centre respiratoire au moment de l'expérience.

qu'auparavant. Les artères les plus atteintes sont celles du territoire splanchnique (fig. 37), celles des membres et du tronc beaucoup moins,

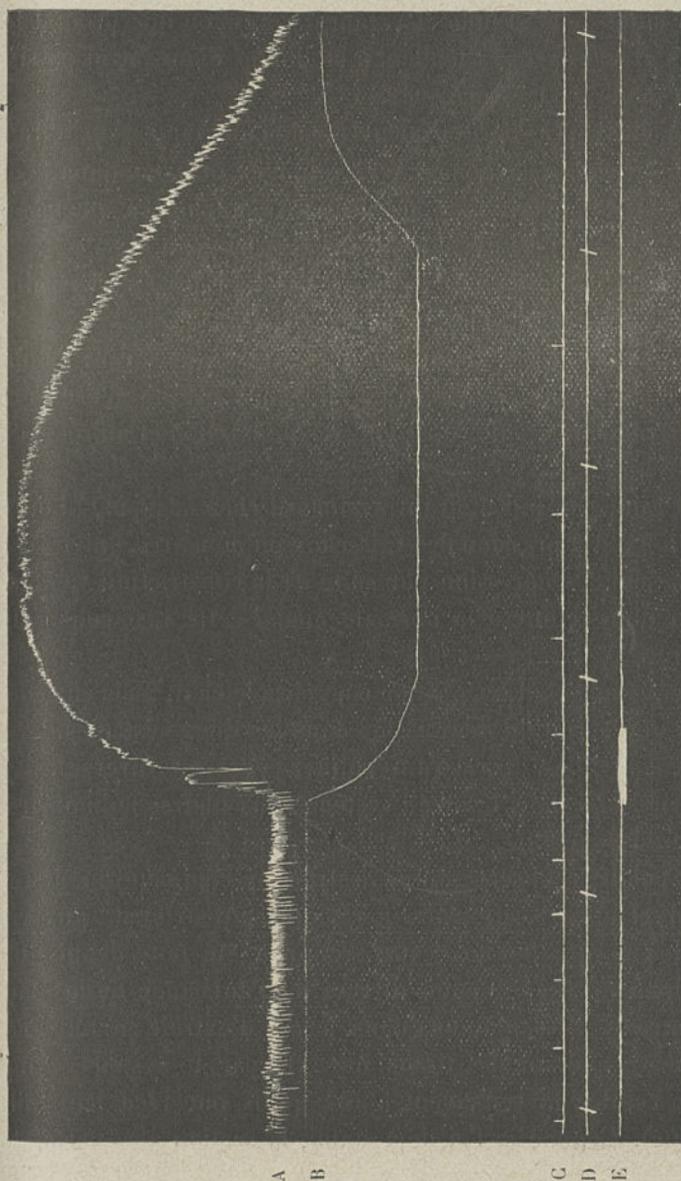


Fig. 37. — Effet sur la pression sanguine, le volume du rein, et la sécrétion urinaire, de l'injection d'extrait surrénal dans les veines d'un chien (de Schäfer et Herring, *Phil. Trans.*, 1906).

A, tracé de la pression sanguine ; B, modification du volume des reins (kymographe). On n'a pas enregistré l'effet complet de la contraction ; C, gouttes d'urine marquées par le signal électro-magnétique ; D, temps en intervalles de dix secondes ; E, abaisse de la pression sanguine et signal de l'injection.

bien que les vaisseaux cutanés soient en général fortement contractés, celles du cerveau très peu ou pas du tout tandis que celles de la circulation coronaire ne sont pas atteintes, et même chez quelques animaux elles sont dilatées par l'extrait. D'après Barbour les artères coronaires

humaines présentent de la vaso-constriction, tandis que celles du veau, du mouton, du porc et d'autres mammifères sont dilatées (par inhibition). Ce sont toujours les vaisseaux les plus petits qui sont les plus atteints, et par suite de la grande élévation de pression que produit leur contraction, les grosses artères tendent à se dilater d'une façon passive : cette dilatation peut être très marquée.

Cybulski, Velicht et Gerhardt avaient constaté que l'injection intraveineuse d'extrait surrénal provoque une élévation de pression dans le système des artères pulmonaires, mais ils considéraient ce phénomène comme dû à la vaso-constriction du système artériel général.

D'après Mellin, l'adrénaline n'a pas d'effet sur les artères pulmonaires.

Edmunds, Desbouis et Langlois constatèrent en mesurant l'écoulement du sang à travers les poumons que l'injection intraveineuse d'adrénaline permet d'obtenir à petite dose une vaso-dilatation et à grosse dose une vaso-constriction.

Schäfer et Lim, par injection intraveineuse chez le lapin, obtinrent une augmentation de la pression des vaisseaux pulmonaires, suivie secondairement d'une chute de pression par suite de la constriction vasculaire générale, enfin d'un retour à la normale quand cette vaso-constriction générale disparaît.

Ils obtinrent également ces phénomènes chez le chat, mais en général ils observèrent une élévation de pression dans les deux systèmes.

Avec les très faibles doses d'adrénaline, l'effet est inverse : il y a diminution de pression dans les deux systèmes vasculaires pulmonaire et général (voir aussi page 89).

L'effet vasculaire s'observe après destruction complète du système nerveux central et après section des nerfs qui se distribuent aux vaisseaux, bien plus encore lorsque cette section a été faite depuis longtemps. Il est donc dû à une action directe de l'autacoïde de la glande sur le tissu contractile. Néanmoins, dans le cas d'extrait surrénal cette action ne s'observe que sur des tissus innervés par le système sympathique et chez l'embryon seulement après qu'ils ont reçu leurs filets nerveux (MacFie). Comme je l'ai déjà établi, la section des nerfs, loin d'arrêter cette action, tend au contraire à rendre les tissus plus sensibles à l'autacoïde. Ceci ne s'applique pas seulement aux vaisseaux sanguins, mais encore à la pupille (Meltzer et Auer) et aux rétracteur du pénis (Fletcher); il s'agit là d'une loi générale.

Gunn et Chavasse ont montré en plus que l'adrénaline agit sur la tunique musculaire des veines, provoquant une contraction tonique des

veines périphériques et augmentant la contraction rythmique de la veine cave supérieure du cœur.

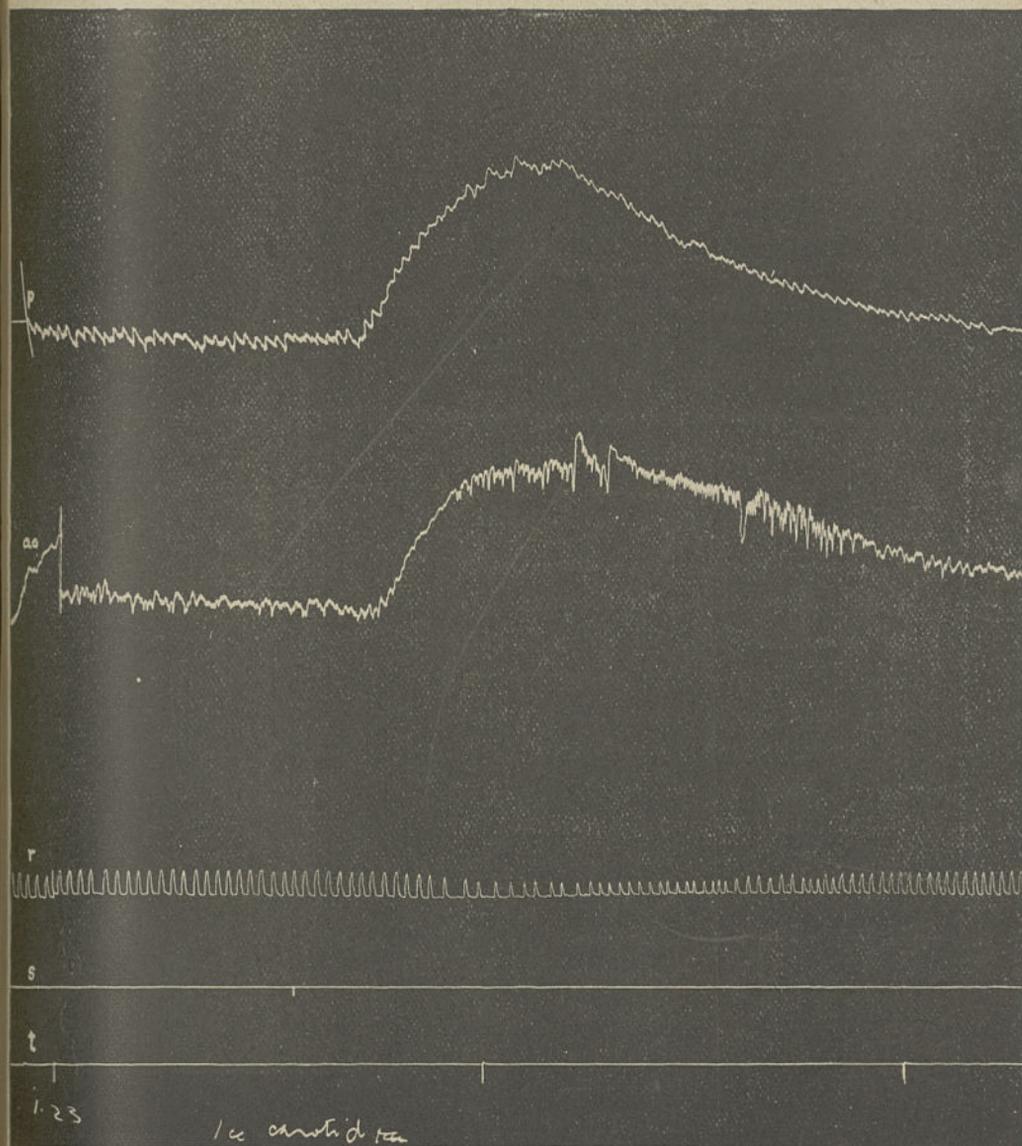


Fig. 38. — Chatte. Poids : 2.320 gr. Chloroforme. Vagues sectionnés. Effet de l'injection de 1 cc. d'une solution de chlorhydrate d'adrénaline à 1 pour 20.000 dans l'aorte à travers une des carotides.

p., pression pulmonaire enregistrée par le piston enregistreur de Ellis avec levier ordinaire. Chaque cm. représente 5 cm. de pression d'eau; *ao*, pression aortique mesurée dans la carotide avec un manomètre à mercure; l'abscisse est à un demi-centimètre au dessus de la ligne de respiration; *r*, respiration (naturelle); *s*, signal pour l'injection intra-artérielle; *t*, temps en minutes. — Le trace a été pris chez un animal ayant reçu 5 minutes auparavant une injection intraveineuse d'adrénaline à 1 p. 20.000. Les respirations étaient redevenues normales, mais la 2^e injection les a rendues, comme on le voit, d'abord plus lentes et superficielles; elles redeviennent ensuite profondes et rapides. Dans ce tracé la courbe aortique s'est élevée que quelques secondes avant la pu m. n. a. t.

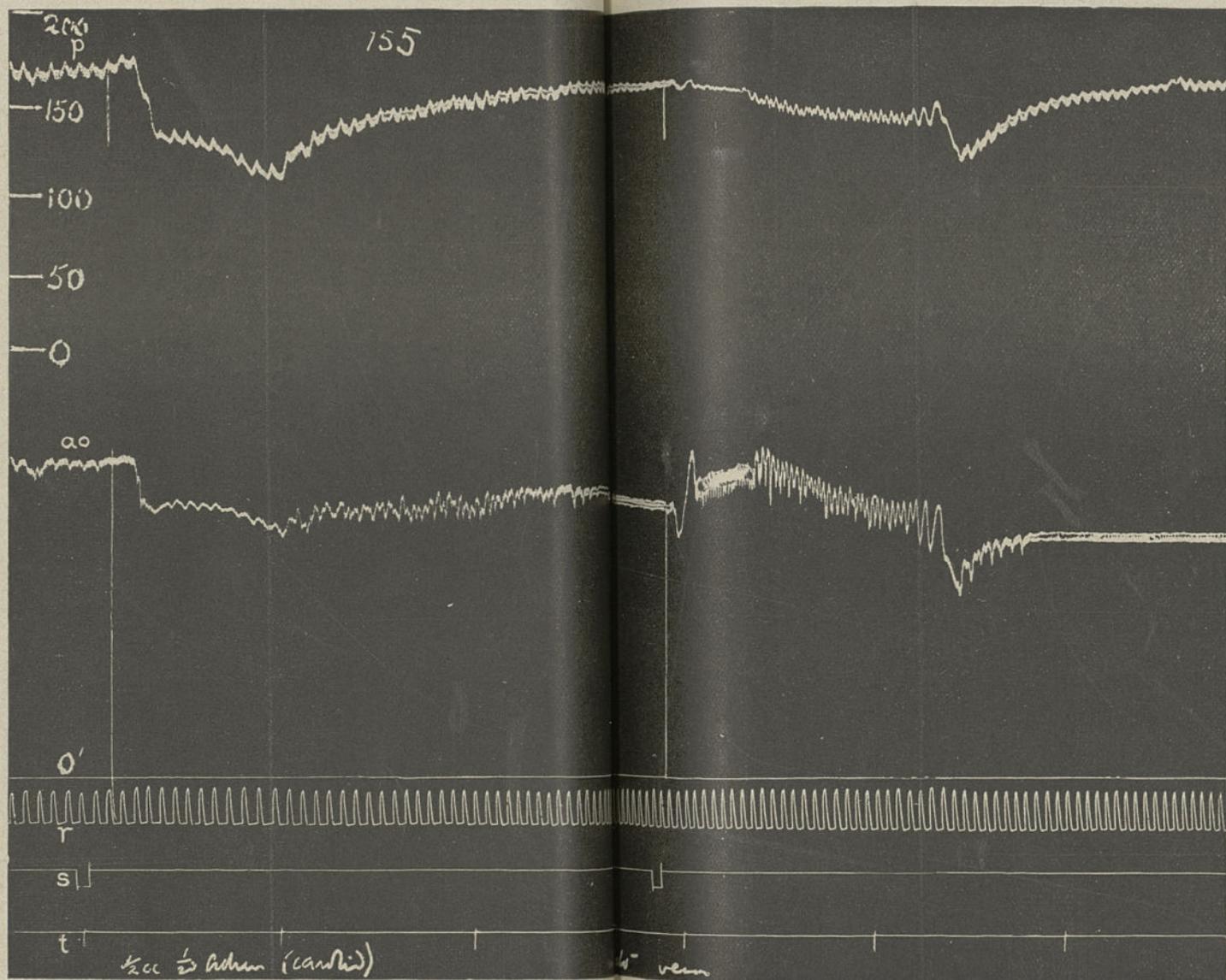


Fig. 39. — Chat. Poids : 3.280 Anesthésie à l'hydrate de chloral. Vagues d'une injection de 0 cc., 5 d'une solution de chlorhydrate d'adrénaline à 1 p. 20.000 d'abord dans l'aorte par la carotide et 4 minutes plus tard dans la veine externe. Une échelle en mm. de pression d'eau est placée à gauche pour la pression pulmonaire. Les lettres et les ordonnées sont identiques à la Fig. 38. Durant cette expérience et malgré la ventilation pulmonaire avec les vagues intacts, les respirations naturelles furent maintenues avec régularité. Elles furent pas modifiées par la dose d'adrénaline qui d'ailleurs n'était que la moitié de celle que dans l'expérience de la Fig. 38. Les deux tracés sont légèrement réduits.

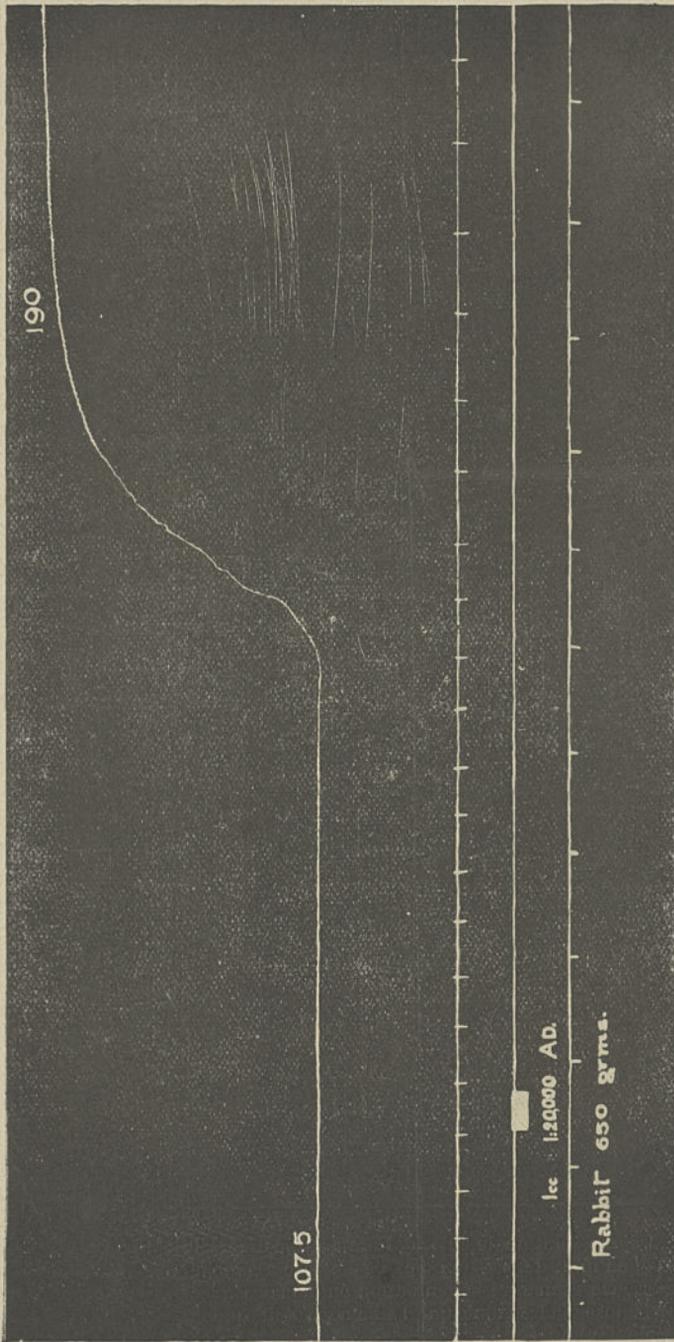


Fig. 40. — Lapin. Poids : 650 gr. Injection de 1 cc. de chlorhydrate d'adrénaline à 1 p. 20 000. Dilution actuelle 1 dans 64.000. Vaso-contraction très marquée avec grosse élévation de la courbe de la pression pulmonaire.

Si les vagues sont paralysés par l'atropine, une dose de 3 milli-grammes d'adrénaline par kilo du poids du corps, injectée dans une

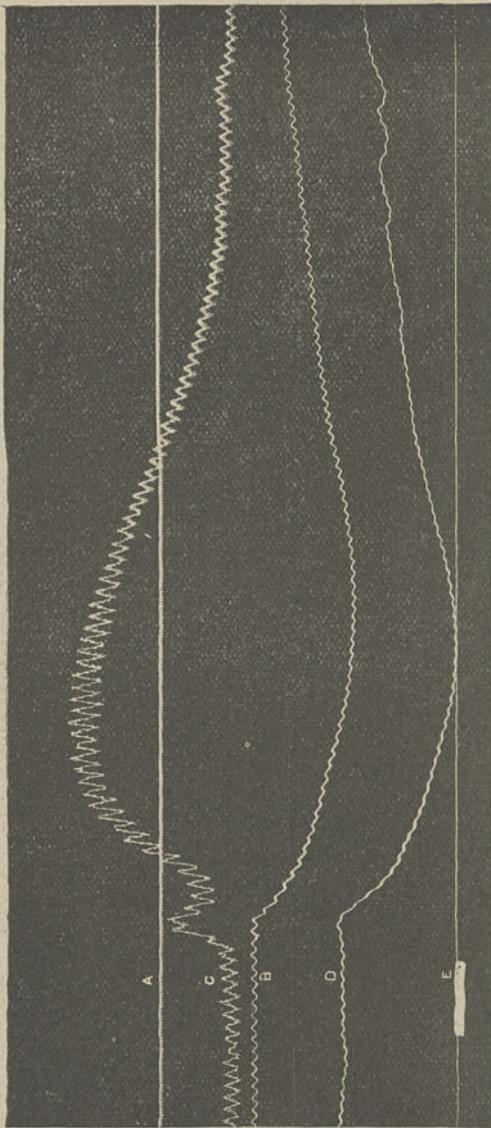


Fig. 41. — Effet sur la pression sanguine et le volume des membres antérieurs d'une injection d'extrait surrénal dans une veine (chien).

A, temps en secondes; C, pression artérielle; B, modification de volume du membre antérieur gauche, nerfs intacts; D, modification de volume du membre antérieur droit, plexus brachial sectionné; E, signal. La ligne représente l'abaissement de la pression sanguine.

veine d'un lapin, suffit à provoquer une élévation nette de la pression artérielle (J. D. Cameron). Moore et Purinton ont trouvé qu'avec de très petites doses on obtient une chute de pression au lieu d'une élévation. Si la dose injectée est considérable, l'élévation de pression sanguine causée par la contraction vasculaire et l'accélération cardiaque peut être énorme, trois ou quatre fois la normale, et la tension imposée au cœur grandit en proportion. Parfois le muscle cardiaque est incapable de réa-

gir correctement dans ces circonstances et la contraction ventriculaire devient fibrillaire, produisant le *délirium cordis* qui conduit généralement à une mort instantanée. Il semble que ce fait survienne particulièrement au début de l'anesthésie chloroformique (Lévy).

En règle générale une série d'injections successives peuvent être faites dans une veine et chacune d'elles produira une élévation de pression sanguine, proportionnée à la quantité d'autacoïde contenu dans l'extrait. Son activité peut se mesurer pratiquement par cette méthode. D'autres façons d'éprouver l'activité des extraits surrénaux sont : 1° d'en faire une solution dans le liquide de Ringer qu'on perfuse à travers les vais-

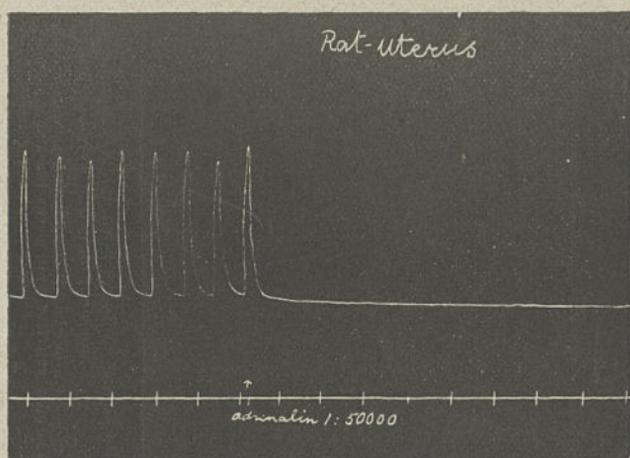


Fig. 42. — Effet d'une solution d'adrénaline sur une partie isolée d'utérus d'un rat. Les contractions sont inhibées.

seaux sanguins d'une grenouille dont le système nerveux central a été détruit ; 2° d'étudier l'effet produit sur l'œil excisé de la grenouille en immersion dans le liquide de Ringer auquel on ajoute une quantité définie de l'extrait ; 3° d'immerger une corne d'utérus de rat dans une solution semblable aérée par un courant d'oxygène et maintenue à la température du corps ; 4° d'utiliser le même procédé en se servant d'un fragment d'intestin au lieu d'utérus ; 5° d'utiliser le même test en se servant de fragments d'artère coupés transversalement.

L'effet de l'extrait surréal sur le cœur et les vaisseaux n'est pas le seul exemple d'action sur des muscles lisses, bien que ce soit le plus caractéristique. D'autres tissus musculaires non soumis à la volonté et innervés par des fibres du sympathique sont également affectés. Les contractions peuvent augmenter d'intensité (sphincters du pylore et de la

valve iléocœcale, rate, vagin, utérus (1) vas deferens, rétracteur du pénis) ou être inhibées (fig. 44), (estomac, œsophage, intestin, vésicule biliaire).

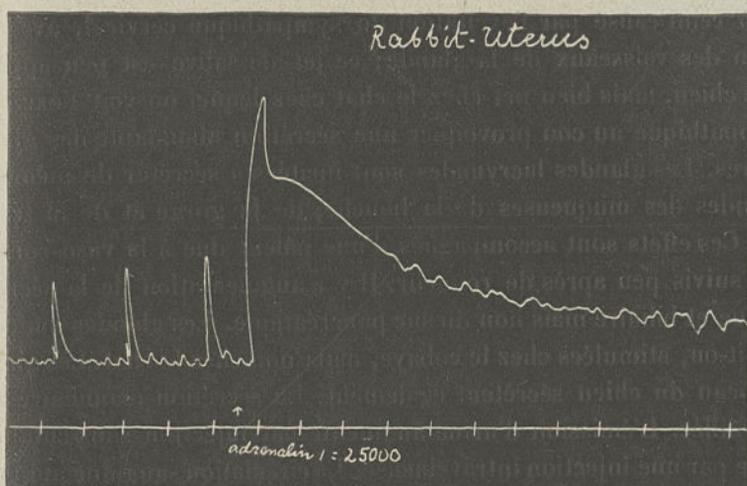


Fig. 43. — Effet d'une solution d'adrénaline sur une corne d'utérus de lapin, dont la contraction est accrue. Je dois le tracé des figures 42 et 43 au Dr M. Itagaki.

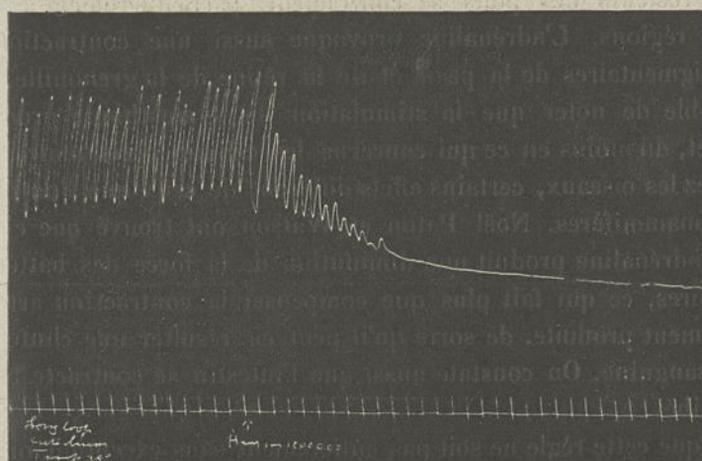


Fig. 44. — Effet de l'immersion d'un fragment de la tunique longitudinale de l'iléon d'un chat dans une solution d'adrénaline au millionième (A. W. Young).

Certains des muscles lisses de l'orbite et du globe oculaire sont excités par injection intraveineuse d'extrait surrénal de sorte que l'œil tend

1. Cushny trouve que l'utérus de chatte pleine se contracte par l'adrénaline, tandis que celui d'une chatte qui ne l'est pas est généralement inhibé. Chez le rat on obtient généralement l'inhibition; chez le lapin et la plupart des animaux c'est la contraction qui s'observe.

à saillir et la fente palpébrale s'agrandit, la troisième paupière se rétracte et la pupille se dilate beaucoup (Lewandowsky).

L'injection intraveineuse d'adrénaline produit un jet de salive analogue à celui causé par l'excitation du sympathique cervical, avec contraction des vaisseaux de la glande; ce jet de salive est peu apparent chez le chien, mais bien net chez le chat chez lequel on voit l'excitation du sympathique au cou provoquer une sécrétion abondante des glandes salivaires. Les glandes lacrymales sont incitées à sécréter de même que les glandes des muqueuses de la bouche, de la gorge et de la trachée artère. Ces effets sont accompagnés d'une pâleur due à la vaso-constriction et suivis peu après de rougeur. Il y a augmentation de la sécrétion gastrique et biliaire mais non du suc pancréatique. Les glandes sudorales sont, dit-on, stimulées chez le cobaye, mais non chez le chat. Les glandes de la peau du chien sécrètent également. La sécrétion mammaire n'est pas modifiée. L'émission d'urine augmente par injection sous-cutanée et diminue par une injection intraveineuse. La circulation sanguine augmente dans les capsules surrénales elles mêmes.

On a découvert plus tard que l'autacoïde retarde l'apparition des crises de fatigue musculaire et aide à la reconstitution des muscles. Les muscles érecteurs des poils se contractent, particulièrement ceux de certaines régions. L'adrénaline provoque aussi une contraction des cellules pigmentaires de la peau et de la rétine de la grenouille. Il est remarquable de noter que la stimulation du sympathique produit le même effet, du moins en ce qui concerne les cellules pigmentaires de la peau. Chez les oiseaux, certains effets diffèrent de ceux que l'on obtient chez les mammifères. Noël Paton et Watson ont trouvé que chez le canard, l'adrénaline produit une diminution de la force des battements ventriculaires, ce qui fait plus que compenser la contraction artérielle simultanément produite, de sorte qu'il peut en résulter une chute de la pression sanguine. On constate aussi que l'intestin se contracte au lieu d'être inhibé.

Bien que cette règle ne soit pas entièrement sans exception on peut admettre en principe général que le résultat d'une injection d'extrait surrénal est identique à l'excitation des extrémités des nerfs sympathiques de tout le corps.

Comme je l'ai déjà dit, les résultats ci-dessus s'obtiennent même si les nerfs sympathiques ont été sectionnés, et si on leur laisse le temps de dégénérer. On en a conclu que sous l'influence de ces nerfs, les tissus produisent, soit à la jonction du nerf et du muscle (myoneural junction d'Elliott), soit dans le protoplasma des cellules, une substance («receptive

or excitable substance » de Langley) qui réagit à l'adrénaline et en plus à des médicaments tels que les alcaloïdes qui ont une action physiologique très prononcée. De plus cette substance réceptive augmenterait en quantité et en sensibilité lorsque l'action des nerfs a été supprimée par leur section (1).

L'abolition de l'action de l'adrénaline sur les muscles lisses (la même chose s'applique aux effets de l'excitation sympathique) peut, ainsi que l'a montré Dale, s'obtenir par l'administration d'ergotoxine — base amine extraite de l'ergot et qu'on peut aussi retirer des produits de destruction de l'histidine.

L'ergotoxine cependant ne supprime pas l'effet *inhibitoire* produit par l'adrénaline (ni celui causé par le sympathique), de sorte que si, comme cela arrive parfois, la contraction et l'inhibition se produisent normalement par action du sympathique ou de l'adrénaline, l'effet de contraction est aboli par l'ergotoxine et l'effet inhibitoire apparaît seul, ce qui peut produire le renversement de l'action normale. Ainsi après une dose suffisante d'ergotoxine, l'adrénaline produit de la vasodilatation au lieu de vasocontraction et de l'inhibition des contractions utérines au lieu de leur augmentation. Chez le furet, la vessie se contracte sous l'influence de l'extrait surrénal, lorsqu'on a administré auparavant de l'ergotoxine (Elliott), bien que d'ordinaire il y ait inhibition. Ceci correspond à l'effet obtenu en administrant de l'ergotoxine avant d'exciter les nerfs sympathiques qui se rendent à ce viscère.

L'ergotoxine agit sans aucun doute comme l'adrénaline sur la substance réceptive ou de jonction. Dixon a obtenu les mêmes résultats avec l'apocodéine.

L'action de l'adrénaline sur l'appareil terminal du système sympathique lui est commune avec un certain nombre d'amines primaires et secondaires ; elle a été désignée par le terme de « *sympathico-mimétique* » par Barger et Dale. Plus la structure de l'amine s'approche de celle de l'adrénaline, plus marquée est son action. La connaissance de ce fait a conduit à fabriquer des médicaments synthétiques variés ayant des propriétés similaires. L'histoire chimique de l'adrénaline fournit, vraiment, une illustration frappante du caractère médicamenteux des autacoïdes.

Les injections intraveineuses répétées d'adrénaline dans la veine de l'oreille faites à intervalle de quelques jours produisent chez le lapin une

1. Quelques gouttes d'une solution d'adrénaline dans le cul-de-sac conjonctival ne produisent de dilatation pupillaire que si le ganglion cervical supérieur du sympathique a été enlevé de ce côté. L'ablation sensibilise les dilatateurs de la pupille vis à vis de l'autacoïde. Lœwi a montré que dans le diabète produit par l'extirpation du pancréas, la pupille réagit à l'instillation de la solution d'adrénaline sans qu'il y ait ablation du ganglion.

sclérose dégénérative des artères (Josué). Cette action n'est pas spécifique de l'autacoïde surrénal, mais elle est le résultat de l'hypertension anormalement prolongée, quelle que soit son origine.

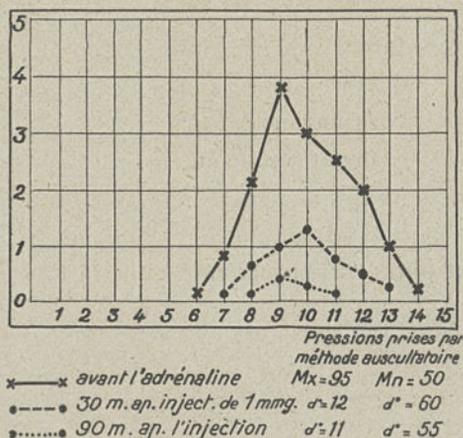
Appliqué directement sur les petits vaisseaux sanguins, l'autacoïde surrénal produit une contraction marquée de la tunique musculaire ; il a en chirurgie une certaine valeur comme styptique pour arrêter les hémorragies des petites artères.

Oliver et moi-même (et d'autres auteurs ont confirmé le fait), nous avons trouvé que l'extrait surrénal prolonge les contractions des muscles striés. Cet effet cependant doit provenir de quelque substance, contenue dans notre extrait, différente de l'adrénaline, car je n'ai pu réussir à l'obtenir depuis lors avec de petites doses de cette substance. A plus fortes doses, l'adrénaline a sur les muscles une action paralysante quelque peu semblable à celle produite par un excès de sels de potasse (Takayasu). Néanmoins, l'administration de glande surrénale par la bouche se montre favorable à l'action musculaire et sous son influence la fatigue se produit moins facilement. Langlois l'a observé dans la maladie d'Addison (fig. 45). Lucien et Parisot ont constaté chez la grenouille que l'autacoïde produit un retard dans l'apparition de la fatigue musculaire.

Effets de l'administration sous-cutanée et buccale

L'injection sous-cutanée de l'extrait ne produit pas l'effet rapide obtenu sur les muscles lisses qui est si caractéristique de l'injection intraveineuse, bien que, comme Meltzer et Auer l'ont montré, l'injection intramusculaire puisse donner un certain résultat (1). Cependant de grosses doses

1. [L'injection sous-cutanée chez l'homme d'une dose de $\frac{1}{2}$ à $1\frac{1}{2}$ milligrammes d'adré-



naline provoque après quelques minutes une élévation légère de la tension artérielle, avec pâleur de la face et des extrémités, par vaso-constriction périphérique. Les effets de l'injection sont d'ailleurs — à cette dose faible — assez variables suivant les sujets, certains étant beaucoup plus sensibles que d'autres. Nous avons constaté chez les sujets qui réagissent à l'adrénaline par de la pâleur de la face, que les oscillations du pouls des petites artères, particulièrement des artères radiales observées avec l'oscillomètre de Pachon, diminuent progressivement d'amplitude jusqu'à devenir presque nulles en un temps variant de quarante-cinq minutes à une heure et demie. Cette microsphymie expérimentale et passagère est due à l'action de l'adrénaline sur les fibres

de l'extrait total ou de la substance médullaire seule produisent chez le lapin et d'autres animaux des symptômes sérieux et même fatals. Après une période préliminaire d'excitation, avec pouls et respirations rapides, survient une phase de dépression. En même temps que cette dépression, les mouvements musculaires sont d'abord ralentis; il y a ensuite paralysie des membres et plus tard des muscles respirateurs, avec des convulsions asphyxiques. La température du corps s'abaisse quelque peu avant la mort. La paralysie est centrale. Une hyperhémie générale des viscères, est évidente *post mortem*, et l'on voit des hémorragies abondantes survenir dans différentes parties de l'organisme. Si une première dose n'est pas fatale, on peut produire un certain degré d'immunité à l'égard de la dose suivante (Vincent).

Blum (1901) a trouvé qu'une injection sous-cutanée d'adrénaline produit invariablement de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Celle-ci survient même si l'animal a été nourri sans hydrocarbures (Noël [Patton]); elle s'accompagne alors d'une augmentation de l'excrétion azotée. Cette observation semble indiquer que dans certaines circonstances le sucre se forme aux dépens des

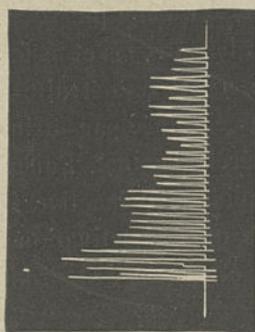
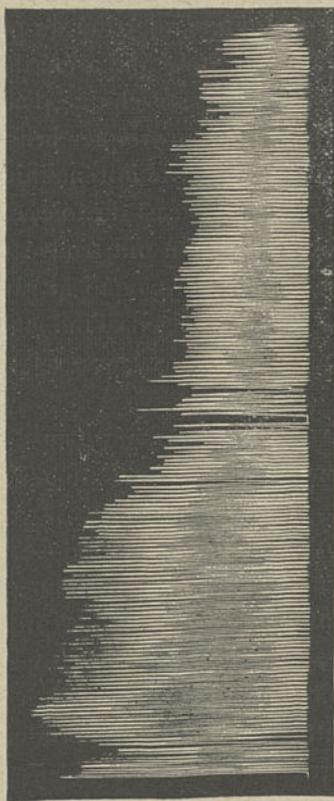


Fig. 45. — Tracé ergographique pris sur une personne atteinte de maladie d'Addison. B, tracé pris sur la même après six semaines de traitement par extrait surrénal (Langlois).
A, grandeur naturelle; B, tracé réduit de moitié.

musculaires de la tunique artérielle, elle disparaît progressivement et peu à peu les oscillations du pouls retrouvent leur caractère normal. La courbe ci-jointe rend compte du phénomène; en ordonnée sont marqués les degrés des oscillations du Pachon, en abscisse la pression artérielle mesurée en centimètres de mercure].

protéines ; mais suivant les observations de Herter et Richards, la glycosurie ne survient pas si le glycogène du foie a disparu par les effets combinés du jeûne et d'une injection de phlorizine. Pollak établit cependant, que chez le lapin dont le foie a été débarrassé de glycogène par le jeûne et l'administration de strychnine, l'adrénaline peut, en plus de la production de glycosurie, provoquer la formation de réserves de glycogène.

L'effet de la glycosurie adrénalinique semble dû en partie à une action sur les extrémités nerveuses du foie, en partie à un effet sur le pancréas, car Herter et Wakemann ont trouvé que l'application directe de l'auto-coïde sur le pancréas provoque la glycosurie. Nous reviendrons sur ce point quand nous étudierons l'influence des capsules surrénales sur les autres organes ainsi que leurs relations avec la sécrétion interne du pancréas.

Plusieurs observateurs ont trouvé que l'administration de l'adrénaline provoque aussi l'augmentation du métabolisme des graisses et des protéines.

On peut faire ingérer des doses considérables d'extrait sans produire un résultat physiologique immédiat analogue à celui que provoque l'injection intraveineuse. Cela est probablement dû au fait que la substance active, bien que non détruite par le suc gastrique, n'est absorbée que lentement et est détruite dans les tissus immédiatement après. Il est clair que cette destruction se produit immédiatement, puisque même lorsque de grosses doses sont injectées dans une veine, les effets disparaissent en quelques minutes. On ne sait où la destruction s'effectue bien qu'on ait pensé qu'elle puisse se faire dans les tissus en général, spécialement dans les muscles et le foie. Oliver et moi-même avons trouvé que l'adrénaline n'est pas détruite par le contact prolongé avec le sang, et elle n'est pas éliminée par l'urine. Meltzer trouve qu'elle est détruite par le liquide cérébro-spinal. Puisqu'on a montré (W. Cramer) que l'auto-coïde est rapidement inactivé *in vitro* par de la formaldehyde diluée, il est probable que l'inactivation *in vivo* est produite par cette substance qu'on croit être l'un des produits intermédiaires du métabolisme protéique.

CHAPITRE X

LES CAPSULES SURRÉNALES (*Suite*)

Preuves du passage de l'adrénaline dans le sang

Il est peu probable que le passage de l'adrénaline dans le sang se fasse toujours à dose suffisante pour élever d'une façon appréciable le tonus des vaisseaux sanguins. Oliver et moi-même avons montré que même dans le sang de la veine surrénale, il n'y a pas assez d'autacoïde pour élever la pression sanguine, même lorsqu'on en injecte quelques centimètres cubes dans une veine. Mais on peut employer des tests physiologiques plus délicats, c'est à dire la dilatation de la pupille de l'œil énucléé de la grenouille ou l'injection des extraits de sang de mammifères desséchés et déprotéïnés dans les vaisseaux de la grenouille, pour obtenir la preuve chez certains animaux que l'adrénaline est présente non seulement dans le sang de la veine surrénale, mais à un moindre degré dans le sang de la circulation générale. La dose est cependant très petite à l'état normal même dans la veine surrénale, pas plus d'un millionième suivant Hoskins, MacClure et O'Connor, tandis que Fraenkel l'estime encore beaucoup plus faible.

Ceci montre que le passage dans le sang se fait en général lentement et varie probablement suivant les moments.

Puisque nous savons que sous l'influence d'une dose très faible d'adrénaline la pression sanguine peut s'abaisser, au lieu de s'élever, nous ne pouvons assurer que le tonus normal du système vasculaire dépende de la présence d'adrénaline dans le sang. Cependant le maintien du tonus vasculaire chez quelques animaux est assuré de cette façon, comme le montre l'expérience de la compression de la veine surrénale. Cette compression est suivie en effet d'une chute graduelle de la pression artérielle, qui se rétablit rapidement quand on la supprime et même ensuite peut dépasser le niveau primitif.

La compression temporaire de l'aorte abdominale produit des effets un peu analogues.

Il est possible que le rétablissement partiel du tonus des vaisseaux périphériques qui survient après section de leurs nerfs puisse être dû à une augmentation compensatrice de l'adrénaline dans le sang, et peut-être aussi à une surproduction de l'autacoïde hypertenseur du lobe postérieur de la pituitaire. Le fait qu'après section de ses filets nerveux le tissu musculaire lisse devient plus sensible à l'influence de l'adrénaline doit être pris en considération pour résoudre le problème.

Trendelenburg a dosé l'adrénaline dans le sang de la veine surrénale d'un chat et a trouvé qu'en moyenne 0,003 milligr. de cette substance sortent des deux organes par minute. Il en conclut qu'il s'en forme environ 5 milligr. par kilo de poids du corps en vingt-quatre heures.

Après une saignée assez abondante pour amener une chute considérable de la pression artérielle, la dose d'adrénaline qui passe par minute n'est pas augmentée; G. N. Stewart montre que le massage des surrénales produit une augmentation de la quantité d'adrénaline dans le sang; quand le massage est léger, il provoque un effet dépresseur; quand il est vigoureux, un effet hypertenseur; mais suivant Hoskins et McClure, il n'y a jamais d'effet si hypertenseur qu'avec les « doses thérapeutiques ordinaires ».

Hoskins et Rowley trouvent que l'administration d'adrénaline n'augmente pas l'excitabilité des nerfs vaso-moteurs à la faradisation, mais tend plutôt à la diminuer.

En ce qui concerne la dose d'adrénaline nécessaire pour produire un effet physiologique sur les muscles lisses, on peut mentionner que Cannon a obtenu des effets d'inhibition sur un fragment de muscle d'intestin avec une solution contenant 1/20 millionième d'adrénaline et Janeway et Park ont fait la même observation sur un fragment d'artère coronaire de mouton avec une solution au 1/50 millionième.

Influence des nerfs sur la Sécrétion

Biedl a démontré que l'excitation des nerfs splanchniques provoque une augmentation de la circulation sanguine dans la glande. Le résultat est encore plus net quand ces nerfs ont été sectionnés et ont dégénéré pendant deux ou trois jours de sorte que les dilatateurs agissent seuls. Tscherboksaroff confirmant une observation de Dreyer a trouvé que pendant l'excitation du splanchnique chez un chien le sang de la capsule surrénale qui sort par la veine produit une plus grande élévation de pression sanguine chez un autre chien que le sang provenant de la même veine surrénale dans des circonstances normales; il en conclut que de l'adrénaline passe dans le sang qui a traversé la glande sous l'influence

des excitations transmises par ce nerf. Il a pu extraire aussi de la capsule surrénale une dose plus forte d'adrénaline à la suite de cette excitation.

Elliott et Tuckett ont pu épuiser d'adrénaline des capsules surrénales en excitant leurs nerfs.

Les expériences d'Asher démontrent d'une façon très satisfaisante

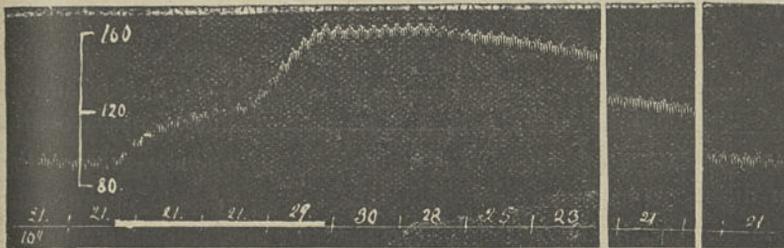


Fig. 46. — Effet de l'excitation des nerfs splanchniques sur la pression sanguine. La première élévation de pression artérielle est causée par la vaso-constriction des vaisseaux de l'aire splanchnique, la seconde par le passage de l'adrénaline dans le sang. Les chiffres placés en abscisse fixent le nombre des battements du pouls en dix secondes.

l'existence d'une sécrétion par excitation nerveuse. Cet auteur a trouvé qu'après ablation de l'estomac, des intestins et de tous les autres organes abdominaux, en vue d'éliminer l'effet direct qui se produirait sur leurs

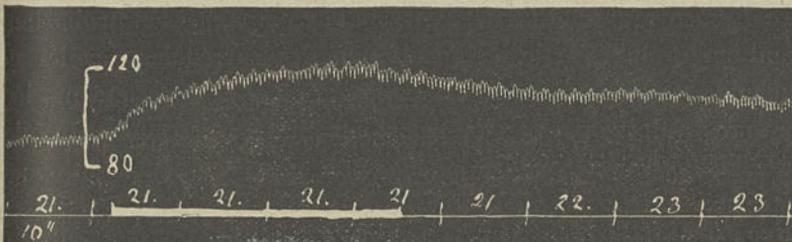


Fig. 47. — Le même que celui de la figure 46, mais après l'ablation des capsules surrénales ; on voit que l'élévation de la pression sanguine n'est maintenant causée que par l'effet direct de l'excitation de l'aire splanchnique (v. Anrep.)

vaisseaux sanguins, l'excitation des nerfs splanchniques provoque quand même une élévation marquée de la pression sanguine qui ne se produit pas si les vaisseaux sanguins de la capsule surrénale sont ligaturés.

Stewart, J. Rogoff et Gibson ont constaté que l'excitation des splanchniques produit de la dilatation pupillaire, après extirpation du ganglion cervical supérieur. Le phénomène est supprimé si on met un lien sur la veine surrénale et réapparaît après l'enlèvement de la ligature. Ils ont vu que l'injection d'adrénaline dans la veine rénale gauche produit la dilatation pupillaire en un temps à peu près égal à celui nécessité dans

l'expérience précédente. L'excitation des splanchniques déterminerait donc bien une libération d'adrénaline et son passage dans le sang (*Journ. of Pharm.* 1916, p. 205. *The liberation of epinephrine from the adrenaline glands by stimulation of the splanchnic and by massage*, mai 1916, 405).

La section des splanchniques au contraire diminue la dose d'adrénaline déversée dans le sang. D'après Elliott, c'est seulement la sécrétion réflexe qui est influencée ; il existe en outre une sécrétion automatique qui se produit d'une façon continue. D'après Pende, la section des splanchniques entraîne définitivement l'atrophie de la moelle surrénale. Von Anrep a remarqué que l'excitation des splanchniques produit une double élévation de la pression sanguine. Il attribue la première à l'excitation directe des vaso-moteurs, la seconde au passage de l'adrénaline dans le sang. Cette seconde phase n'apparaît pas, si les surrénales ont été enlevées (fig. 46-47). Chez le chat, Cannon a constaté que la dilatation des pupilles et le hérissément des poils qui accompagnent une crainte soudaine ou un état général d'excitation s'accompagnent aussi d'une augmentation d'adrénaline dans les veines surrénales, et il a attiré l'attention sur le fait que beaucoup de phénomènes qui caractérisent un état de violente émotion (à la fois chez l'homme et l'animal) sont analogues à ceux produits par un excès d'autacoïde surrénal dans le sang (1).

On suppose que l'hyperglycémie et la glycosurie qui résultent de la piqûre glycosurique de Ch. Bernard, sont accompagnées et probablement relèvent en grande partie de l'excitation des surrénales par les nerfs splanchniques qui provoquent un excès d'adrénaline dans le sang, lequel à son tour produit un excès de transformation du glycogène du foie en glucose. Nous étudierons ce phénomène plus complètement dans le chapitre suivant.

Dale a suggéré que certains alcaloïdes (par exemple la nicotine et la pilocarpine) exercent leur action sur de muscles lisses, non pas directement mais en incitant les surrénales à une plus grande activité.

Elliott a montré que cela doit être vrai aussi pour la morphine, le chloroforme et l'éther, l'effet semble se produire par l'intermédiaire des nerfs splanchniques (2).

1. [Ces expériences de Cannon ont été battues en brèche par celles de Stewart et Rogoff; ils ont constaté que les animaux dont les glandes surrénales sont entièrement libérées de l'influence du système nerveux réagissent comme des animaux normaux à l'égard des émotions vives. L'adrénaline semble donc n'avoir que peu d'influence dans les états émotionnels ordinaires. Voir aussi la note suivante.]

2. [Des expériences récentes de Gley et Quinquaud sur le rôle des nerfs splanchniques dans la sécrétion des capsules surrénales tendent à infirmer toute une série d'expériences ou d'hypothèses particulièrement celles émises par Elliott, von Anrep, Cannon. Ces auteurs ont constaté en effet que l'excitation du splanchnique a chez le chien, le chat et le lapin le

Rapport des capsules surrénales avec les autres glandes endocrines et les glandes à sécrétion interne

Ott et Scott ont affirmé que différents extraits d'organes, c'est à dire le corps thyroïde, les parathyroïdes, le thymus, le pancréas, les testicules et les ovaires produisent une augmentation de la sécrétion d'adrénaline dans le sang. La variété des extraits employés ne permet pas cependant d'en tirer des indications sur leur spécificité. D'autre part, la sécrétion de la moelle surrénale a une influence sur beaucoup d'organes et glandes, y compris la plupart des glandes à sécrétion interne, ce qui est dû probablement à ce que l'adrénaline agit sur les extrémités nerveuses du sympathique dans tout le corps.

Avec les glandes sexuelles. — On peut considérer comme bien

même effet après qu'avant la ligature des veines efférentes des capsules surrénales. Il ne semble donc pas que l'action du nerf se produise par l'intermédiaire d'une action humorale (sécrétion d'adrénaline). De plus il résulte de leurs expériences que si l'excitation du splanchnique ne détermine plus son effet vaso-constricteur habituel lorsqu'on a enlevé les glandes surrénales chez le chien, le fait est dû à ce qu'au cours de ces opérations on tireille des plans nerveux délicats. Si, en effet, on pratique l'épinéphrectomie chez le chien sans toucher au splanchnique, on obtient pour certaines excitations du nerf le même résultat vaso-constricteur qu'auparavant (C. R. Ac. Sciences, 30 juin 1913 et 10 janvier 1916).

Dans un mémoire récent sur la fonction des surrénales Gley et Quinquaud (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, juillet 1918) vont jusqu'à se demander si l'adrénaline ne peut être considérée comme un simple produit d'excrétion sans valeur physiologique réelle.

Ils se basent sur les faits suivants : 1° La pression se maintient à un niveau normal après ablation des surrénales ou après ligature des veines surrénales, c'est à dire sans le concours de l'adrénaline.

2° L'adrénaline dont on peut constater la présence en quantité notable dans le sang de la veine cave inférieure au dessus de l'embouchure des veines surrénales, après excitation d'un nerf splanchnique, ne se retrouve pas dans le segment supérieur de la veine cave, ni dans le cœur ou ne s'y retrouve qu'en quantité insignifiante.

Les auteurs se refusent donc à admettre la possibilité d'une adrénalinémie physiologique mais ils seraient assez portés à croire à la possibilité, dans des conditions pathologiques, d'une hypersécrétion d'adrénaline suffisante pour que ce produit arrive avec le sang au contact des terminaisons sympathiques sur lesquelles elle exerce une action élective.

Dans une série de mémoires récents, Stewart et Rogoff (*The action of drugs upon the output of epinephrin from the adrenals, J. of Pharm. and Exp. Therap.* mai 1919, n° 2, p. 95) critiquent les conclusions et les expériences de Gley et de ses collaborateurs ; ils font remarquer en particulier qu'ils ont tenu compte seulement du taux de l'adrénaline contenue dans une quantité donnée de sang et pas du tout des variations du débit total du sang venu des surrénales dans un temps donné. Or ces variations sont importantes et bien des résultats expérimentaux ont été viciés par cette faute de technique. Ils démontrent ensuite ce fait très intéressant que la strychnine élève très notablement la sécrétion d'adrénaline, même à doses médicamenteuses. Cette hypersécrétion d'adrénaline peut atteindre jusqu'à dix fois le volume initial ; il s'agit là d'une action nerveuse et non d'action directe sur les glandes.

Ces expériences très intéressantes montrent que la question du rôle de l'adrénaline à l'état normal et pathologique est loin d'être résolue. En tous cas ces discussions ne doivent pas faire oublier aux cliniciens les résultats remarquables que l'on peut obtenir par un emploi judicieux de l'adrénaline dans certains états pathologiques, particulièrement dans les syndromes d'insuffisance surrénale, aigus ou chroniques. (Voir Sergent : *Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale*.)

établies les relations directes entre le développement des glandes sexuelles et celui des capsules surrénales, bien que la nature de ces relations, qu'elles se fassent par le système nerveux ou par des agents chimiques ne soit pas connue d'une façon précise. Ces rapports semblent exister davantage avec l'écorce qu'avec la moelle des surrénales. Alors que l'hypertrophie corticale survient à la suite de la castration, différents observateurs ont trouvé qu'elle s'associe également à la précocité sexuelle. De plus, dans les conditions morbides qui résultent de l'hypoplasie des surrénales on a noté des modifications des testicules, spécialement de leurs cellules interstitielles.

Elliott et Tuckett n'admettent aucune relation spéciale entre les surrénales et les glandes sexuelles. Ils associent l'écorce plus particulièrement au développement du système musculaire. Ils constatent également que plus l'animal occupe une place inférieure dans la série des vertébrés ou du moins des mammifères, plus grand est le développement relatif de l'écorce surrénale.

Avec les glandes à sécrétion externe. — Langley a constaté que les injections d'extrait surrénal (chez le chat) produisent une sécrétion active de toutes les glandes salivaires et muqueuses de la bouche, du gosier et de la trachée. La sécrétion n'est pas interrompue par de petites doses d'atropine et elle est analogue à celle produite par l'excitation du sympathique. Les glandes lacrymales secrètent aussi d'une façon intense; on dit qu'il en est de même des glandes gastriques.

Avec le foie. — La sécrétion de la bile est augmentée par l'adrénaline, mais l'action la plus remarquable est sur la fonction glycogénique, car l'autacoïde de la moelle surrénale, même à petites doses, produit une transformation rapide du glycogène du foie en sucre. Celui-ci passe dans le sang, et finalement dans l'urine. L'effet est le même que celui produit par la piqûre de Cl. Bernard de la moelle allongée et par l'excitation des nerfs sympathiques. Nous rappelons qu'après section des splanchniques Cl. Bernard trouva que la piqûre de la moelle allongée n'entraîne plus de glycosurie. Les effets produits sur le foie sont dus probablement dans une large mesure, sinon entièrement à un réflexe ou à quelque autre excitation des cellules de ce centre nerveux. Ceci donne naissance à des excitations nerveuses qui circulent le long des fibres sympathiques jusqu'aux glandes surrénales et provoquent ainsi le passage d'un excès d'adrénaline dans le sang, ce qui de nouveau excite l'appareil terminal des nerfs sympathiques des cellules du foie.

Kahn a remarqué que, si on enlève une surrénale, la moelle de celle qui reste présente des phénomènes de suractivité, et elle emmagasine

beaucoup moins d'adrénaline qu'à l'état normal. Il établit que chez le cobaye le sang peut contenir un excès d'adrénaline, après la piqûre glycosurique. A. Mayer a trouvé que la piqûre de Cl. Bernard n'a plus d'effet après ablation des surrénales. MacLeod et Pearce font observer que l'adrénaline produit de l'hyperglycémie même après division du plexus hépatique (ce qui n'est pas le cas de l'hyperglycémie produite par stimulation des splanchniques) et qu'il n'est possible de produire de l'hyperglycémie par excitation des nerfs du foie que si les surrénales sont intactes.

L'adrénaline est donc en quelque sorte nécessaire à l'activité de ces nerfs, probablement en les rendant plus sensibles. Il est établi que l'effet de l'adrénaline sur le glycogène du foie peut être annulé par l'atropine (Doyon et Gautier). L'ergotoxine contrebalance également cette action de l'adrénaline.

Ainsi que nous l'avons déjà noté, si le foie est libéré de son glycogène, l'injection d'adrénaline ne produira pas seulement de l'hyperglycémie et de la glycosurie comme précédemment, mais peut, même chez les animaux soumis au jeûne, provoquer un emmagasinement de glycogène. Ceci est dû au fait que le métabolisme des protéines est augmenté sous l'influence de l'adrénaline; les protéines dans ce cas deviennent la source des hydrates de carbone qui se forment (Noël Paton). D'autre part D. Schwartz a trouvé que le glycogène du foie disparaît chez les rats auxquels on enlève les surrénales, bien qu'il puisse se reconstituer par une nourriture abondante en glucose et en sucre de canne (mais non en lévulose et en amidon). Si le foie est débarrassé de son glycogène par la phlorizine, l'administration d'adrénaline n'augmente pas la glycosurie (A. I. Ringer).

Avec le pancréas. — Pemberton et Sweet ont montré que l'ablation des surrénales provoque un flot de suc pancréatique qui est arrêté par l'injection d'adrénaline, bien que, dans les conditions normales, cette sécrétion ne semble pas modifiée par l'injection intraveineuse d'adrénaline, du moins à dose modérée. Mais c'est la sécrétion interne qui est principalement modifiée par cette hormone. Herter et Wakeman ont trouvé que le simple badigeonnage du pancréas mis à nu avec une solution d'adrénaline provoque une glycosurie intense comparable à celle produite par l'extirpation de cet organe. La glycosurie et l'hyperglycémie causées par l'extirpation du pancréas sont cependant augmentées par l'adrénaline, ainsi que l'ont observé différents observateurs, de sorte que la totalité de ses effets sur le métabolisme hydro-carboné ne s'exerce pas par l'intermédiaire du pancréas, mais au moins en partie directement par le foie.

Nous avons déjà vu que l'adrénaline a une action directe sur les réserves glycogéniques du foie, mais celui-ci est en même temps influencé par la sécrétion interne du pancréas. Ainsi Zuelzer ne pouvait produire de glycosurie adrénalinique quand il injectait de l'extrait pancréatique en même temps que de l'adrénaline; d'autre part il a établi que la ligature des veines surrénales empêche la glycosurie due à l'extirpation du pancréas. Ces expériences montrent que le métabolisme hydrocarboné est en quelque sorte réglé par l'interaction des surrénales et du pancréas sur les cellules du foie. Graham Lusk, cependant, en étudiant le quotient respiratoire chez un chien nourri avec du glucose auquel on administre de l'adrénaline, arrive à cette conclusion que cet autacoïde n'agit pas sur le métabolisme hydro-carboné en inhibitant d'une façon spécifique la sécrétion interne du pancréas, mais que ces effets sont liés à son action vaso-constrictive. Nous discuterons à nouveau ce sujet quand nous étudierons la sécrétion interne du pancréas.

Avec le corps thyroïde et la glande pituitaire. — Les relations mutuelles du corps thyroïde et des surrénales ont déjà été discutées à propos de la première de ces glandes (1). Herring (2) a montré chez le rat que le corps thyroïde a une influence directe sur la dose d'adrénaline contenue dans la moelle des surrénales: elle diminue après thyroïdectomie et augmente par ingestion de corps thyroïde. Il a confirmé les observations de Hoskins qui avait écrit que l'ingestion de corps thyroïde provoque l'hypertrophie de ces organes. Nous considérerons celles de la pituitaire et des surrénales quand nous nous occuperons des fonctions de la pituitaire.

Un exposé concis (avec bibliographie) de la structure et des fonctions des surrénales se trouve dans l'ouvrage de Lucien et Parisot, *Glandes surrénales et organes chromaffines*, 1913.

[1. Gley et Quinquand, expérimentant sur des chiens, ont constaté que les doses faibles d'extrait thyroïdien n'augmentent pas la quantité d'adrénaline du sang surrénal. A doses fortes (0, gr. 05, et 0,10 cgr. d'extrait sec par kgr. d'animal) la sécrétion augmente, mais de telles doses ne seraient pas physiologiques d'après eux, car elles correspondent à 4 et 8 grammes de tissu frais. D'ailleurs les extraits d'autres organes, de foie par exemple, donnent des phénomènes identiques. Ces faits ne sont pas en faveur des idées d'Eppinger. Falta et Rudinger sur l'influence excitante du corps thyroïde à l'égard des capsules surrénales (*Action de l'extrait thyroïdien sur la sécrétion surrénale*. C. R. Ac. Sc., 30 juin 1913, p. 2013).]

2. Herring. (Voir p. 56).

CHAPIRE XI

LE CORPS PITUITAIRE (HYPOPHYSE CÉRÉBRALE)

La glande endocrine qui doit maintenant nous occuper est le corps pituitaire. L'étude de cet organe n'est venue en faveur que dans ces toutes dernières années. Bien qu'on pensât qu'elle avait de vagues relations avec les phénomènes de croissance et qu'on eût montré (1887) qu'elle avait des rapports avec certains troubles du développement du corps et surtout du squelette, ce n'est pas avant 1895 qu'on la soupçonne vraiment d'avoir des fonctions actives. Pour la plupart des auteurs elle apparaissait comme une formation rudimentaire ayant quelque intérêt morphologique mais ne présentant que peu ou pas d'importance physiologique. Au contraire on reconnaît maintenant que l'on peut extraire d'une partie de la glande des principes autacoïdes, qui exercent une influence active sur quelques-uns des organes les plus essentiels. Il semble, en outre, probable qu'elle fournit au sang certains éléments qui servent de régulateurs chimiques de la nutrition et de la croissance.

Enfin la majorité des auteurs qui ont étudié ses fonctions pensent que cette glande est essentielle pour la vie. Comme pour la plupart des autres glandes endocrines, on la trouve en règle générale dans toutes les séries de vertébrés; les quelques exceptions à cette règle peuvent n'être qu'apparentes.

Structure du corps pituitaire

Le corps pituitaire est chez l'homme un petit organe à peu près de la grosseur d'une noisette dépourvue de sa coquille, il pèse un peu plus d'un demi-gramme. Il repose à la base du cerveau dans la selle turcique de l'os sphénoïde. Il est relié au plancher du troisième ventricule par un pédoncule court et creux en forme d'entonnoir, *l'infundibulum*. Ce pédoncule est composé de tissu nerveux et se prolonge à l'intérieur de

la partie de la glande connue sous le nom de portion nerveuse — *pars nervosa* — qui, examinée par les méthodes appropriée, se trouve être principalement composée de fibres et de cellules névrogliales (Herring). Chez quelques animaux, la cavité de l'infundibulum, avec son revêtement épendymaire, se prolonge, sous forme d'un canal borgne, assez loin dans la partie nerveuse, mais chez l'homme ce canal s'est oblitéré, bien qu'il existe encore chez le jeune embryon.



Fig. 48. — Section médiane et sagittale du corps pituitaire d'un singe adulte (demi-schématique) (Herring).

a., chiasma optique ; *b.*, 3^e ventricule (infundibulum) ; *c.*, *d.*, prolongement de la partie antérieure autour du collet de la pituitaire (*pars tuberalis*) ; *e.*, partie antérieure ou glandulaire ; *f.*, fissure intra-glandulaire ; *g.*, partie intermédiaire ; *h.*, partie nerveuse.

En avant de cette partie nerveuse et l'entourant partiellement se trouve une masse de cellules épithéliales d'apparence granuleuse. Elle constitue la partie antérieure ou glandulaire. Elle est richement vascularisée. Dans le milieu de l'organe, la partie antérieure est séparée de la partie nerveuse par une fente revêtue de cellules épithéliales de forme colonnaire, cubiques ou aplaties, et qui est en outre remplie d'un liquide glaireux. Chez l'homme adulte elle est généralement oblitérée, ou divisée

en kystes séparés contenant une matière d'apparence colloïde. Cette fente est tout ce qui reste de la structure tubulaire originale de la partie glandulaire ; chez le jeune embryon, elle était formée par une excroissance en forme de poche de l'ectoderme buccal (poche de Rathke) qui, communiquant au début avec la bouche, s'est ensuite oblitérée. Des traces de ses rapports originels avec l'ectoderme buccal peuvent persister dans des cas exceptionnels même chez l'adulte, sous forme de ce que l'on a appelé l'*Hypophyse pharyngée*. Un autre vestige est constitué par une formation (la *parahypophyse*) que l'on rencontre dans la partie de la dure-mère qui recouvre la selle turcique. On a aussi décrit d'autres petits corps accessoires qui ont une structure analogue à celle du lobe antérieur. Il est possible qu'ils puissent subir une hypertrophie après extirpation de la glande principale et la suppléer partiellement dans sa fonction.

Mais la partie nerveuse ne vient pas en réalité au contact de la fente intraglandulaire. Elle en est séparée par une couche de tissu épithélial d'épaisseur variable qui, dérivée aussi originellement de l'épithélium de la poche de Rathke, diffère à certains égards de la partie antérieure ; ses cellules sont moins granuleuses et ses vaisseaux sanguins sont moins nombreux. Cette portion de la glande est connue sous le nom de partie intermédiaire, puisqu'elle s'étend entre la partie antérieure et la partie nerveuse. De la première, elle est séparée par la fissure plus haut décrite, quant à la partie nerveuse, il n'y a pas toujours pour l'en séparer de limites nettement définies. A vrai dire, les cellules de la partie intermédiaire peuvent se prolonger à quelque distance dans la partie nerveuse, et de ce fait revêtent une signification fonctionnelle importante sur laquelle nous reviendrons plus loin, quand nous discuterons leur mode de sécrétion. Il n'est pas difficile de partager la glande en son milieu en suivant la fente intraglandulaire qui sépare ainsi la partie antérieure, la plus grosse, des deux parties nerveuses et intermédiaires confondues. Cette division pratiquée, on donne le nom de *lobe postérieur* à la partie nerveuse augmentée de la partie intermédiaire, la partie antérieure étant par opposition dénommée *lobe antérieur*.

Partie antérieure ou glandulaire. — Comme je l'ai déjà mentionné, elle est formée de masses trabéculaires de cellules d'aspect épithélial entre lesquelles se trouvent des capillaires sanguins sinusiformes qui affectent avec elles des relations étroites ; ces cellules sont quelquefois tout à fait au contact des espaces sanguins. Ces vaisseaux sont si abondants qu'une photographie d'une coupe de cette région de l'hypophyse injectée a une teinte noirâtre (fig. 50). Ainsi le contraste avec la partie

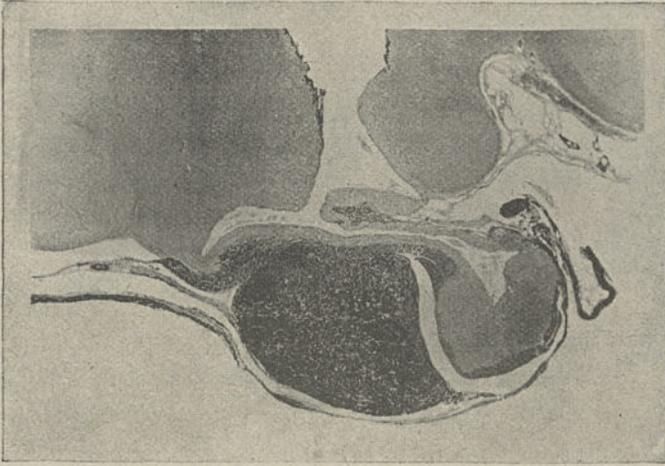


Fig. 49. — Section médiane sagittale du corps pituitaire d'un chat adulte; fotogr. (Herring). La fissure intraglandulaire a été accidentellement ouverte dans la section. Remarquez chez le chat le prolongement de l'infundibulum au milieu de la partie nerveuse.

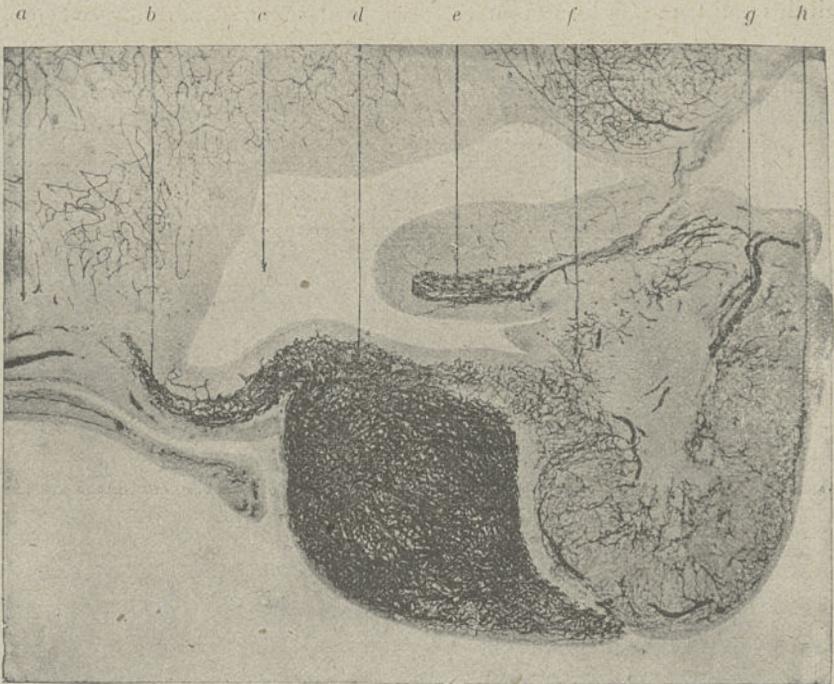


Fig. 50. — Section médiane sagittale de la pituitaire d'un chat adulte; vaisseaux sanguins injectés. Photogr. (Herring.)

a, chiasma optique; *b*, appendice antérieur de la partie glandulaire (pars tuberalis); *c*, 3^e ventricule; *d*, partie antérieure; *e*, prolongement de la partie intermédiaire autour du collet de la glande; *f*, partie intermédiaire; *g*, gros vaisseaux sanguins pénétrant la partie nerveuse; *h*, limite postérieure de la glande.

intermédiaire et la partie nerveuse est très marquée. La partie antérieure est irriguée par environ 18 à 20 petites artérioles qui, du cercle de Willis, convergent vers l'infundibulum et le long du pédoncule (Dandy et Goetsch). Elles s'ouvrent dans les canaux sinusiformes qui, dans cette partie de la glande, tiennent la place de capillaires ; le sang en sort par des veules correspondantes (fig. 51). Cette partie antérieure de la pituitaire constitue un des organes les plus vascularisés du corps.

Les cellules de la partie antérieure apparaissent sous deux aspects :

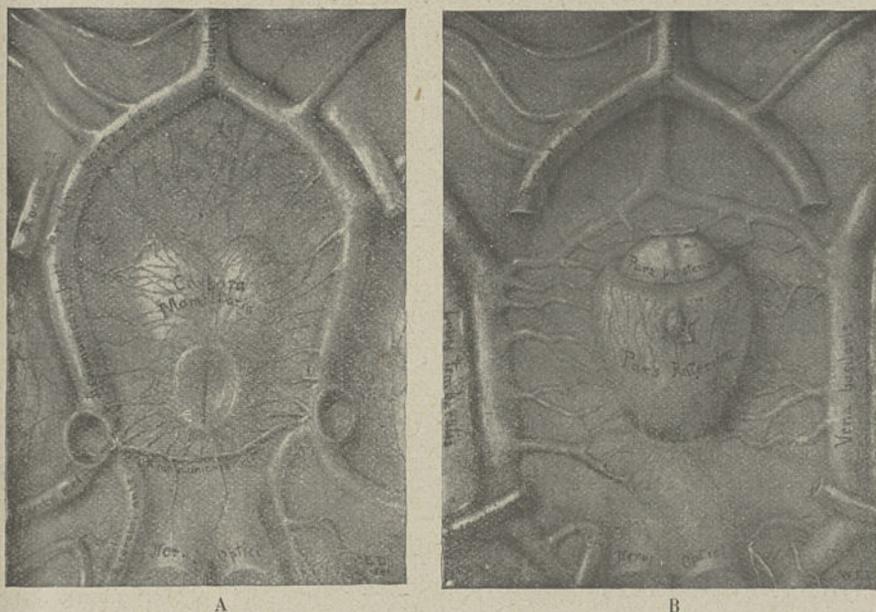


Fig. 51. — Circulation du corps pituitaire (Dandy et Goetsch.) A. Circulation artérielle vue par la face ventrale : un grand nombre de petites artères semblent converger du cercle de Willis vers le collet de la glande, qui avait lui-même été enlevé. B. Circulation veineuse. On voit les veines principales, venant du corps pituitaire, gagner le cercle veineux qui, dans l'ensemble, correspond au cercle artériel de Willis. Les deux figures sont légèrement agrandies.

l'un dans lequel la cellule est claire, non colorable (chromaphobe) ; l'autre où elle est granuleuse et colorable (chromaphile) ; les cellules granuleuses se subdivisent à leur tour en cellules oxyphiles et en cellules basiphiles, c'est à dire en cellules se colorant respectivement avec des couleurs acides ou basiques ; les cellules oxyphiles sont normalement de beaucoup les plus nombreuses. On a écrit que ces trois types de cellules représentent des stades différents de l'évolution d'une même cellule ; il est probable que cela n'est exact que pour les cellules chromaphobes et pour les cellules granuleuses oxyphiles. Ces dernières sont très distinctes (fig. 52 et 53 a et fig. 54). Elles peuvent quelquefois être disposées autour des

sinus sanguins comme les cellules d'une glande sécrétante ordinaire autour de la lumière de l'alvéole. Chez quelques animaux, toutes les cellules sont placées comme celles d'un épithélium cylindrique autour des sinus sanguins; cette disposition est particulièrement frappante chez les Elasmobranches, comme la raie.

Chez la tortue les cellules cylindriques entourent étroitement des vésicules contenant une substance colloïde. Les cellules basiphiles se trouvent, quand elles existent, surtout à la périphérie des masses trabéculaires. Dans la grosseur on voit un nombre inaccoutumé de grandes cellules oxyphiles finement granuleuses (Erdheim et Stumm); ces cellules avaient été désignées sous le nom de *cellules de grosseur*. Les cellules oxyphiles sont aussi anormalement abondantes dans la glande hypertrophiée des acromégaliques, où elles forment des masses adénomateuses. La plupart de ces cellules contiennent aussi de nombreuses et fines granulations graisseuses.

Il existe une petite quantité de tissu conjonctif réticulaire entre les cellules. On a trouvé quelques nerfs venant de la partie nerveuse dans la partie antérieure.

Dans certaines circonstances, chez l'homme et chez les mammifères, particulièrement dans les cas d'absence ou d'insuffisance du corps thyroïde, un produit de sécrétion des cellules du lobe antérieur, produit d'apparence colloïde, semble s'accumuler entre les cellules. Celles-ci dans quelques zones se disposent autour de ces amas colloïdes et forment des vésicules qui ne sont pas très différentes en aspect de celles de la glande thyroïde. Cette disposition peut s'observer même à l'état normal dans la partie antérieure (fig. 55), bien qu'elle apparaisse de façon plus caractéristique dans la partie intermédiaire (fig. 53, *c*; fig. 56 et 57).

Partie intermédiaire. — Comme je l'ai déjà dit, la partie intermédiaire, quoique bien pourvue de vaisseaux sanguins, est beaucoup moins vasculaire que la partie antérieure. Au pourtour de la fissure intraglandulaire, les deux parties se pénètrent l'une l'autre sans ligne de démarcation nette, bien qu'il soit possible de les distinguer par les caractères de leurs cellules. Derrière la fissure intra-glandulaire, la partie intermédiaire forme une couche bien marquée de profondeur variable (fig. 53-57), elle s'étend aussi en une couche mince au dessus de la surface de la partie nerveuse ainsi que le collet de la glande qui réunit la partie nerveuse avec l'infundibulum. Les cellules de la partie intermédiaire n'ont pas les grosses granulations oxyphiles qui sont caractéristiques des cellules granuleuses de la partie antérieure, mais contiennent de fines granulations neutrophiles, ne prenant ni les colorants acides ni le

basiques. Elles entourent souvent des vésicules bien limitées, remplies d'une substance colloïde oxyphile; quelquefois ces vésicules sont anormalement grosses et nombreuses spécialement dans le voisinage de la fissure intraglandulaire (fig. 53).

En plus de ces masses colloïdes, quelques-unes des cellules de la partie intermédiaire peuvent se voir souvent à divers stades de leur transformation en corps globulaires hyalins; cette transformation résulte du gonflement du protoplasme et du noyau cellulaire qui peuvent deve-

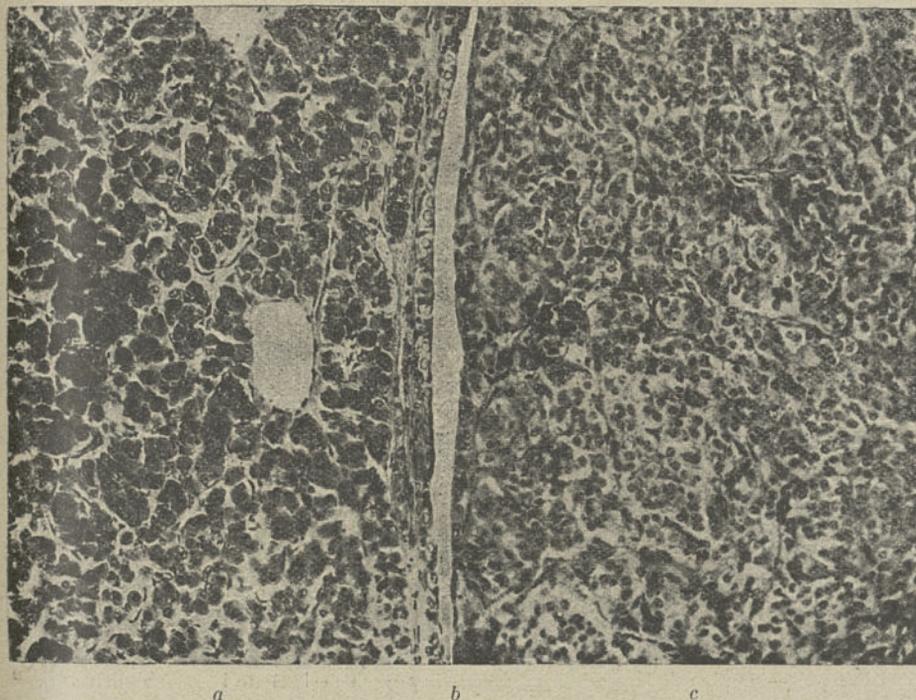


Fig. 52. — Section de la pituitaire du bœuf au niveau de la fente intraglandulaire (*b*), montrant du côté gauche (*a*), partie antérieure richement vascularisée et du côté droit (*c*), partie intermédiaire. Grossie 200 diamètres. Photographie.

nir indistincts ou même disparaître. Quelques-uns des corps globuleux ainsi produits sont de caractères granuleux plutôt qu'hyalins. Dans les deux cas les cellules finissent par se rompre, mettant en liberté leur substance hyaline ou granuleuse. Comme nous l'avons déjà mentionné, la partie intermédiaire n'est pas partout nettement distincte de la partie nerveuse, car des cordons de cellules de la partie intermédiaire peuvent, sur une étendue variable, pénétrer entre les fibres de la partie nerveuse.

Les corps globuleux hyalins ou granuleux, dérivés de ces cellules

pénètrent aussi dans la partie nerveuse et se trouvent entre ses fibres. On peut en fait les suivre jusqu'au prolongement du troisième ventricule dans le pédoncule de la glande. Ce fait a été mis en évidence par Herring qui en conclut que les substances hyalines et granuleuses produites par la transformation et la dissociation des cellules de la partie intermé-

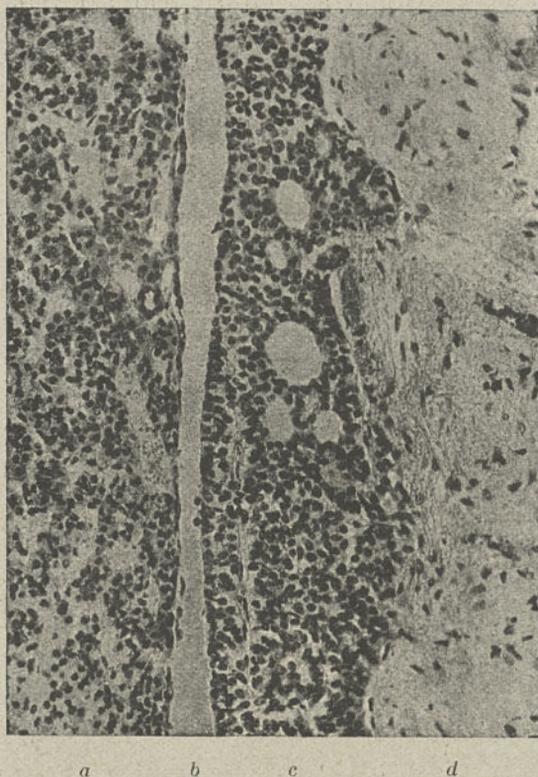


Fig. 53. — Section de la pituitaire du chat au niveau de la fente intraglandulaire (*b*), montrant du côté gauche la partie antérieure (*a*), richement vascularisée et du côté droit de la fissure la partie intermédiaire (*c*), dans laquelle on voit quelques vésicules et qui se confond avec la partie nerveuse (*d*). Grossie 200 diamètres. Photographie. Les figures 53-55-57 sont prises sur des coupes préparées pour moi par le Dr Kojima.

diaire constituent la sécrétion de cette portion de la pituitaire et que cette sécrétion passe dans le liquide céphalo-rachidien.

Les conclusions de Herring ont été confirmées par la démonstration que Cushing et Goetsch ont faite de la présence du principe actif du lobe postérieur de la pituitaire dans le liquide céphalo-rachidien, bien que Carlson ait constaté leurs résultats. Mais depuis que Cow a démontré que l'administration intraveineuse d'extrait duodénal provoque l'apparition des autacoïdes pituitaires dans le liquide céphalo-rachidien, il est évident que ces autacoïdes doivent normale-

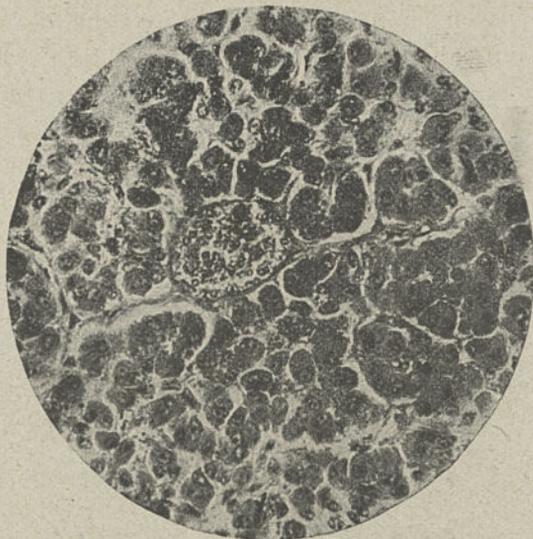


Fig. 54. — Portion de la partie antérieure de la pituitaire du bœuf. Grossie 300 diamètres. Photographie. Un gros vaisseau sanguin apparaît près du milieu du champ: presque toutes les cellules sont oxyphiles.



Fig. 55. — Portion de la partie antérieure d'une pituitaire de chat, montrant les groupes de cellules oxyphiles avec des espaces vasculaires entre les groupes. Quelques vésicules entourées de cellules sont comprises dans la section. Grossie 400 diamètres. Photographie.

ment passer plus ou moins dans ce liquide. Les globules hyalins sont beaucoup plus nombreux à la suite de la thyroïdectomie (Herring).

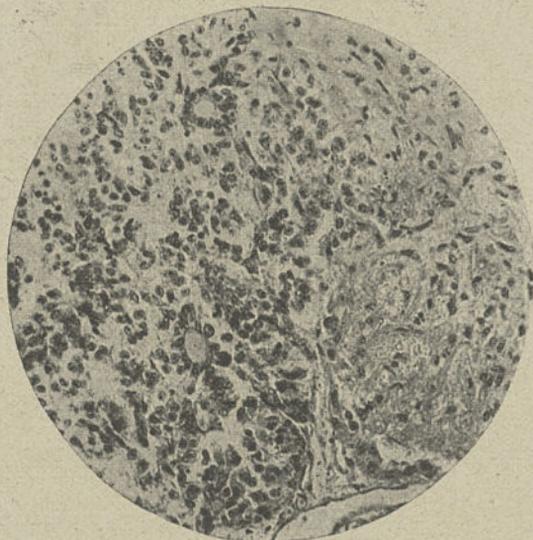


Fig. 56. — Section de la partie intermédiaire de la pituitaire du bœuf au point où elle confine la partie nerveuse. On voit deux vésicules colloïdes au milieu des cellules. Grossie 200 diamètres. Photographie.

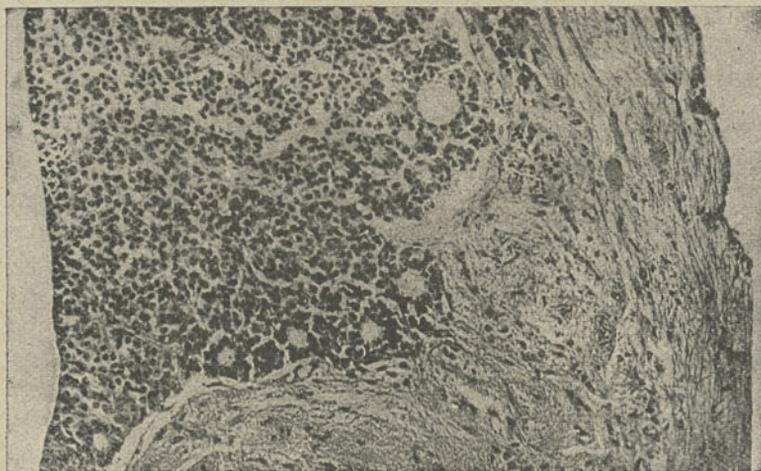


Fig. 57. — Section d'une pituitaire de chat montrant, à gauche, une portion épaissie de la partie intermédiaire, avec quelques vésicules au milieu de ses cellules; à droite, la partie nerveuse avec deux masses hyalines au milieu de ses fibres. Le bord de la partie intermédiaire, à gauche, forme une partie de la limite de la fente intraglandulaire; le bord libre de la partie nerveuse, à droite, est une partie de la limite du prolongement du 3^e ventricule dans la glande. Photographie.

Cushing montre que la même augmentation résulte de l'extirpation du pancréas et qu'elle survient aussi à la suite de la section du pédoncule de l'infundibulum.

Partie nerveuse. — (Connue aussi sous le nom de *neurohypophyse* ou de *corps infundibulaire*).

Cette partie est formée presque entièrement de fibres névrogliales avec des cellules névrogliales disséminées entre elles. Beaucoup de fibres viennent de ces cellules, d'autres des cellules épendymaires de l'infundibulum et de leur prolongement dans la glande. Entre les fibres névrogliales, spécialement dans le voisinage du pédoncule, mais aussi en d'autres



Fig. 58. — Section du lobe postérieur de la pituitaire du chat, comprenant une portion de la cavité centrale qui se continue avec l'infundibulum du 3^e ventricule (Herring).
a, épendyme de la cavité centrale ; *b*, substance colloïde ou hyaline dans la cavité centrale : une partie de celle-ci passe à travers l'épendyme de la partie nerveuse ; *c*, fibres épendymaires ; *d*, masses hyalines ;
e, une masse granuleuse dans la partie nerveuse.

endroits, on voit les masses hyalines et granuleuses auxquelles il a déjà été fait allusion. On les observe tantôt sous forme de cellules tuméfiées, telles qu'il en a été décrit à propos de la partie intermédiaire, tantôt sous forme de masses amorphes ; ces masses peuvent être suivies, comme cela a déjà été signalé, jusqu'à l'infundibulum ou bien on peut les voir passant à travers l'épendyme dans la cavité du ventricule (fig. 58). On ne peut guère douter que l'activité physiologique des extraits de la partie nerveuse soit en relation avec la présence de cette substance, puisque les extraits de la substance nerveuse et névrogliale ordinaire n'ont pas la même action. Quelques auteurs ont décrit des cellules nerveuses dans la partie nerveuse, mais selon Herring on n'en rencontre pas et il n'y a qu'un très petit nombre de fibres nerveuses. La partie nerveuse est la moins vascularisée de la pituitaire, ses vaisseaux sanguins sont relativement peu nombreux.

CHAPITRE XII

LE CORPS PITUITAIRE

(Suite)

Le principe ou les principes actifs de la glande pituitaire

Divers essais ont été tentés pour isoler les principes actifs de cet organe et plus d'un chercheur a réussi à retirer des extraits du lobe postérieur une substance cristallisable qui produit l'excitation des muscles lisses, caractéristique de ces extraits.

Des solutions stérilisées, pures, exemptes de matières protéiques, contenant les principes actifs, se trouvent dans le commerce sous le nom de pituitrine, d'hypophysine, etc... Mais on ne prétend pas qu'elles ne représentent que des substances purement chimiques. Il y a lieu de penser que le lobe postérieur du corps pituitaire produit plus d'un autacoïde actif et qu'en cela il diffère de la substance médullaire de la surrénale (voir p. 134).

D'autre part, on n'a pas pu extraire le principe actif de la partie antérieure. Ceci toutefois ne doit pas faire rejeter l'idée à laquelle nous sommes conduits par des résultats expérimentaux et des observations cliniques, idée suivant laquelle, la partie antérieure produit une ou des substances qui passent dans le sang et exercent des effets importants sur les processus métaboliques dans les différents organes.

Effets des extraits du lobe postérieur

Effets sur le muscle lisse. — Lorsqu'on annonça en 1895 que les extraits de la pituitaire aussi bien que ceux de la surrénale ont une influence remarquable sur le système vasculaire et produisent une grande élévation de la pression sanguine (1) avec vaso-constriction et accrois-

1. [Claude et Porak (*Action cardio-vasculaire des extraits d'hypophyse. Soc. de biol.*, 15 février 1913) écrivent que si le lobe postérieur frais de l'hypophyse, trituré dans l'eau physiologique et filtré détermine de l'hypertension, il n'en est pas de même des produits

sement de la force des battements du cœur (fig. 59), l'attention des

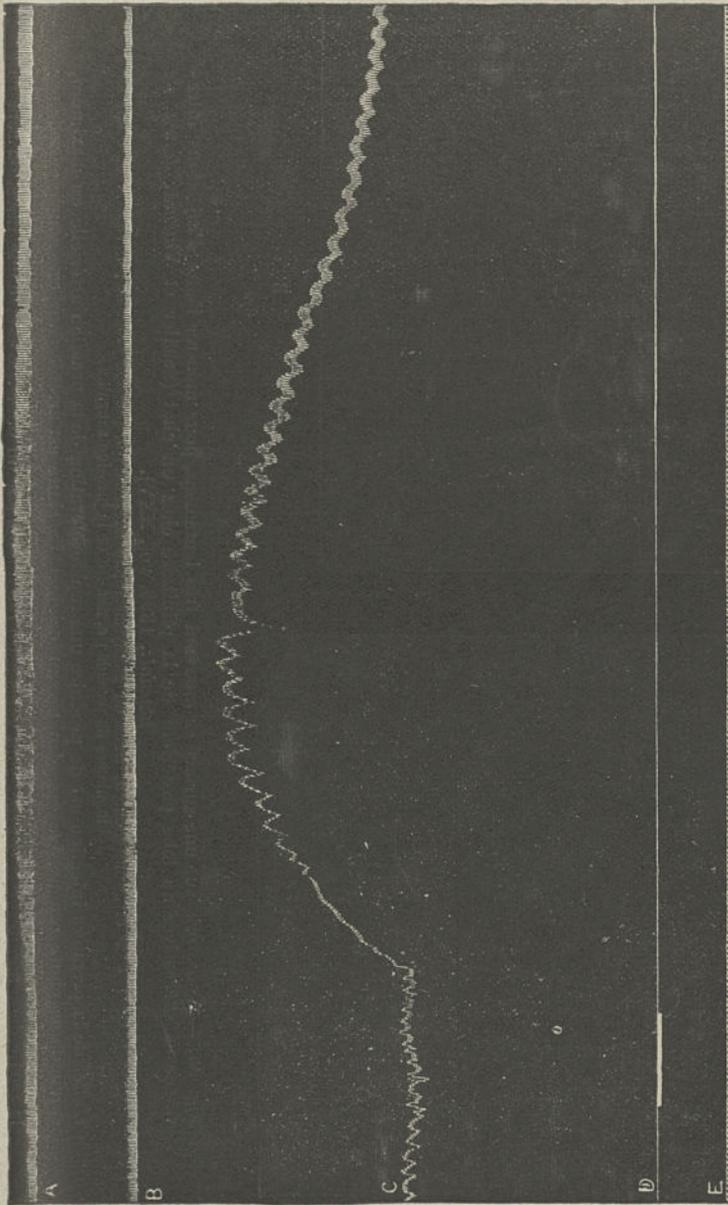


Fig. 59. — Tracé montrant l'effet d'une injection intraveineuse d'extrait du lobe postérieur de la pituitaire sur le cœur et la pression sanguine d'un chien (d'après Schäfer, *British Med. Journ.*, 10 août 1895).
A, tracé de l'oreillette; B, tracé du ventricule; C, tracé de la pression sanguine; D, signal et abaisse; E, temps en secondes.
Le tracé a été réduit environ de moitié.

physiologistes fut attirée sur cette glande qu'ils avaient négligée jusque-

hypophysaires isolés par différents procédés chimiques (Houssay, Claude et Baudouin, Fuhne); on obtient alors au milieu d'une courbe d'hypertension un stade plus ou moins long d'hypotension. Ainsi les tracés de J.-R. Houssay et Fuhne présentent aussitôt après l'injection une phase d'hypertension minime et courte, puis un stade d'hypotension très marquée surtout chez le chien et enfin une nouvelle élévation de la pression artérielle qui

là, Howell (1898) trouva que cette action est particulière aux extraits du

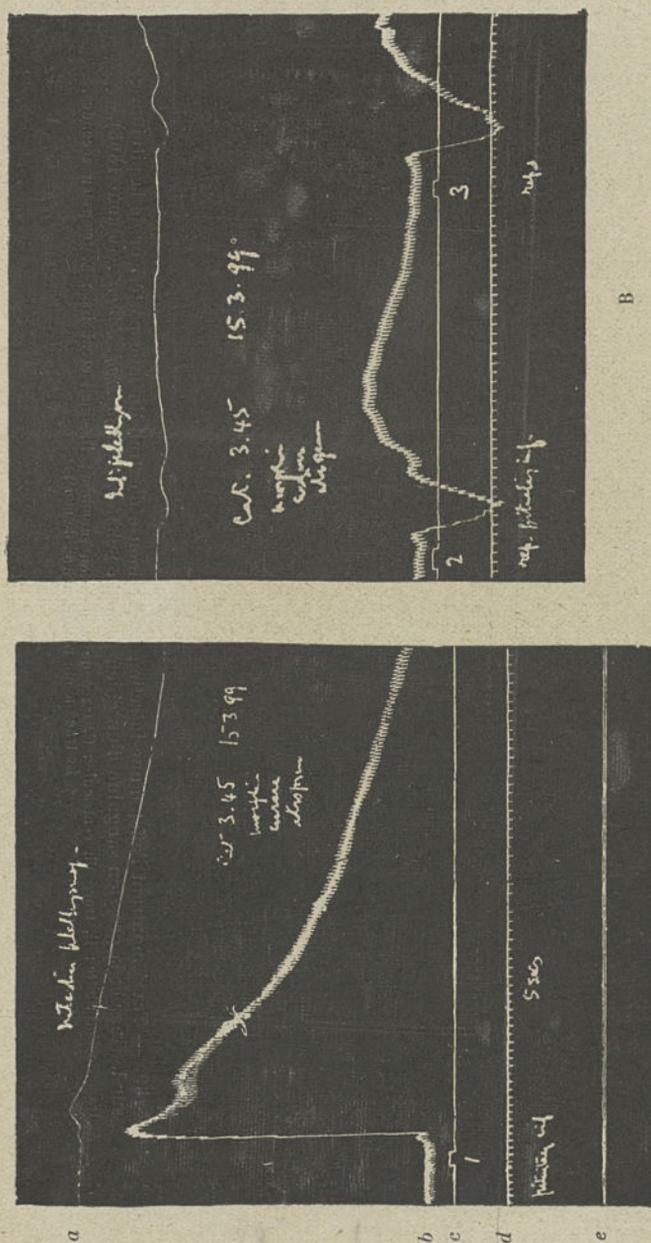


Fig. 60. — Tracé pris sur une surface se mouvant très lentement, pour montrer l'effet d'injections intra-veineuses successives du lobe postérieur de la pituitaire chez un chat (Schäfer et Vincent, *Journ. de physiol.*, 1899, vol. XXV).

A, 1^{re} injection ; B, 2^e et 3^e injection. a, tracé du plethysmographie intestinal ; b, pression sanguine ; c, signal ; d, temps en cinquièmes de seconde ; e, abaisse de la pression sanguine.

L'effet de la première injection est de produire une rapide élévation de la pression artérielle au maximum, suivie d'une chute progressive jusqu'au niveau original. La chute est arrêtée pour une courte période par une deuxième élévation légère. Les grandes oscillations de la pression dans les pulsations qui se voient sur la partie descendante de la courbe, sont dues à un ralentissement du pouls. L'effet d'une injection répétée est de produire dans chaque cas une chute marquée suivie d'une élévation. On avait administré de l'atropine de telle sorte que la chute de pression n'est pas due à la choléme, dont les effets sont abolis par l'atropine.

lobe postérieur qui, comme nous le savons maintenant, comprend la partie intermédiaire et la partie nerveuse ; on a depuis démontré que l'effet

pendant longtemps dépasse la pression carotidienne centrale. Chez l'homme ils ont constaté que les extraits Choay et l'infundibuline de Billon déterminent une réaction hypotensive immédiate avec des doses un peu fortes (0,05 à 0,10 de lobe postérieur), en injection intra-

est produit par les extraits de l'une et l'autre de ces portions de la glande, la nerveuse et l'intermédiaire, mais beaucoup plus nettement par ceux de la partie nerveuse que par ceux de la partie intermédiaire (Herring). L'action de l'extrait sur les vaisseaux sanguins est directe et elle n'est pas due, comme dans le cas de l'hormone surrénale, à son action excitante sur les terminaisons sympathiques. Howell a aussi démontré que l'effet sur le cœur est différent de celui que produit

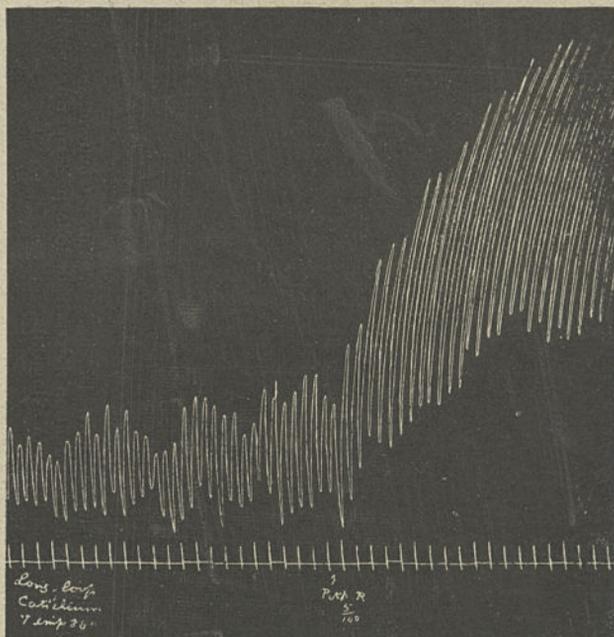


Fig. 61. — Tracé montrant l'effet de l'addition d'extrait du lobe postérieur de la pituitaire au liquide de Ringer, dans lequel est suspendu un fragment longitudinal de muscle intestinal (A. W. Young). A remarquer à la fois l'augmentation de force des contractions isolées et l'augmentation générale du tonus musculaire.

l'adrénaline : en effet, tandis que, après section ou paralysie des vagues, l'adrénaline détermine une accélération marquée du cœur (par excitation du sympathique), l'autacoïde pituitaire le ralentit en augmentant l'énergie de chaque battement (1). Chez l'oiseau, il augmente à la

musculaire. La pression artérielle Mx baisse de 2 à 3 cm. de Hg mesurée à l'oscillomètre de Pachon ; puis redevient normale ou présente une phase d'hypertension secondaire. L'amplitude des oscillations diminue également, de la moitié ou davantage de leur valeur initiale. La pression Mn tantôt baisse, tantôt reste invariable ou même s'élève ; ce qui indiquerait que la réaction cardio-vasculaire ne se produit pas ou se fait mal. Par injection intraveineuse, on peut voir survenir de l'arythmie sinusale, et des extrasystoles auriculo-ventriculaires (voir aussi note, p. 119). Il est donc probable que cet effet sur la pression artérielle est dû à une action sur le cœur].

1. Claude, Porak et Routier (*Action cardio-vasculaire de certains extraits hypophysaires. Soc. de biol.*, 15 fév. 1913) ont constaté chez le lapin que l'injection intra-

fois les contractions auriculaires et ventriculaires, tandis que l'adrénaline agit sur les oreillettes seulement (Noël Paton et Watson). De plus l'adrénaline n'a pas d'action sur les vaisseaux coronaires ou dans quelques cas les dilate; l'autacoïde de la pituitaire les resserre comme la plupart des autres artérioles; cela est aussi vrai pour les vaisseaux pulmonaires.

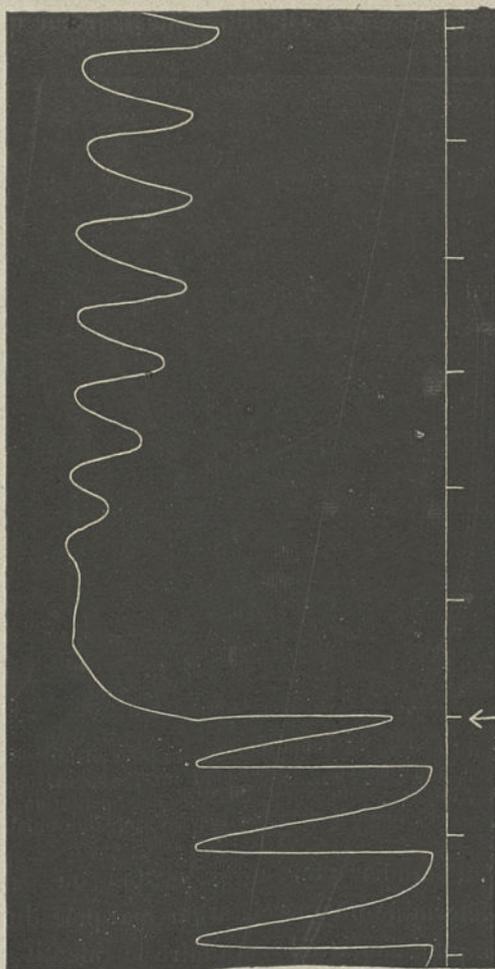


Fig. 62. — Tracé montrant l'action sur une corne isolée d'utérus de rat femelle, suspendue dans la solution de Locke, de l'addition à cette solution d'extrait du lobe postérieur de pituitaire de boeuf. (M. Itagaki).

L'hormone constrictive présente cette particularité que l'effet d'une seconde dose administrée peu après la première (30 minutes au moins) ne produit habituellement plus d'effet (tachyphylaxie) (1) ou, si elle en produit, ce n'est plus une élévation mais une chute de pression; qui peut

de 0,0125 à 0,075 d'extrait hypophysaire détermine des troubles de conductibilité cardiaque: dissociation auriculoventriculaire, allongement de l'intervalle R. P., c'est à dire retard du passage du stimulus de l'oreillette au ventricule.]

1. De ταχυσ, rapide, φνλαξις, protection.

ou non être suivie d'une légère élévation (fig. 60); souvent une chute préliminaire précède l'élévation produite par la première dose. Aussi existe-t-il probablement dans l'extrait un second autacoïde antagoniste

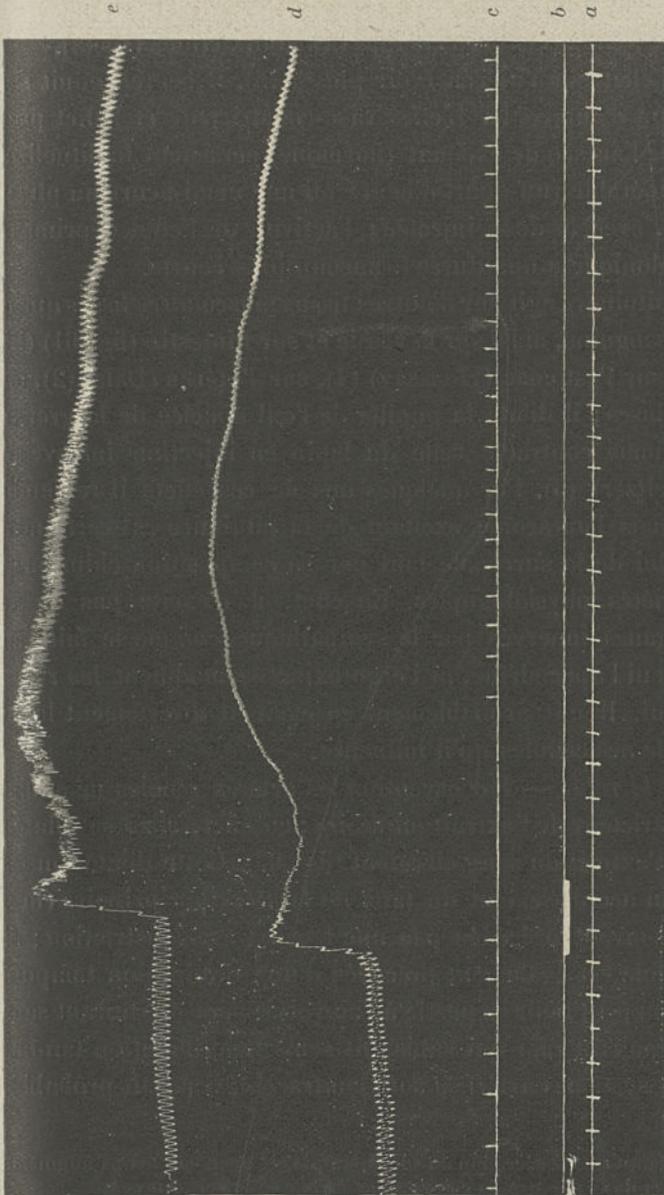


Fig. 63. — Tracé montrant l'effet sur la pression artérielle, sur le volume du rein et le taux des urines de l'injection intraveineuse d'extrait du lobe postérieur de la pituitaire (Cette figure et les deux suivantes sont dues à Schäfer et Herring, *Phil. Trans.*, 1906, vol. XCIX.).

a, pression sanguine; b, tracé du volume du rein; c, gouttes d'urine; d, signal; e, temps en 40 secondes.

du premier qui devrait être classé dans les chalone ou autacoïdes inhibitoires. La substance qui cause la chute de pression, n'est pas la choline, bien que la courbe obtenue ressemble à celle que produit cette

substance, car elle n'est pas modifiée par l'atropine. Chez les oiseaux elle produit seulement une dilatation des vaisseaux qui est empêchée par l'atropine (Noël Paton et Watson).

Sur le cœur, l'administration d'une seconde dose a le même effet que la première; elle accentue l'énergie des contractions (Biedl).

Quant à l'effet sur l'utérus (voir plus loin), il se reproduit si l'on répète l'injection d'autacoïde. L'effet vaso-constricteur et l'effet produit sur le cœur par l'autacoïde excitant (hormone) persistent habituellement un temps considérable (un quart d'heure ou une demi-heure au plus) qui varie toutefois, avec la dose injectée; l'activité de l'effet déprimant de l'autacoïde chalonique a une durée beaucoup plus courte.

L'extrait pituitaire agit sur d'autres tissus musculaires lisses que celui des vaisseaux sanguins, ainsi sur la vessie et sur l'intestin (fig. 64) (Blair, Bell et Hick), sur l'estomac (Houssay) (1), sur l'utérus (Dale) (2), même à très petites doses; il dilate la pupille de l'œil énucléé de la grenouille (W. Cramer) mais contracte celle du lapin en injection intraveineuse (Githens et Meltzer) (3). Par quelques-uns de ces effets il ressemble à l'adrénaline, mais l'autacoïde excitant de la pituitaire est certainement différent de celui de la surrénale tant par sa composition chimique que par ses propriétés physiologiques. En effet, il n'excite pas de façon élective les organes innervés par le sympathique comme le fait l'adrénaline; de plus ni l'apocodéine, ni l'ergotoxine ne modifient les résultats obtenus avec lui. Il agit probablement en excitant directement la substance contractile des cellules qu'il influence.

Effets sur le rein. — Par exception les artères rénales ne subissent pas l'effet constricteur de l'extrait pituitaire; en effet, elles se dilatent si l'on ajoute de l'extrait au sang circulant (fig. 63). Cette dilatation est en rapport avec un accroissement du taux de la sécrétion urinaire (fig. 63, 64). Elle est souvent précédée par une légère vaso-constriction; l'augmentation d'urine est également précédée d'une diminution temporaire. L'hypersécrétion peut tenir en partie à l'accroissement du courant sanguin dans les vaisseaux du rein qui subissent seuls une dilatation tandis que tous les autres systèmes artériels sont contractés; il paraît probable tou-

1. Houssay établit que la sécrétion du suc gastrique est en même temps augmentée, ce qui résulte peut-être de l'existence de contractions de la *museularis mucosæ*.

2. L'utérus est aussi rendu plus sensible aux excitations qui l'atteignent par ses nerfs. Selon Dale l'extrait pituitaire agit sur le muscle lisse beaucoup plus en augmentant sa sensibilité aux excitations normales que comme excitant direct. Ainsi, administré dans la grossesse avant le commencement du travail, il reste sans effet, tandis que son action au cours du travail est bien établie. Engeland et Kutscher prétendent avoir isolé un autacoïde dont l'action se limite à l'utérus seul.

3. Githens et Meltzer, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1916, XIV, p. 54.

tefois que cette action résulte jusqu'à un certain point de l'effet spécifique de l'un des autacoïdes de la pituitaire, car elle peut se produire en l'absence de toute modification circulatoire sensible.

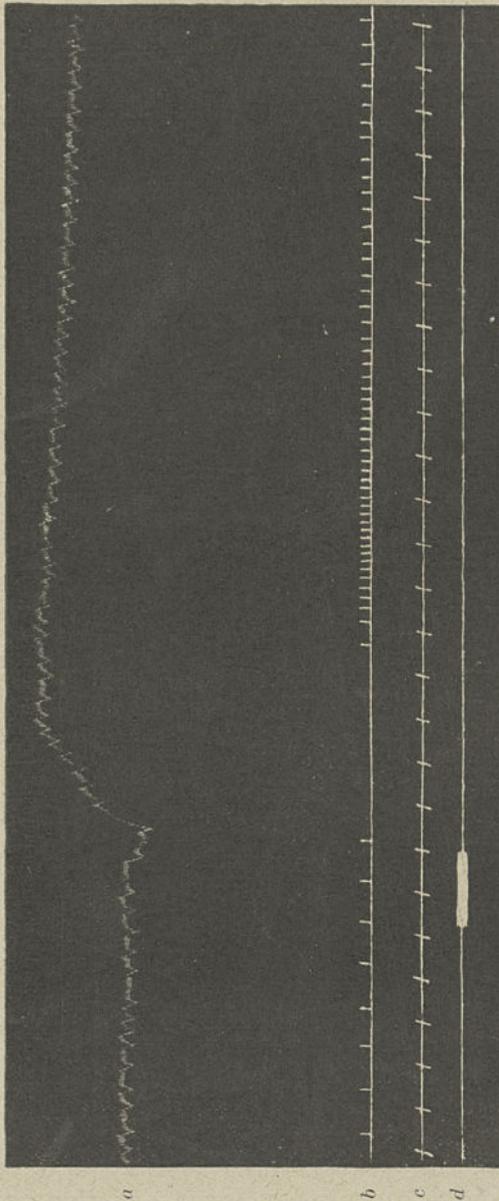


Fig. 64. — Effet d'une première dose d'extrait pituitaire sur la tension sanguine et l'excrétion urinaire.
a, pression sanguine; b, excrétion urinaire; c, temps en 10 secondes; d, signal et abaisse de la tension sanguine.

De plus, l'augmentation de la sécrétion urinaire persiste après que la pression sanguine est revenue au même point qu'avant l'injection. L'effet de la répétition d'une ou de plusieurs doses d'autacoïde administrées

aussitôt après que le résultat principal de la première dose est épuisé, est de produire une augmentation du taux de l'urine (fig. 65) bien que la

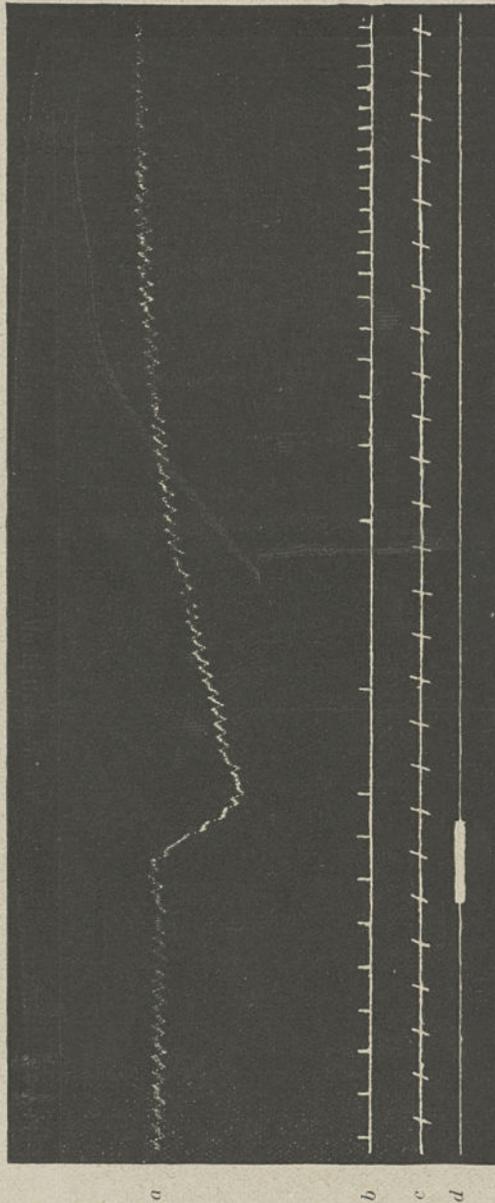


Fig. 65. — Suite de l'expérience représentée à la fig. 64. Effet d'une seconde dose d'extrait pituitaire. Remarquer que l'excrétion urinaire est encore accrue, bien que la pression sanguine ne soit plus élevée.

pression sanguine à la suite de ces nouvelles doses ne s'élève plus ou même tombe au lieu de s'élever et bien que le volume du rein désormais ne se modifie plus. Cette expérience démontre clairement que l'autacoïde ne limite pas son action aux vaisseaux sanguins de l'organe, mais qu'il

agit aussi sur ses cellules sécrétoires qu'il rend plus actives (ou plus perméables). La sécrétion dans ces circonstances doit être déclanchée par une excitation chimique directe des cellules rénales par l'autacoïde ; celui-ci se comporte vis à vis des reins comme la sécrétine du duodénum à l'égard du pancréas. A cet égard aussi l'action de l'autacoïde de la pituitaire est comparable à celle des médicaments qui agissent comme diurétiques spécifiques sur la sécrétion des cellules du rein et se distinguent par là de ceux qui accroissent la diurèse en augmentant la teneur du sang en eau ou simplement la tension sanguine générale. L'action diurétique de l'autacoïde pituitaire n'est pas supprimée par l'atropine, ce qui doit être considéré comme une preuve qu'il n'agit pas par l'intermédiaire des nerfs ou des terminaisons nerveuses mais directement sur les cellules rénales ; à cet égard aussi son action ressemble à celle de la sécrétine sur le pancréas. Néanmoins, administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse, cet extrait diminue la sécrétion urinaire et de ce fait, il est souvent utilisé dans le traitement du diabète insipide (1).

Effets sur la sécrétion du liquide céphalo-rachidien. — Weed et Cushing ont montré que les extraits du lobe postérieur contiennent aussi un autacoïde qui augmente l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (fig. 66). Ce fait n'est pas sous la dépendance d'une élévation de la pression sanguine, car il peut s'accompagner aussi bien d'un abaissement que d'une élévation de la pression artérielle et d'un accroissement de l'amplitude respiratoire ; l'écoulement du liquide céphalo-rachidien semble indépendant de ces circonstances. Dixon et Halliburton admettent au contraire que l'augmentation de l'écoulement du L. C. R. est due à l'exagération des mouvements respiratoires.

Effets sur la sécrétion lactée. — Ott et Scott ont trouvé que chez la

1. [On voit qu'il existe ici une opposition radicale entre les résultats expérimentaux et ceux de la clinique. D'une part l'injection à l'animal d'extrait hypophysaire augmente la sécrétion urinaire, et d'autre part, l'injection d'extrait à des malades atteints de diabète insipide diminue la polyurie. On trouve dans la littérature quelques observations caractéristiques à ce point de vue : celles de Lereboullet et Faure-Baulieu (1914), Bergé et Pagniez (1914), Motzfeld (1916), Germani (1917), Christie et Stewart (1917), Barker et Mosenthal (1917), Rosenbloom (1918). Les deux cas de Bergé et Schulmann et de Maranon et Pintos sont encore plus nets parce qu'ils s'accompagnent de constatations nécropsiques. Maranon et Pintos (*Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, n° 4, 1916-1917) rapportent un cas de polyurie insipide montant à 6 et 8 litres, à la suite d'un coup de pistolet dans la région frontale supérieure ; elle s'abaissait à un litre et demi par injection de 4 cm³ d'extrait hypophysaire. L'intervention opératoire fut suivie de mort et on trouva à l'autopsie le projectile au fond du ventricule moyen, n'ayant pas lésé l'hypophyse mais ayant interrompu sa communication avec le ventricule. Récemment MM. Bergé et Schulmann (*Presse méd.*, 5 déc. 1918, p. 618) en ont encore apporté un exemple des plus nets. L'injection d'un demi-lobe postérieur d'hypophyse de bœuf faisait tomber à 1.500 grammes le volume des urines qui était de 4 à 5 litres par jour. A l'autopsie on trouva une gomme syphilitique de la glande, ayant entraîné une disparition des lobes postérieur et central et en partie du lobe antérieur.

On ne peut actuellement qu'enregistrer ces faits et attendre les explications d'expériences et de constatations nouvelles.]

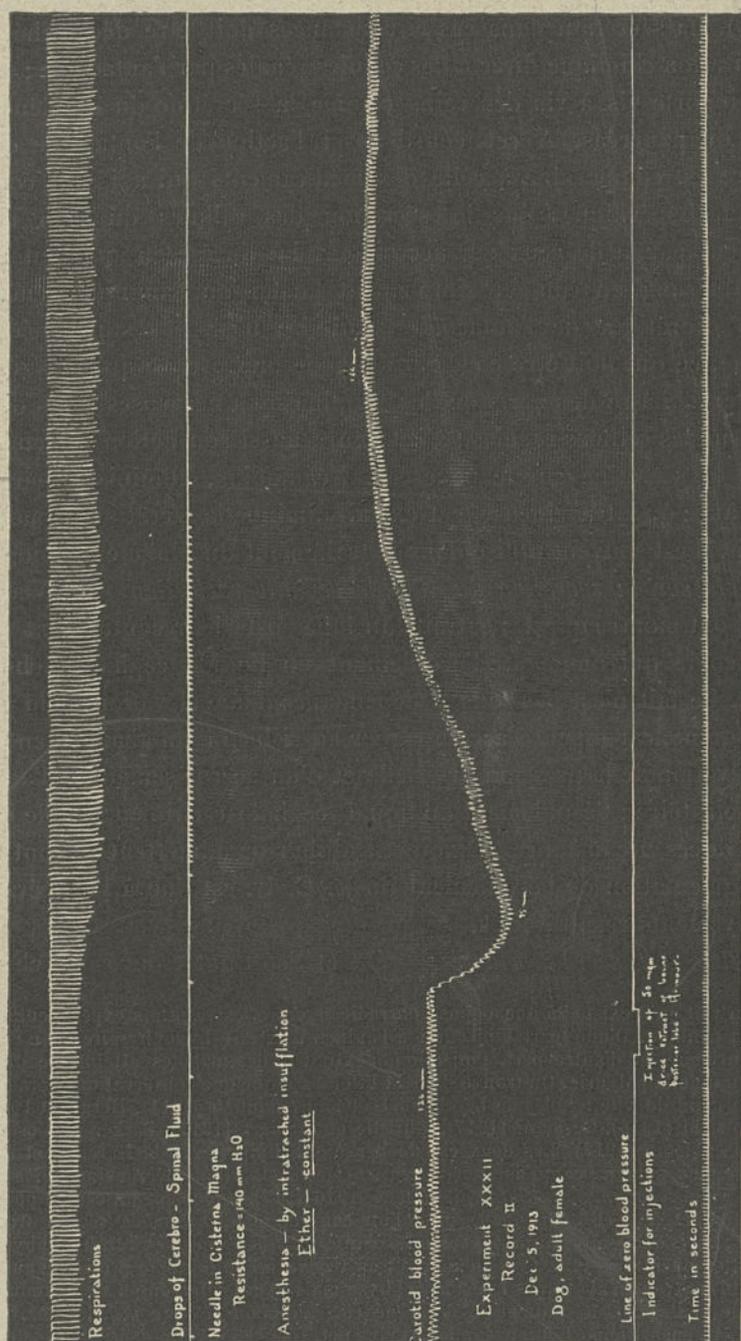


Fig. 66. — Effet sur l'écoulement du liquide céphalo-rachidien de l'injection dans la veine d'un chat du lobe postérieur de la pituitaire.

chèvre une injection intraveineuse d'extrait pituitaire augmente notablement la quantité du lait qui peut être tirée de la mamelle dans un temps

donné après l'injection, si on la compare à celle qui pourrait être obtenue, dans le même temps, immédiatement avant l'injection. Cette action galactagogue de l'extrait pituitaire a été confirmée chez des chattes en lactation par Mackenzie et par moi-même. La méthode employée consistait à canaliser ou à inciser le mamelon d'une ou de deux mamelles de façon à recueillir tout le lait sécrété. La quantité de lait était mesurée par un

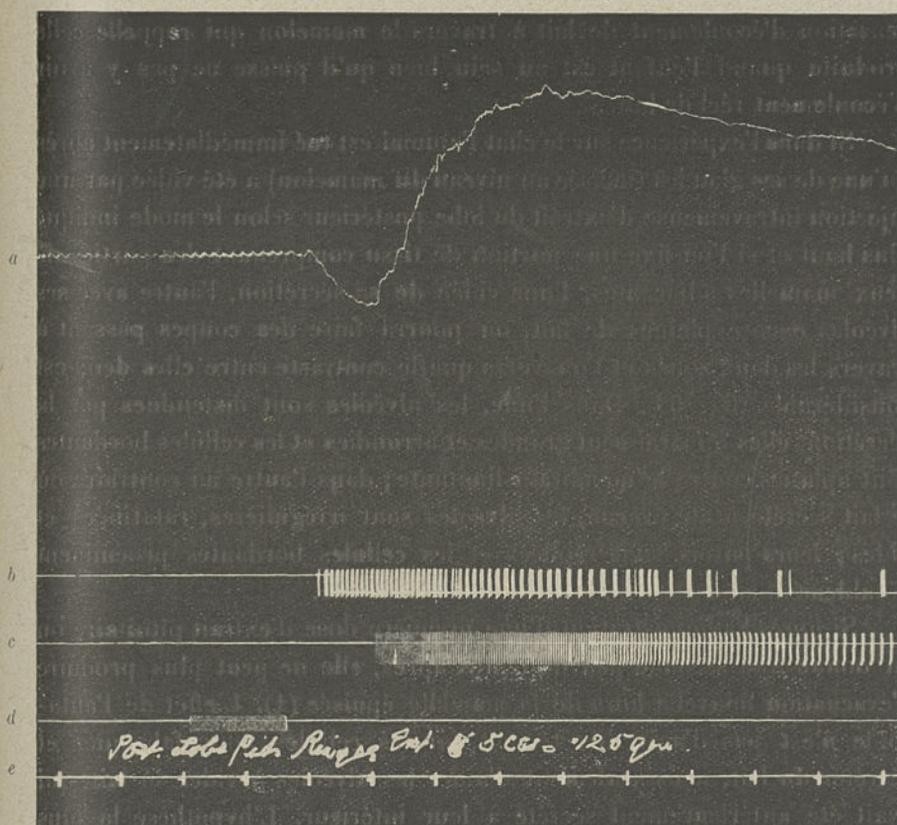


Fig. 67. — Effet sur la pression sanguine et la glande mammaire d'une chatte en lactation de l'injection de 0 gr.125 d'extrait du lobe postérieur de la pituitaire (d'après Mackenzie, *Quart. Journ. Exper. Physiol.*, 1914, vol. IV).

a, tracé de la pression sanguine; remarquer que l'élévation principale est précédée d'une chute préliminaire; b, gouttes de lait sortant d'une fine canule introduite dans l'un des canaux lactifères; c, gouttes de lait sortant du mamelon incisé; d, signal; e, temps en 40 secondes.

compte-goutte électrique. Ce *modus operandi* permet de contrôler les conditions de l'expérience et d'enregistrer exactement les résultats. On pouvait ainsi montrer qu'une dose même très faible d'autacoïde pituitaire (bien qu'on ne puisse l'assimiler exactement à l'hormone qui agit sur les tissus musculaires des vaisseaux sanguins et des viscères) peut faire évacuer immédiatement le lait accumulé dans la glande, tandis qu'une

dose un peu plus forte fait évacuer complètement les alvéoles. Si le mamelon n'est pas canalisé ou incisé, la résistance offerte au passage du lait à travers les canaux resserrés comme ils le sont par les fibres musculaires lisses qui abondent dans le mamelon, ne permet pas cette évacuation, de sorte que rien ne sortira. L'injection intramusculaire d'extrait pituitaire faite dans le bras d'une femme nourrice provoque une sensation de démangeaison dans le sein, le sujet perçoit en même temps une sensation d'écoulement de lait à travers le mamelon qui rappelle celle produite quand l'enfant est au sein bien qu'il puisse ne pas y avoir d'écoulement réel de lait.

Si dans l'expérience sur le chat l'animal est tué immédiatement après qu'une de ses glandes (incisée au niveau du mamelon) a été vidée par une injection intraveineuse d'extrait du lobe postérieur selon le mode indiqué plus haut et si l'on fixe une portion de tissu comprenant des parties de deux mamelles adjacentes, l'une vidée de sa sécrétion, l'autre avec ses alvéoles encore pleines de lait, on pourra faire des coupes passant à travers les deux zones et l'on verra que le contraste entre elles deux est considérable (fig. 68). Dans l'une, les alvéoles sont distendues par la sécrétion, elles apparaissent grandes et arrondies et les cellules bordantes sont aplaties contre le membrane limitante; dans l'autre au contraire où le lait sécrété a été évacué, les alvéoles sont irrégulières, ratatinées et vides; leurs parois sont repliées et les cellules bordantes proéminent notablement au dessus de la membrane limitante.

Si après l'administration d'une première dose d'extrait pituitaire on en donne une seconde peu de temps après, elle ne peut plus produire d'évacuation nouvelle hors de la mamelle épuisée (1). L'effet de l'auto-coïde n'est pas d'agir directement sur les cellules pour fabriquer et sécréter du lait, mais seulement d'aider les alvéoles à vider le lait, qui avait été antérieurement sécrété à leur intérieur. L'hypothèse la plus simple est que cette évacuation résulte de la contraction des fibres musculaires lisses qui entourent les alvéoles. En confirmation de cette opinion, je suis arrivé à découvrir dans les parois des alvéoles mammaires, des noyaux allongés en forme de baguette, situés immédiatement en dehors de l'épithélium. Ces noyaux ressemblent assez exactement à ceux des cellules musculaires involontaires et appartiennent probablement à une mince couche musculaire située, comme cela existe pour les glandes sudoripares, entre la membrane basale et l'épithélium des alvéoles. Le mode d'action de l'extrait pituitaire sur la sécrétion lactée

1. Ceci n'est pas un exemple de tachyphylaxie, mais est dû seulement à ce qu'il n'est pas resté de lait dans les alvéoles.

diffère toutefois de celui que l'on observe pour la sécrétion urinaire ; dans ce dernier cas en effet il y a une réelle excitation des cellules rénales pour extraire des principes du sang et sécréter un liquide ; dans le cas de la glande mammaire, au contraire, il s'agit plutôt d'une contraction des parois alvéolaires aboutissant à l'évacuation d'un liquide antérieurement sécrété.

En dehors de l'évacuation du contenu des alvéoles, ce qui dans la glande intacte doit être considéré comme une tendance des alvéoles à

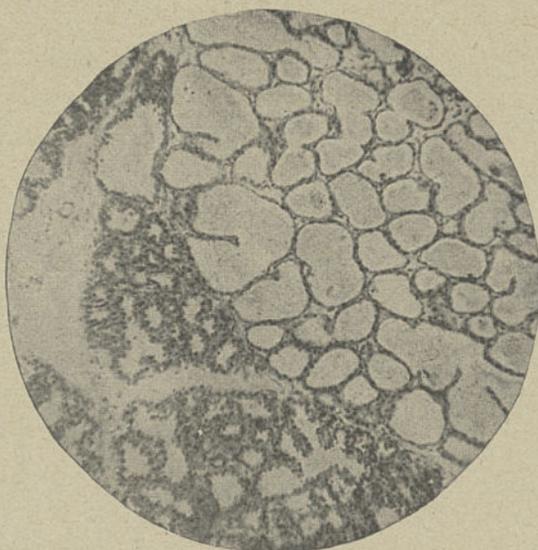


Fig. 68. — Coupe comprenant les parties adjacentes de deux glandes mammaires d'une chatte en période de lactation. L'une d'elle s'est vidée de tout son lait à la suite d'une injection intraveineuse d'extrait pituitaire, le mamelon ayant été incisé pour permettre au lait de s'écouler librement. Dans l'autre les alvéoles sont distendues par le lait (faible grossissement).

vider leur contenu vers le mamelon, l'action galactagogue de la pituitaire n'a que peu ou pas d'action sur la production totale du lait. C'est du moins le résultat qui a été obtenu chez les chèvres par Findlay, et chez les vaches par Gavin. Les plus récents observateurs (Hammond, Sutherland Simpson) ont observé une légère augmentation de la sécrétion journalière chez la chèvre et la vache et aussi un léger accroissement de la quantité de graisse du lait sous l'influence de l'autacoïde.

Mackenzie a trouvé chez la chatte que l'atropine n'arrête pas l'évacuation du lait que produit l'injection d'extrait pituitaire (observation qui fut confirmée pour la vache par Houssay). Il a obtenu toutefois une action inhibitoire en se servant d'extrait de placenta qui, en injection intraveineuse, donnée juste avant que soit faite l'injection d'extrait

pituitaire, empêche l'action de ce dernier sur la glande mammaire. On peut raisonnablement en conclure que l'extrait placentaire contient un autacoïde chalonique qui gêne l'évacuation de la sécrétion mammaire et combat l'action hormonique de l'autacoïde pituitaire.

Il existe aussi des autacoïdes galactagogues dans les extraits d'organes autres que la pituitaire, par exemple dans le corps jaune de l'ovaire, dans la membrane muqueuse de l'utérus en involution, après la parturition, dans la glande mammaire même, en période de lactation, et à un faible degré dans la glande pinéale. Leur effet sur la glande mammaire est exactement le même que celui de l'extrait galactagogue de la pituitaire, quoi que leurs effets sur la tension sanguine soient nuls ou différents de ceux de l'extrait pituitaire. Leur action galactagogue sera décrite plus loin.

Le sang, même chez un animal qui n'est pas en période de lactation, contient quelquefois autant d'autacoïde galactagogue pour provoquer la sécrétion mammaire d'un animal qui, lui, est en période de lactation. Mais dans ce cas les autres effets de l'autacoïde pituitaire ne s'observent pas. Dans une expérience que j'ai réalisée, une faible quantité de sérum sanguin (5 centimètres cubes) de cochon d'Inde injectée à une chatte en période de lactation provoqua une excrétion abondante d'une mamelle dont on avait préalablement incisé le mamelon sans qu'il y ait eu aucun effet sur la tension sanguine.

L'action de l'extrait pituitaire et d'autres extraits, en même temp

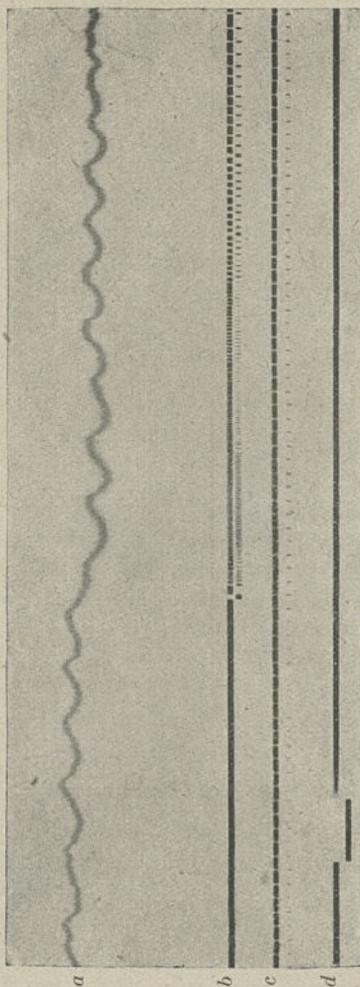


Fig. 69. — Modifications électriques accompagnant l'écoulement du lait hors de la glande mammaire d'une chatte, sous l'influence d'une dose d'extrait pituitaire administrée par voie intraveineuse (Schäfer, *Mélanges biologiques, livre dédié à Ch. Richet, 1912*).

a, inscription du galvanomètre à corde; chaque millimètre de l'ordonnée = 30 microvolts;
b, inscription des gouttes de lait; *c*, temps en secondes; *d*, signal de l'injection. Les ondulations en *a* sont d'origine respiratoire.

qu'ils déterminent une sécrétion de la glande produit une modification du potentiel électrique (fig. 69) telle que les alvéoles deviennent négatives par rapport au conduit. Ce phénomène ressemble assez à celui qui se produit dans les autres glandes en train de sécréter que l'on a examinées à ce point de vue.

De tout ceci il apparaît nettement que le glande mammaire est un organe singulièrement sensible à l'influence des autacoïdes circulant dans le sang. On sait bien aussi que sa sécrétion ne dépend pas directement du système nerveux. L'excitation de ses nerfs n'agit pas sur la sécrétion, qui reste normale après que tous les nerfs ont été sectionnés (Eckard). Bien plus, une glande qui a été transplantée dans une région tout à fait différente continue à sécréter du lait (Ribbert). Le cas des deux jumelles pyrophages, Rosa Josepha Blazek qui étaient unies par un sacrum unique, mais avec deux utérus et deux vagins est particulièrement intéressant à ce point de vue. En effet, quand l'une des deux jumelles devint enceinte, les glandes mammaires chez les deux subirent une hypertrophie et à la fin secrétèrent du lait. Les effets bien connus des influences nerveuses (émotions par exemple) sur la sécrétion du lait doivent donc résulter de l'intervention de sécrétions internes d'organes tels que le corps pituitaire.

Action de l'hypophyse sur le métabolisme et son rôle dans les états pathologiques

De même que l'adrénaline, les autacoïdes du lobe postérieur de la pituitaire ont une influence importante sur l'emmagasinage des hydrates de carbone. En injection intra-veineuse ou sous-cutanée, ils font disparaître le glycogène du foie. Ils favorisent aussi la production de la glycosurie alimentaire en abaissant la limite d'assimilation du sucre (Borchardt) (1). Des injections sous-cutanées ou intramusculaires — ces dernières surtout — produisent des effets semblables à ceux de l'administration intraveineuse, bien que moins rapidement, mais durant beaucoup plus longtemps. Il y a pâleur de la peau, avec accroissement de la pression artérielle, ralentissement du pouls, contraction de l'intestin, souvent avec évacuation des fèces, et chez la femelle contraction parfois

1. [Claude et Baudouin (*Sur la glycosurie hypophysaire chez l'homme*, Soc. de Biol., 1^{er} juin 1912, p. 855), ont étudié cette glycosurie hypophysaire chez l'homme. Ils ont montré que, pour la faire apparaître, il faut que le sujet soit alimenté et même ait pris quelques minutes avant l'injection, un repas composé de lait, de pain et de sucre, correspondant à 140-150 gr. de glucose, par exemple 100 gr. de pain, 750 gr. de lait et 8 morceaux de sucre. Normalement, l'injection sous-cutanée d'extrait Choay (une demi-glande à deux glandes de la totalité ou seulement du lobe postérieur de l'hypophyse), ne produit que peu ou pas de glycosurie (4 à 5 gr. par litre dans les deux heures qui suivent l'injection). Chez les diabétiques légers, ou les arthritiques, on peut observer des glycosuries de 40 à 50 gr. par litre.]

très pénible de l'utérus (1). D'autre part, l'administration buccale n'a que peu ou pas d'action sur les vaisseaux sanguins, le cœur et les muscles lisses. Ceci n'est pas dû à la destruction de la substance active par le suc gastrique mais résulte probablement de la lente absorption du produit dans le canal alimentaire.

On a affirmé que l'addition de substance glandulaire à la nourriture d'animaux en voie de croissance (ou son administration par voie sous-cutanée) produisent un arrêt de développement et un retard dans l'ossification (surtout chez les mâles); cette constatation, toutefois, ne paraît pas pouvoir trouver d'application générale. Chez les rats blancs la croissance n'est pas modifiée de façon évidente par l'addition aux aliments ordinaires de petites quantités de glande pituitaire; elle ne semble pas non plus avoir d'influence sensible sur le métabolisme des matières azotées. Chez des animaux chez lesquels la glande avait été enlevée ou lésée (voir plus loin), Cushing a observé une atténuation des symptômes produits par l'ablation de la glande en incorporant à la nourriture habituelle une grande quantité de substance glandulaire. Les extraits pituitaires et leurs dérivés ont été administrés dans différentes affections, parmi lesquelles: le shock chirurgical, la paresse intestinale, l'inertie utérine, l'aménorrhée, l'inertie vésiculaire, l'insuffisance de sécrétion lactée, les hémoptysies, le goître exophtalmique, la fièvre des foins, le rhumatisme articulaire, le rachitisme, l'ostéomalacie. C'est seulement dans les trois premiers cas que cette thérapeutique s'est montrée d'une réelle efficacité.

Les effets variés obtenus à l'aide des extraits du lobe postérieur sont-ils dus à un ou plusieurs autacoïdes

On ne sait pas encore avec certitude si ces effets sont dus à un seul et même principe actif. Par exemple, dans le cas du rein nous pouvons avoir affaire à l'action d'un seul autacoïde qui agit comme une *chalone* sur les vaisseaux sanguins de l'organe en produisant une inhibition de leur tonus et comme une *hormone* sur les cellules sécrétantes en les activant d'une façon exagérée; ou bien encore deux autacoïdes différents peuvent être en cause, l'un qui agit sur les vaisseaux sanguins, et l'autre sur les cellules de l'organe. Cette dernière opinion a été adoptée par Herring et moi-même, mais fut combattue par Dale qui apporta

1. De fortes doses administrées par voie sous-cutanée sont mortelles pour les lapins; les symptômes sont alors les mêmes que ceux produits par l'adrénaline (voir p. 96).

dans la discussion d'autres exemples de médicaments produisant pour une même substance active des effets différents. Si l'argumentation de Dale est exacte, l'action sur le rein et ses vaisseaux s'explique par la présence d'un seul autacoïde capable d'agir à la fois sur les deux tissus : un vaisseau sanguin et une cellule sécrétante, mais qui peuvent aussi, dans certaines circonstances, n'agir que sur l'un des deux seulement ; dans ce dernier cas, on peut interpréter ce résultat comme signifiant que l'autre tissu est temporairement insensible à son action, par exemple lorsque, dans l'action de la pituitaire sur le rein, l'effet diurétique (cellulaire) manque, tandis que les effets vasculaires sont prononcés, ou vice versa. Toutefois même si cette hypothèse est valable pour le rein, il y a de bonnes raisons de croire que le lobe postérieur de la pituitaire produit plus d'un autacoïde, car il est bien évident qu'une hormone spécifique agit sur la sécrétion du lait ; il est très possible que l'effet sur l'utérus soit dû à un autre : en même temps il est à peu

près certain que la chute de pression sanguine produite par une seconde dose d'extrait pituitaire est due à un agent chalonique entièrement différent de l'hormone qui cause l'élévation initiale. Bayer et Peter ont aussi démontré qu'il y a deux autacoïdes qui agissent sur le muscle intestinal ; l'un produisant l'inhibition et l'autre la contraction.



Fig. 70. — A, tracé montrant les effets de l'extrait de la partie nerveuse de la pituitaire du boeuf sur le tissu musculaire isolé de l'utérus d'une rate (Herring). L'extrait a agi sur le lambeau seulement pour la période marquée par le signal. B, tracé obtenu avec la même préparation d'utérus qui avait servi pour le tracé précédent. Il montre l'effet produit par une quantité équivalente de la partie intermédiaire. La contraction qui en résulte est plus petite et moins prolongée.

D'importantes observations ayant trait à cette question ont été faites par Herring qui trouve des différences bien marquées dans l'effet produit suivant que l'extrait a été préparé avec la partie intermédiaire ou avec la partie nerveuse (1). Ainsi la partie nerveuse de l'hypophyse du

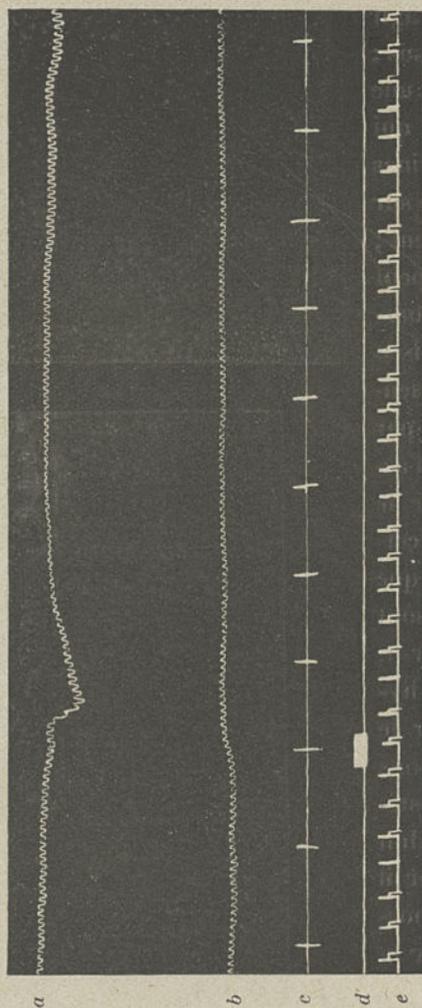


Fig. 71. — Effets sur la pression sanguine et le volume du rein de l'injection de 3 cc. d'extrait à 2 0/0 de la partie intermédiaire de pituitaire fraîche de bœuf; l'injection est faite dans la veine jugulaire d'un chat (Herring).

a, pression sanguine; b, volume du rein; c, gouttes d'urine; d, signal; e, temps en 10 secondes.

bœuf excite le muscle utérin beaucoup plus puissamment que ne le fait la partie intermédiaire (fig. 70), tandis que la partie intermédiaire excite à la fois le muscle utérin et la glande mammaire beaucoup plus facilement que les fibres musculaires lisses des vaisseaux sanguins. A cet égard, elle diffère de la partie nerveuse. De plus, l'extrait de la partie

1. La plupart des expérimentateurs ont employé des extraits de tout le lobe postérieur qui contient, comme on le sait, deux parties.

intermédiaire semble ne pas exercer d'action spécifique sur le rein et sur l'urine (fig. 71) action qui est si nette avec les extraits du lobe postérieur total et aussi très marquée avec l'extrait de la partie nerveuse (fig. 72). Des doses répétées ne semblent pas non plus entraîner une diminution

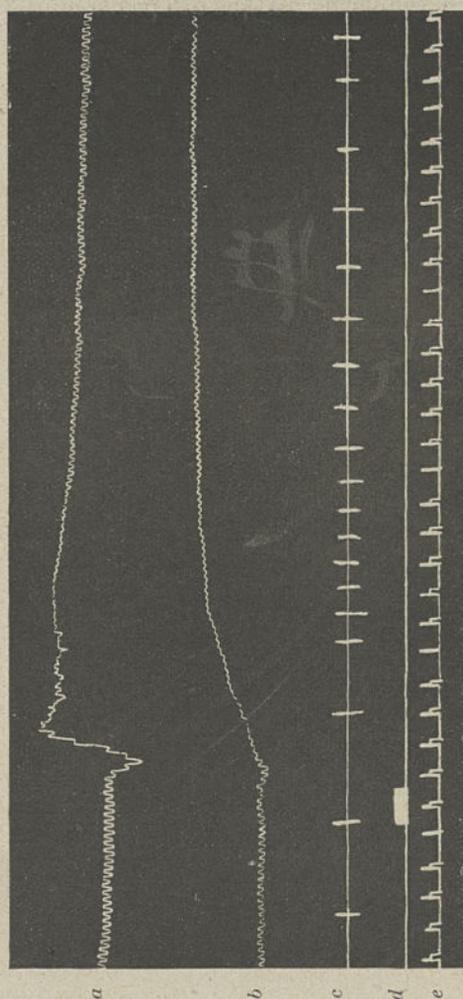


Fig. 72. — Effet sur la pression sanguine et le volume du rein de 3 cc. d'extrait à 2 0/0 de la partie nerveuse de la pituitaire fraîche de boeuf, dans la veine jugulaire du même chat. Cette injection était faite 8 minutes plus tard (Herring); mêmes lettres que dans la fig. 68.

de l'effet, ni empêcher les extraits de la partie nerveuse de produire l'action habituelle sur la tension sanguine, le rein, l'utérus et la sécrétion lactée, comme cela est le cas avec les extraits du lobe postérieur total.

Herring a aussi trouvé que les extraits de la pituitaire de la raie, injectés chez des mammifères, tout en agissant sur l'utérus et la glande mammaire, n'exercent aucune influence sur la pression sanguine ou le rein.

Ces observations semblent montrer qu'il existe dans le lobe postérieur au moins deux autacoïdes spécifiques ; tous les deux se trouvent dans la partie nerveuse de l'hypophyse du bœuf et un seulement dans la partie intermédiaire (et dans toute la pituitaire de la raie). Ces autacoïdes sont indépendants de celui qui produit une chute de la pression sanguine ; sur la nature spécifique de celui-ci on n'a que des probabilités sans certitude.

CHAPITRE XIII

LE CORPS PITUITAIRE (*Suite*)

Effets de l'ablation totale du corps pituitaire : Hypophysectomie

Un grand nombre d'expériences ont été entreprises en vue de déterminer la nature des symptômes consécutifs à l'ablation du corps pituitaire.

Les résultats ont été quelque peu contradictoires — ce qui tient dans une certaine mesure à la différence des méthodes employées pour atteindre cet organe d'un accès difficile, profondément placé à la base du cerveau. Ainsi, tandis qu'une série d'opérateurs (Horsley et Handelsmann Aschner) ont préféré y accéder chez l'animal par la bouche et la base du crâne pour éviter de blesser le cerveau, d'autres (Paulesco, Cushing, Biedl) n'ont pas hésité à l'atteindre par une large ouverture pratiquée sur le côté du crâne ; ils pratiquaient en même temps une brèche semblable du côté opposé, assez large pour permettre de repousser en haut les hémisphères et d'obtenir ainsi une bonne vue de la glande. Chez quelques animaux tels que le chien, l'organe peut être atteint par ce procédé sans beaucoup de difficultés.

La première méthode a des inconvénients : 1° Tout d'abord l'observateur travaille au fond d'une fosse profonde, des parois de laquelle le sang suinte sans arrêts, masquant toute la région. 2° Cette méthode rend impossible une asepsie rigoureuse.

L'usage de la méthode latérale évite la plupart de ces inconvénients, mais on a objecté que des effets importants attribués à la privation de l'organe résulteraient du shock et de paralysies causées au cours de l'opération par les lésions inévitables du cerveau.

Effets de l'ablation complète. — Paulesco fut le premier à établir nettement que l'ablation complète entraîne dans tous les cas la mort à

plus ou moins brève échéance. Ces résultats étaient obtenus sur des animaux appartenant à toutes les classes des vertébrés. La plupart des mammifères hypophysectomisés mouraient en deux ou trois jours. Il trouva aussi qu'une simple disjonction du pédoncule qui relie le corps pituitaire à la base du cerveau est fatale. Les idées de Paulesco furent confirmées par Harvey Cushing et ses collaborateurs, qui pour la plupart se bornèrent à expérimenter sur les chiens. Ils trouvèrent que les animaux adultes succombent ordinairement après ablation complète en deux à cinq jours, tandis que les jeunes chiens survivent plus longtemps (10 à 30 jours). Ils attribuent cette différence à la plus grande facilité d'adaptation fonctionnelle des glandules accessoires qui existent probablement dans la voûte du pharynx chez les jeunes animaux. Dans tous les cas de survie prolongée, un fragment de glande comprenant un peu du lobe antérieur était trouvé après la mort et c'est à ces débris que les auteurs attribuent la survie. D'autre part ils n'obtenaient pas de symptômes nettement reconnaissables par la disjonction du pédoncule infundibulaire, manœuvre que Paulesco, comme nous l'avons vu, disait être fatale.

L'ablation d'une partie seulement du lobe antérieur amène des modifications nettes du métabolisme : Cushing les considère comme dues à une insuffisance de sécrétion, état qu'il a désigné sous le nom d'*hypopituitarisme*. Des résultats analogues à ceux de Paulesco et de Cushing ont été obtenus par Biedl et récemment par Ascoli et Legnani.

Les symptômes de l'ablation complète ou *apituitarisme* (cachexie hypophyséoprive) sont décrits par Cushing de la façon suivante : le jour qui suit l'opération, l'animal (chien) semble le plus souvent normal ; il a bon appétit et ne présente pas de signes caractéristiques de la perte de la sécrétion. Progressivement il devient somnolent, refuse la nourriture et répond lentement ou pas du tout aux appels. Plus tard la respiration devient lente et le pouls à la fois lent et faible ; les muscles sont flasques et présentent souvent des secousses et des tremblements fibrillaires, le dos est voûté et la température abaissée ; finalement, souvent dans les quarante-huit heures, l'animal tombe dans le coma et meurt. Selon Cushing, la greffe immédiate, dans quelque autre région du corps, de la glande enlevée produit une atténuation des symptômes et prolonge la vie : il n'est pas certain qu'elle puisse ou non la prolonger indéfiniment, cela doit dépendre de la dégénérescence secondaire que peut subir la glande greffée.

Dans les dernières expériences de Cushing, l'extirpation de la glande semble avoir été moins certainement fatale et ses résultats plus tardifs,

l'animal présentant plutôt des signes d'hypo que d'apituitarisme. Cela peut être dû à l'oubli de quelques fragments de glande, au jeune âge des animaux sur lesquels il expérimentait ou peut-être encore à l'activité vicariante d'un ou de quelques autres organes. Le fait est intéressant parce que Aschner qui a réalisé un grand nombre d'extirpations, surtout par la voie inférieure ou buccale, n'a pas constaté que la glande fût essentielle à la vie, ou du moins a obtenu de longues survies après ablation complète. Toutefois il semble douteux que ce procédé permette une ablation vraiment totale de la glande. Aschner lui-même qui en admet les difficultés considère comme sans importance le fait qu'il reste quelques débris glandulaires. Dans tous ces cas, c'étaient des symptômes d'hypopituitarisme qui apparaissaient. Les animaux, s'ils étaient jeunes restaient petits, ils gardaient leurs dents de lait et leur duvet laineux, leurs épiphyses ne se soudaient pas. Le corps thyroïde était hypertrophié, le thymus persistait et l'on trouvait la couche corticale des surrénales épaissie. Le développement des organes sexuels était notablement retardé. Ces animaux engraisaient. Chez l'animal adulte le principal effet de l'ablation était la surcharge grasseuse des tissus.

Benedict et Homans ont trouvé que la sécrétion d'acide carbonique était diminuée chez les chiens hypophysectomisés. Chez l'animal en état de grossesse, Aschner admet que l'extirpation de la pituitaire est toujours suivie d'avortement.

Les expériences d'autres auteurs ont abouti à des résultats différents. Ainsi Horsley et Handelsmann qui ont tenté l'ablation complète chez un grand nombre d'animaux, principalement par la base du crâne, établissent que si la plupart de leurs sujets meurent dans les quarante-huit heures, ce résultat est dû à des accidents opératoires (shock, hémorragie, infection). Ceux qui survivent ne montrent aucun des symptômes décrits plus haut comme caractéristiques de l'apituitarisme.

Mais si l'on considère les effets cliniques produits par une maladie destructive du corps pituitaire, il paraît douteux que l'ablation de la glande ait été aussi complète dans les cas ci-dessus que dans ceux de Paulesco et Cushing ; le procédé utilisé par ces derniers semble laisser la porte ouverte à moins d'objections que celui qui consiste à atteindre la glande à travers la base du sphénoïde.

Effets de l'ablation partielle de la glande et de ses lésions

Les résultats des lésions qui impliquent seulement une ablation partielle sont plus instructifs que ceux fournis par une extirpation plus

complète alors même que les symptômes sont plus aigus. Les effets les plus nets sont obtenus chez de jeunes animaux. Le retard dans le développement après hypophysectomie a été décrit par plusieurs auteurs; les expériences de Cushing et de Biedl ont établi que ce retard est caractéristique de la diminution de la substance pituitaire et de l'abaissement concomitant du taux de la sécrétion des autacoïdes par la glande. Le travail d'Aschner, auquel il a déjà été fait allusion, apportait une confirmation nette et importante de cette opinion, bien que cet auteur lui-même, pensât que dans la plupart des cas l'ablation avait été complète et que cet état était celui de l'apituitarisme.

Les troubles du développement apparaissent sous forme de dimi-



Fig. 73. — Chien âgé de 18 mois, hypophysectomie (à gauche); témoin de la même portée (à droite). (Aschner). L'opération a été faite à 8 semaines.

nution générale de la taille, de lenteur du processus d'ossification qui reste imparfait, de retard dans le développement des organes sexuels qui gardent longtemps leur état infantile. On a généralement noté aussi de l'imbécilité mentale. En dépit du retard dans le développement il y a une tendance marquée à la formation de surcharge grasseuse, à ce point que le poids de l'animal opéré peut dépasser celui de l'animal témoin. Même chez l'animal

adulte la tendance à l'obésité est un trait caractéristique de l'état qui suit l'hypophysectomie partielle. Accompagnant cette tendance et contribuant peut-être à la produire, on observe une haute tolérance pour les sucres; la limite de la glycosurie alimentaire est nettement élevée. C'est l'effet inverse de celui que produit l'injection d'extrait du lobe postérieur et il résulte, sans doute possible, de l'insuffisance de la sécrétion du lobe postérieur, qui, selon Cushing, « est essentielle au métabolisme des hydrates de carbone ».

Cushing (en collaboration avec Goetsch et Jacobson, 1911) a trouvé que, immédiatement après l'opération de l'hypophysectomie partielle, il survient d'abord une glycosurie temporaire. Ce résultat peut être dû à la résorption de la sécrétion accumulée et à la blessure opératoire. Cet effet toutefois disparaît bientôt; il est suivi de l'établissement définitif d'un état caractérisé par une tolérance augmentée pour le sucre.

Les animaux qui ont acquis cette tolérance supporteront la perte du pancréas sans devenir diabétiques.

La lésion du lobe postérieur ou même sa manipulation est souvent suivie (probablement pour les mêmes raisons : mise en liberté du liquide sécrété et mis en réserve et peut-être irritation momentanée due à la blessure) d'une glycosurie marquée et aussi d'une polyurie qui peut persister longtemps après que la glycosurie a disparu, ou peut exister dès le début sans glycosurie (diabète insipide). Par exemple un cas de lésion analogue de la pituitaire chez un chien opéré par moi, le taux d'urine

s'est élevé de 40 centimètres cubes par jour à 230 centimètres cubes et resta les dix neuf jours suivants à une moyenne de 119 centimètres cubes. Dans un autre cas, de 110 centimètres cubes, moyenne de onze jours normaux, le taux moyen des onze jours qui suivirent immédiatement l'opération s'éleva à 183 centimètres cubes. Cette moyenne fut toutefois beaucoup plus élevée, atteignant 266 centimètres cubes, les troisième, quatrième et cinquième jours. La simple exposition à l'air de la pituitaire ne semble pas avoir de tels effets. Un cas a été observé par Simmonds chez un homme qui portait une tumeur maligne de la partie nerveuse s'étendant à la partie intermédiaire avec un diabète insipide marqué (10 à 19 litres d'urine par jour). Dans ce cas les cellules de la tumeur maligne ont probablement assumé les fonctions des tissus aux dépens desquels elles s'étaient développées (1).

Cushing a trouvé que l'excitation du sympathique cervical ou de son



Fig. 74. — Jeune chien âgé de 8 mois, quatre mois après l'ablation de la plus grande partie du corps pituitaire (Cushing). Remarquer la tendance à l'obésité et le développement insuffisant des organes sexuels.

1. [D'après Camus et Roussy, la polyurie qu'on observe soit en clinique, soit en expérimentation chez les chiens ayant subi des opérations sur l'hypophyse n'est pas due à la lésion de l'hypophyse, mais à celle d'un centre nerveux situé au niveau de la substance grise du tube cinereum au voisinage de l'infundibulum, à la base de l'encéphale.

La lésion de cette zone nerveuse produit une perturbation de l'équilibre aqueux de l'organisme, et la polyurie s'établit même si on rationne l'eau, elle précède la polydipsie. L'ablation préalable de l'hypophyse ne l'empêche pas de se produire quand on lèse la région

ganglion supérieur provoque de la diurèse ; il pense que cette excitation agit en provoquant la sécrétion du lobe postérieur, puisque l'excitation du ganglion cervical supérieur reste sans effet, la pituitaire une fois enlevée. Aussi conclut-il que les nerfs qui commandent la sécrétion de la pituitaire atteignent la glande en traversant ce ganglion. Cushing établit aussi que l'excision du lobe postérieur ou la séparation du pédoncule est quelquefois suivie d'une polyurie prolongée, ceci peut être dû à l'ir-

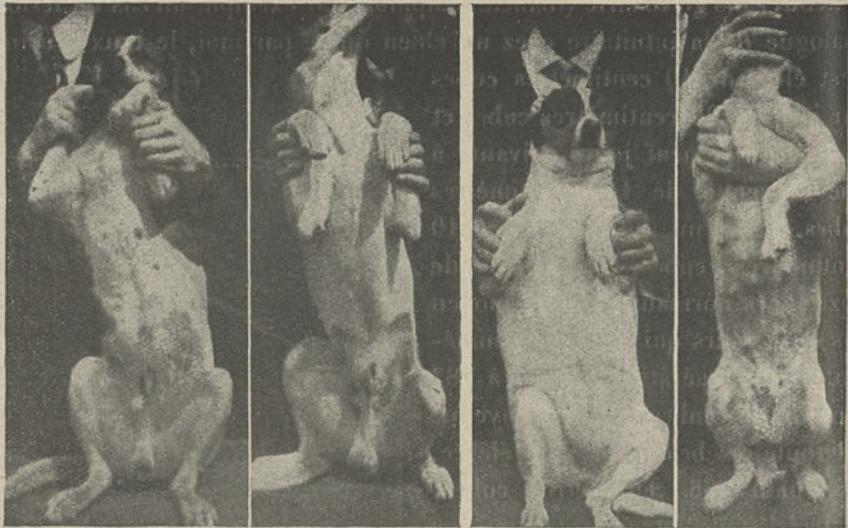


Fig. 75. — Chiens adultes, mâle et femelle, quelques mois après ablation de la plus grande partie du corps pituitaire. Dans chaque cas on voit un témoin de la même portée à la droite de l'animal opéré (Cushing). La tendance à l'adiposité est bien marquée dans les deux sexes.

ritation du fragment qui subsiste de la partie intermédiaire. Selon Weed, Cushing et Jacobson, la piqûre de la pituitaire donne pour la production de la glycosurie des résultats aussi nets que la piqûre du quatrième ventricule faite par Cl. Bernard. Dans les deux cas il doit y avoir du glycogène disponible c'est à dire du glycogène résultant de l'ingestion récente d'hydrates de carbone. Les deux expériences, celle-ci et la piqûre de Cl. Bernard restent sans effet après section de la moelle au niveau du quatrième segment thoracique (1).

opto-pédonculaire. D'autre part l'ablation totale de l'hypophyse faite sans léser l'infundibulum ne donne pas de polyurie. Ces auteurs ont opéré sur des chiens par la voie buccale (Soc. de biol. 29 nov. 1912, 24 janv. 1914 et 21 fév. 1914). Ces expériences très importantes ne peuvent supprimer ni les modifications obtenues par Schäfer dans le rythme de la sécrétion urinaire par injection d'extrait hypophysaire, ni les résultats obtenus en clinique dans le diabète insipide (note 1, p. 127). Ces faits en apparence contradictoires s'expliquent peut-être avec Maranon et Pintos par l'existence de centres nerveux régulateurs de la diurèse à la base de l'encéphale, sans que cela soit incompatible avec l'existence de régulateurs endocriniens de la diurèse].

1. [Depuis que ces lignes ont été écrites, l'accord n'a pu se faire entre les expérimenta-

Effets produits par la greffe et par l'ingestion de glande pituitaire

De nombreuses tentatives ont été faites pour augmenter la sécrétion interne de la pituitaire, spécialement celle de la partie antérieure, en greffant la glande ou des fragments de la glande d'un animal de même espèce en diverses parties du corps ; mais jusqu'ici elles ont toujours abouti à des échecs, la greffe disparaissant ou tout au moins subissant une dégénérescence en peu de jours. Chez les rats blancs, les lapins et les cochons d'Inde, j'ai, à différentes reprises, transplanté l'organe entier ou de petits fragments sous la peau de l'aîne, dans la cavité péritonéale, dans la substance même des reins, dans la rate, dans la substance cérébrale mais ce fut toujours sans résultat, ou tout au moins avec un effet seulement passager sur la quantité d'urine secrétée ; cet effet était dû évidemment à l'autacoïde du lobe postérieur. Une seule fois Cushing et ses collaborateurs sont parvenus à greffer durant un mois au moins chez un animal la glande qu'on venait de lui enlever. A. Exner semble avoir obtenu quelque chose qui ressemblait à un résultat positif chez des rats, sans ablation préalable de la glande ; car il a pu observer en les comparant à des témoins une accélération passagère de la croissance chez les animaux auxquels il avait greffé une pituitaire. D'autres méthodes semblent pouvoir donner de l'hyperpituitarisme :

Ce sont : 1° L'addition de substance pituitaire à la nourriture ; 2° l'injection sous-cutanée d'extraits à intervalles réguliers, pendant une période prolongée. La seconde méthode employée par quelques observateurs a produit un retard de croissance du squelette et du corps en général, résultat entièrement contraire à ce qu'on attendait, si, comme cela semble probable, les symptômes d'acromégalie qui vont être décrits tout à l'heure sont dus à l'hyperthrophie de la glande, en particulier à

teurs qui, malgré tous leurs efforts, n'ont encore pu nettement déterminer le rôle respectif des trois portions de la glande. Goetsch, Cushing et Jacobson (1914), après avoir pensé que l'obésité et les troubles du métabolisme hydrocarboné étaient dus à une lésion du lobe antérieur, écrivirent ensuite qu'ils dépendaient de celle du lobe postérieur ; celle du lobe intermédiaire entraînerait surtout la polyurie et la polydipsie. Blair Bell dans un volumineux travail (*Exp. oper. on the pituitary. Quart. J. Exp. Physiol.*, t. XI, 1917, p. 77) déclare qu'il n'est pas d'accord avec Paulesco et Cushing sur la reproduction expérimentale de la dystrophie adiposo-génitale. L'ablation partielle du lobe antérieur provoque une atrophie génitale, mais le syndrome complet ne s'observerait que si l'on détruit la tige pituitaire. Dans ces conditions, on supprime la circulation sanguine dans toute la glande ; les cellules subissent une atrophie discrète et le syndrome se développe. L'auteur donne dans son article des photographies remarquables de chiens atteints de dystrophie adiposo-génitale consécutive à cette opération.]

celle de la portion antérieure. La première méthode au cours d'une série d'expériences, entreprises par moi sur des rats blancs et étendues sur une période de plusieurs mois n'a pas eu constamment d'action favorisante sur la croissance de jeunes animaux, bien qu'elle n'ait pas déterminé non plus de retard. R. Wulzen rapporte que des poussins à la nourriture desquels on avait ajouté de la pituitaire, ont présenté un retard dans le développement ; que l'effet était beaucoup plus marqué chez les mâles que chez les femelles.

Un résultat encore plus remarquable qui ait été obtenu par l'ingestion de substance pituitaire (lobe antérieur), est celui décrit par L. N. Clark (1) sur des poules pondeuses. Dans la première expérience, 35 poules Leghorn blanches, en même temps que deux jeunes coqs de la même couvée avec qui elles étaient appairées, reçurent chacune quotidiennement pendant huit jours, l'équivalent de 20 milligrammes de substance pituitaire fraîche ajoutée à la nourriture habituelle. Au cinquième jour la production d'œufs de tout le lot se trouvait élevée d'une moyenne de 18 par jour à 33 ; bien qu'elle ait diminué par la suite, cette augmentation persistait quelques jours après que l'on avait cessé de donner de la pituitaire. Ce n'était pas seulement la ponte qui, comparée à celle d'animaux témoins était augmentée, mais aussi la fertilité de ces œufs et la production des poussins qui était extraordinairement accrue. Pour pousser plus avant ces expériences, de nouveaux essais furent entrepris sur 655 poules Leghorn blanches, âgées d'un an et sans mâle ; les mêmes doses que plus haut étaient administrées à chaque poule pendant quatre jours. Le nombre moyen d'œufs pondus par l'ensemble des poules pendant les quatre jours qui avaient précédé l'ingestion de substance était de 233 et fut de 352 dans les quatre jours qui suivirent cette administration. Ces expériences étaient faites à un moment de l'année où la production des œufs de poules tend à diminuer plutôt qu'à augmenter.

Ni R. Pearl (2), ni Sutherland Simpson (3) n'ont pu reproduire ces résultats.

Cependant Uhlenhuth (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, XVIII, 1920) rapporte que chez les Urodèles (*Amblyostoma opacum* et *A. tigrinum*) l'ingestion de la substance pituitaire peut non seulement accélérer la croissance, mais même être cause de la production d'animaux beaucoup plus grands qu'ils ne le seraient à l'état normal.

1. Clark, *The effect of pituitary substance on the egg production of the domestic fowl* (*J. of Biol. Chem.* 1915, XXII, p. 485).

2. R. Pearl, *Studies on the physiology of reproduction in the domestic fowl* (*J. of Biol. Chem.*, 1916, XXIV, p. 123).

3. Sutherland and Simpson, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, XVII, 1920.

CHAPITRE XIV

LE CORPS PITUITAIRE (*Suite*)

Étude clinique

Les symptômes cliniques dus respectivement soit à l'hypertrophie de la glande, soit à l'insuffisance de sa sécrétion sont très variés. Bien que nombre d'entre eux aient été décrits depuis longtemps, ce n'est qu'à une date toute récente que quelques-uns ont été interprétés comme résultant des altérations de la pituitaire; ainsi certaines affections autrefois obscures se sont peu à peu éclairées. Ce progrès dans nos connaissances a été dû surtout aux expériences sur les animaux, expériences que nous venons de décrire. Sur cette question la littérature est devenue rapidement considérable. Un grand nombre de cas dans lesquels la pituitaire jouait un rôle étiologique avaient été décrits par Harvey Cushing dans *The Pituitary Body and its Disorders*, 1910, travail qui, au point de vue clinique, marque une époque dans l'étude de cet organe.

L'évolution de plusieurs affections du corps pituitaire (cas que Cushing a rangé sous la rubrique *dyspituitarisme*) est la suivante : elles débutent par une hypertrophie du lobe antérieur et s'annoncent par des signes de fonctionnement exagéré (hyperpituitarisme). Après un temps variable — qui peut être très long — surviennent des altérations dégénératives de l'organe hypertrophié ; il en résulte une diminution progressive (hypopituitarisme) ou même quelquefois une suppression complète de sa fonction (apituitarisme). L'hypertrophie du début se reconnaît en général à la diminution du champ visuel, causée par la compression qu'exerce la glande hypertrophiée sur la chiasma des nerfs optiques. Ce sont ainsi les oculistes qui ont en général à faire les premiers le diagnostic de cette affection. Bien qu'il y ait perte de la vision, celle-ci peut ne pas relever d'une destruction véritable des fibres nerveuses, car on a souvent remarqué qu'après ablation opératoire de la glande ou après une intervention tendant à diminuer la compression qu'elle exerce,

le malade retrouve rapidement la vue. Accompagnant ou précédant les symptômes visuels, certains autres signes se développent qui indiquent

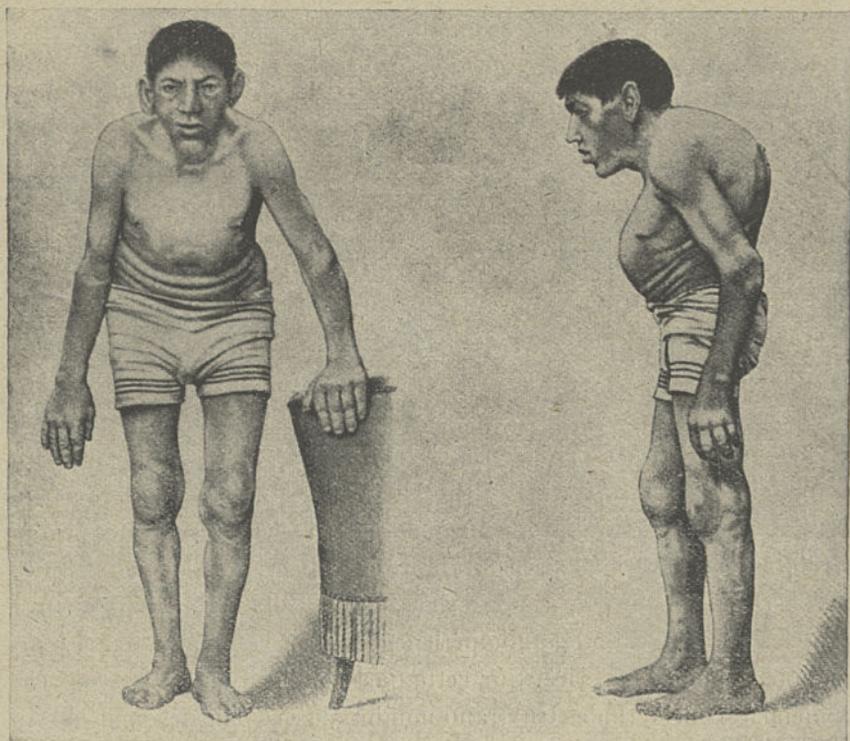


Fig. 76. — Cas d'acromégalie ; vue de face et de profil (d'après Klebs et Frische.) Ces images montrent l'hypertrophie des mains, des pieds, des articulations, l'allongement en masse de la face, l'épaississement des lèvres, la cyphose dorsale, l'aspect apathique.



Fig. 77. — A, B, C, D, photographie du même sujet, montrant le développement progressif de la physionomie caractéristique de l'acromégalie (Cushing.)
A, à 24 ans, avant le début de la maladie ; B, à 29 ans, au début de l'affection ; C, à 37 ans ; D, à 42 ans.

l'apparition du syndrome particulier (voir fig. 76-77) décrit par Pierre Marie en 1886 sous le nom d'*acromégalie*. L'affection ainsi nommée avait déjà été décrite par d'autres auteurs, et son association avec l'hypertro-

phie du corps pituitaire avait déjà été reconnue. Mais c'est à Pierre Marie dont le nom s'associe plus tard à celui de Marinesco que nous sommes redevables de la première description complète du syndrome en question. Le nom qu'il lui donna rend compte du symptôme le plus apparent (hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieure, inférieure et céphalique).

Les mains (fig. 78), les pieds et la face sont surtout hypertrophiés et la radiographie montre une prolifération particulière, en champignon, des phalanges unguales (fig. 76). Mais l'hypertrophie n'est pas limitée aux os des extrémités; elle affecte tout le squelette qui s'épaissit et s'allonge. Il y a souvent un développe-



Fig. 78. — Main typique d'acromégalie (Cushing). Remarquer l'élargissement de la paume et des doigts, la petitesse relative des ongles dont la lunule manque.

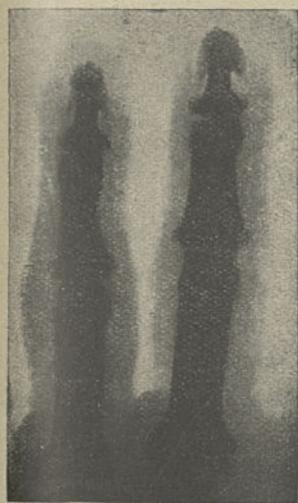


Fig. 79. — Radiographie de deux doigts d'un acromégalique (Cushing), montrant l'aspect en champignon très particulier des phalanges unguéales.

ment musculaire considérable, le sujet est anormalement fort. Si l'affection survient chez l'adulte, c'est à dire après que les cartilages épiphysaires se sont ossifiés, les os longs ne s'allongent plus et la taille du sujet est peu modifiée, car l'allongement de la colonne vertébrale qui peut encore se produire est compensée par la cyphose qui survient à un stade un peu plus avancé de la maladie. Mais si l'hyperpituitarisme survient alors que les cartilages ne sont pas encore ossifiés, les os longs s'allongent démesurément, assez pour que le sujet atteigne une taille inusitée. Cet état est connu sous le nom *gigantisme pituitaire* (1) [fig. 80]. Il est essentiellement de même nature que l'acromégalie (Tamburini, Woods-Hutchinson, Lannois et Roy).

Dans l'acromégalie, il existe toujours une hypertrophie de la pituitaire. Cette augmentation de volume se présente souvent sous forme d'une tumeur considé-

1. Il existe une autre forme de gigantisme sans hypertrophie pituitaire mais associée à un développement sexuel défectueux; ce gigantisme est analogue à celui qui suit la castration avant la puberté (Voir Byrom-Bramwell, *Etudes cliniques*, IV, *Edin. Med. Jour.*, juin 1915).

nable que l'on peut déceler pendant la vie par des radiographies du crâne, la selle turcique se montrant notablement élargie. La tumeur



Fig. 80. — Cas de gigantisme (Cushing). Le sujet a 36 ans d'âge et 8 pieds 3 pouces de hauteur. Remarquer le grand allongement de la face, l'expression stupide, les membres allongés, l'étroitesse de la poitrine, les jointures élargies, les mains et les pieds énormes et l'insuffisance des poils (hypotrichose) : ce dernier symptôme est inconstant.

intéresse habituellement le tout ou la plus grande partie du lobe antérieur et, si elle est volumineuse, elle peut, comme il a déjà été dit, affecter la vision, produire de la céphalée et d'autres symptômes d'hypertension intra-cranienne.

En dehors des modifications du squelette, d'autres symptômes apparaissent : le tégument s'épaissit ; les glandes de la peau augmentent d'activité et les poils se mettent à pousser d'une façon anormale sur le corps (*hypertrichose*). On observe souvent de bonne heure une diminution de l'activité sexuelle, quelquefois précédée d'une période d'excitation.

Il y a souvent aussi de la glycosurie ou une simple polyurie (1). Quand cet état clinique est réalisé, il doit être probablement en rapport avec une hypertrophie de la partie intermédiaire, plutôt que de la partie antérieure. La maladie progressant, la glycosurie peut faire place à une haute tolérance pour le sucre due à une hypoplasie ou à une dégénérescence secondaire de la partie intermédiaire. Selon André Léri on trouve la glycosurie dans 30 à 50 0/0 des cas d'acromégalie. Il est intéressant de noter que, dans

la grossesse, état dans lequel la glande s'hypertrophie, la glycosurie n'est pas rare.

Marie et Marinesco furent primitivement amenés à penser que l'acro-

1. Byrom Bramwell. *Intracranial Tumours*, 1888, et *loc. cit.*, 1915.

mégalie est due à une affection destructive de la glande puisque dans de nombreux cas on trouva que la tumeur était de nature maligne et que la substance de la glande a bien été détruite (1). C'est cette idée qui inspira les essais qui tendaient à enlever ou à détruire la glande chez l'animal pour réaliser si possible un syndrome analogue. Mais au lieu de produire une croissance exagérée, cette opération amenait un résultat directement opposé, un retard et une diminution du squelette et du corps. Il est maintenant admis que les tumeurs de la glande qui donnent de l'acromégalie sont, au début, du type glandulaire (adénome), bien qu'elles puissent plus tard subir des transformations malignes ou kystiques qui aboutissent à la destruction du tissu glandulaire. Des auteurs autorisés pensent aussi que les symptômes caractéristiques de l'acromégalie sont primitivement dus à de l'hyperpituitarisme, à une exagération de la fonction, bien que celle-ci puisse être pervertie à un degré quelconque.

Dans les stades ultérieurs, les effets de la destruction peuvent devenir nettement apparents et remplacer les symptômes dus à l'hypertrophie. Quelquefois la tumeur glandulaire est d'emblée maligne, mais, même dans ce cas, de nombreuses cellules tendent à ressembler à celles de la glande normale (adénome malin) et là encore les symptômes de l'acromégalie peuvent apparaître. Personne n'a encore réussi à provoquer expérimentalement les effets de l'hyperpituitarisme, soit par une opération, soit par ingestion de la glande.

On doit bien savoir, que tous les cas de tumeur de la pituitaire ne s'accompagnent pas des symptômes de l'acromégalie; ces tumeurs peuvent être d'emblée destructives et produire l'état inverse, c'est à dire l'hypopituitarisme.

Les résultats de la destruction partielle de la glande chez les animaux montrent, comme nous l'avons vu, quels sont les symptômes qui relèvent de l'insuffisance de cette glande (p. 139). Quand des signes analogues apparaissent chez l'homme, il est naturel de conclure qu'ils



Fig. 81. — Cas de blessure par balle du corps pituitaire. (Madelung.)

1. Pierre Marie semble avoir plus récemment modifié son opinion, il penche en somme à penser qu'il y a perversion, et non pas suppression de la sécrétion, ce qui produit une croissance anormale.

ont la même cause, à savoir une insuffisance pituitaire; dans quelques cas, on a pu obtenir par radiographie ou par examen direct à l'autopsie la certitude de la diminution de volume de l'organe.

L'hypopituitarisme, par diminution soit du volume, soit de l'activité de la glande, est probablement la cause du syndrome décrit par Fröhlich en 1904 et nommé par Bartels « *dystrophie adiposo-genitalis* ». Les symptômes de cette affection rappellent de près ceux que

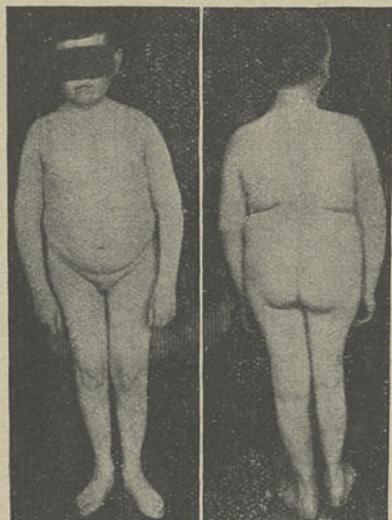


Fig. 82. — Cas d'infantilisme pituitaire (Byrom Bramwell). Le malade avait 27 ans quand il fut photographié. Sa taille était de 4 pieds 1 3/4 pouces. Remarquer l'arrêt de développement des organes sexuels, l'absence de poils, l'adiposité, les membres frêles, les doigts minces et une allure générale du corps rappelant le type féminin.

présentent les animaux qui ont subi l'ablation partielle ou totale de la glande. Un cas dans lequel apparurent des symptômes analogues fut décrit par Madelung en 1904, chez une fille âgée de neuf ans (fig. 81) dont la pituitaire avait été détruite par une balle qui s'était logée dans la selle turcique. Les signes que l'on attribue à l'insuffisance pituitaire sont, comme on peut le supposer, le contraire de ceux décrits pour l'hyperpituitarisme. Lorsque l'affection débute avant l'adolescence, la taille, au lieu de devenir géante comme dans l'hyperpituitarisme, reste petite (fig. 82). Cette exiguïté de la taille coïncide généralement avec une adiposité marquée, à tel point que le poids du corps peut être considérable par rapport à la taille. Le développement sexuel est retardé et peut rester interrompu produisant

de façon plus ou moins permanente un état d'infantilisme sexuel. Chez la femelle les règles sont irrégulières ou manquent; dans les deux sexes il y a développement insuffisant des caractères sexuels secondaires, tels que : les poils sur la face (chez le mâle) et sur le pubis (dans les deux sexes). Les poils qui dans cet état d'infantilisme sexuel apparaissent chez le mâle ne s'étendent pas jusqu'à l'ombilic comme cela est habituel dans ce sexe, mais revêtent la disposition qui est caractéristique chez la femelle et restent limités au mont de Vénus. Par ailleurs les cheveux sont généralement abondants. Ces caractères de la trichose ne sont pas les seuls signes de féminisme que l'on observe chez les sujets atteints d'hypopituitarisme. Ceux-ci présentent généralement un bassin

élargi, un certain degré de *genu valgum*, des membres arrondis, de petits pieds, des mains avec des doigts effilés et quelquefois un développement très marqué des mamelles. Les radioscopies des os montrent généralement une persistance des lignes épiphysaires (fig. 83), la peau est douce et délicate, sans moiteur, les ongles sont petits et minces et les lunules manquent à leur base.

La tendance à l'adiposité peut, d'après Cushing être attribuée à l'in-



Fig. 83. — Radiographie d'une main dans le cas d'infantilisme montré dans la précédente figure (Byrom Bramwell). Remarquer les phalanges minces et les épiphyses encore détachées. Réduction de 6 pouces 1/2.

suffisance de la sécrétion du lobe postérieur. Cette insuffisance s'associe généralement à une tolérance anormale pour le sucre et à un pouvoir d'assimilation excessif pour les hydrates de carbone qui se transforment en graisse et produisent l'obésité.

On trouve le plus souvent que la température du corps est inférieure à la normale ; on observe, en même temps que les symptômes qui résultent de cette hypothermie, une baisse de la tension artérielle et du

ralentissement du pouls (1); il y a souvent aussi de la somnolence et de l'apathie (2). On a quelquefois des troubles psychiques, et dans certains cas, une tendance à l'épilepsie.

L'hypopituitarisme et les symptômes qui l'accompagnent peuvent résulter d'une simple atrophie de la glande comme cela semble avoir été le cas pour le malade de Byrom Bramwell que représente la figure 82. Chez ce sujet la radioscopie montrait une petite selle turcique. Ce trouble sécrétoire peut dépendre aussi d'une destruction de la glande par un kyste ou de la compression exercée sur elle par une tumeur voisine.

Quand l'hypopituitarisme survient après l'adolescence, certains des symptômes ci-dessus manquent, mais l'abaissement de la température, la tolérance pour le sucre et l'apparition d'une adiposité excessive existent généralement, avec de la sécheresse de la peau et une absence de poils; il y a en outre une légère tendance chez le mâle à prendre le type de trichose féminine, alors même que le type mâle existait antérieurement. Selon Cushing, la pigmentation de la peau est un symptôme net chez beaucoup de ces sujets adultes et, comme il peut s'accompagner d'asthénie et d'hypotension artérielle, il est naturel de l'attribuer à une insuffisance surrénale concomitante; toutefois cette pigmentation atteint difficilement la teinte bronzée que l'on rencontre dans quelques cas de maladie d'Addison par tuberculose surrénale.

Comme nous l'avons déjà dit, l'évolution de certains cas d'affections de la pituitaire montre que des symptômes spécifiques d'hypopituitarisme peuvent succéder au syndrome caractéristique de l'hyperpituitarisme: sans doute, dans ces cas, on peut s'attendre à ne rencontrer que peu ou pas de modifications régressives du squelette et du corps. On voit ainsi que l'hyperplasie glandulaire et l'hyperpituitarisme consécutif, s'ils surviennent pendant l'adolescence avec leur cortège des symptômes habituels (croissance exagérée du corps, exubérance du système pileux, précocité sexuelle parfois), peuvent être, dans certains cas, suivis d'hypoplasie glandulaire et de régression des symptômes du début: celle-ci se traduit alors par une diminution de l'instinct sexuel qui peut même aller jusqu'à l'impuissance et par une adiposité excessive; en même temps le mâle prend quelques-uns des attributs féminins caractéristiques que nous avons décrit comme associés à l'hypopituitarisme. Cette modi-

1. [On peut reproduire ces symptômes chez l'animal en lésant la glande; mais on discute pour savoir si toute la glande doit être lésée, ou seulement l'un des lobes (voir p. 141 et note 1 p. 143). Cushing avait constaté que la température subnormale des animaux qui présentent le syndrome peut être relevée par injection d'extrait du lobe antérieur].

2. Cushing a prétendu que ces symptômes ressemblent beaucoup à ceux que présentent les animaux qui vont subir l'hibernation.

fication des signes de la maladie complique l'aspect clinique dans bon nombre de cas; seule l'étude approfondie de chacun d'eux peut révéler l'existence de ces complications.

Dans les cas nombreux où l'affection débute par une hyperplasie de la glande suivie de modifications dégénératives de l'organe hypertrophié susceptibles d'entraîner éventuellement l'apituitarisme, on peut voir cette évolution se poursuivre durant plusieurs années, mais à la fin le malade perd ses forces et dépérit peu à peu. La mort survient alors dans des conditions qui doivent être analogues à celles de la *cachexie hypophyséoprive* telle que l'ont décrit Paulesco, Cushing et Biedl chez les animaux qu'ils avaient opérés (p. 139). Il semble bien que ce soit là l'évolution ordinaire de l'affection connue sous le nom d'acromégalie.

Il est infiniment probable que le développement acromégalique du squelette est produit par l'hypertrophie et l'hypersécrétion du lobe antérieur. Cette opinion est confirmée par les résultats de l'extirpation partielle de la glande chez les animaux et de l'ablation opératoire des tumeurs pituitaires chez l'homme. Hoehenegg en particulier a décrit un cas dans lequel peu de jours après l'ablation, apparut une remarquable atténuation des symptômes avec diminution progressive de la taille, des extrémités élargies et à la fin, une guérison complète. La glande thyroïde dans ce cas et dans un autre qui fut opéré avec un plein succès par le même chirurgien s'hypertrophia de façon permanente. Dans les deux cas la tumeur pituitaire était un adénome malin. Dans d'autres cas opérés par Hoehenegg, Cushing et d'autres, où l'ablation du lobe antérieur hypertrophié avait seule été pratiquée, les résultats opératoires avaient été moins frappants, mais la régression des symptômes qui succéda à l'extirpation partielle de la tumeur fut parfois très marquée. Nous sommes donc autorisés à penser que l'hypertrophie du squelette et les autres symptômes caractéristiques de l'acromégalie, sont dus à une hypertrophie du lobe antérieur de la pituitaire, tandis que celles du lobe postérieur produit des effets totalement différents.

Les symptômes dus à l'hypopituitarisme varient suivant que le lobe antérieur ou le lobe postérieur de la glande sont surtout affectés. Dans le premier cas (lobe antérieur) il semble que l'effet principal porte sur la taille. Quand c'est le lobe postérieur qui est intéressé, on voit habituellement survenir une tendance à l'adiposité et une insuffisance du développement sexuel, sans que ces symptômes soient nécessairement accompagnés d'une diminution de taille. On peut voir toutefois ces états s'accompagner d'un développement exagéré du corps qui, cette fois n'est plus localisé au squelette, et le sujet garde l'aspect caractéristique de

l'infantilisme. Il est rare que de tels symptômes d'insuffisance du lobe postérieur coexistent avec les signes d'acromégalie et s'associent à une hypertrophie du lobe antérieur. Les rapports de l'adiposité avec l'insuffisance du lobe postérieur ressortent encore de ce fait que, selon Strad, elle ne s'accompagne jamais de glycosurie ou de polyurie, symptômes qui sont presque certainement la conséquence d'une hyperactivité de ce lobe.

En ce qui concerne l'action de la partie antérieure sur la croissance, on a décrit des cas de nanisme avec pituitaire notablement diminuée et atrophiée; il est bon de signaler toutefois que l'on a rapporté des cas dans lesquels la pituitaire était au contraire augmentée. Il est logique d'admettre que dans ces derniers, l'hypertrophie n'est pas due à une véritable hyperplasie glandulaire comme dans l'acromégalie mais qu'elle présente les caractères d'un développement anormal ou destructif. Il faut prendre bien garde de ne pas adopter hâtivement cette conclusion rapide pour la seule raison qu'elle cadre bien avec l'opinion admise que l'hypertrophie de la glande a pour effet de produire des géants et des acromégaliques. Il n'en faut pas moins retenir que dans plus d'un cas de nanisme nettement associé à une hypertrophie de la pituitaire, la tumeur se trouvait être franchement en dehors de la glande et la comprimait. Il faut se rappeler aussi que l'hyperactivité de la fonction naturelle d'un organe ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation de volume; nous en avons un exemple dans le goître endémique. Il y a finalement lieu de croire que le nanisme est associé à une diminution soit du volume, soit de l'activité du lobe antérieur de la pituitaire. Ces modifications peuvent se produire soit dans l'enfance soit même chez le fœtus.

Si l'on admet, ce qui est probable, que les deux portions de la glande ont des fonctions différentes, on peut s'attendre à ce que, au cours des affections de ces organes, l'augmentation ou la diminution de la fonction de l'une ou l'autre partie puissent déterminer des symptômes cliniques très différents. Ainsi les lobes antérieur et postérieur ensemble, le lobe antérieur ou le lobe postérieur isolément peuvent présenter une activité exagérée ou diminuée. Sous l'influence de ces diverses conditions l'aspect clinique sera différent. Les surrénales et l'appareil thyro-parathyroïdien peuvent, ce n'est pas douteux, offrir des problèmes tout aussi complexes.

CHAPITRE XV

LE CORPS PITUITAIRE (Suite)

Rapports du corps pituitaire avec les autres glandes endocrines

Les relations de la glande pituitaire avec les autres glandes à sécrétion interne sont très étendues. Cow a récemment montré que la sécrétion du lobe postérieur est excitée par l'extrait duodéal, ce qui se traduit par le passage à dose anormale de ses hormones dans le liquide céphalo-rachidien. La sécrétion de ce lobe est aussi en relation avec la fonction glycogénique du foie et il semble aussi qu'il y ait une interaction mutuelle entre les autacoïdes de ce lobe et ceux du pancréas, des surrénales, de la thyroïde et des glandes sexuelles. De plus Ascoli et Legnani remarquèrent que chez les chiens qui survécurent un temps suffisant à l'ablation de la pituitaire, il se produisit une diminution du volume de la rate, avec disparition des corpuscules de Malpighi, une régression précoce du thymus, une augmentation de volume du corps thyroïde, avec accumulation de colloïde dans ses vésicules, comme cela se voit dans le goître endémique, ainsi qu'un accroissement du taux des lipoïdes, dans les cellules de la zone corticale des surrénales. Il est nécessaire d'examiner de plus près les relations de la pituitaire avec certains de ces organes.

Avec les glandes sexuelles. — J'ai déjà parlé des rapports du corps pituitaire avec les glandes sexuelles et des caractères sexuels secondaires à propos des symptômes associés à l'hyper ou à l'hypopituitarisme. En dehors de l'effet que ces modifications fonctionnelles peuvent avoir sur le développement des caractères sexuels secondaires et sur l'activité des organes de reproduction, il semble que la fonction sexuelle ait une action de réciprocité sur la pituitaire. Quelques auteurs ont décrit une hypertrophie de la glande et une augmentation du nombre des grandes cellules

oxyphiles de sa partie antérieure à la suite de la castration. Livingston trouva que chez les lapins, cet effet est plus marqué chez la femelle que chez le mâle. De plus Steinach et Scheidt affirment que les modifications de la pituitaire consécutives à la castration sont évitées par la greffe d'un autre ovaire ou d'un autre testicule chez l'animal castré; puisque dans ces conditions les cellules génératives subissent une atrophie, ils attribuent le résultat ainsi obtenu aux cellules interstitielles de la glande greffée. Enfin on a trouvé que la menstruation et la grossesse sont associées à une hypertrophie de la glande; il semble même que, dans la grossesse, la pituitaire puisse atteindre 2 ou 3 fois son volume normal.

Avec le corps thyroïde et les parathyroïdes. — Rogowitsch, le premier, en 1886 montra que, après l'ablation du corps thyroïde, la glande pituitaire s'altère et s'hypertrophie. Cette opinion fut confirmée par d'autres observateurs. Degener trouva que cette augmentation de poids est directement proportionnelle au temps qui s'est écoulé depuis l'ablation de la thyroïde (chez les lapins). L'hypertrophie produite par la thyroïdectomie affecte toutes les parties de la glande, mais surtout la partie antérieure dans laquelle il n'est pas rare de voir se développer des vésicules contenant de la substance colloïde; ces éléments sont assez semblables à ceux du corps thyroïde. Le même aspect s'observe chez l'homme dans le myxœdème (Hale White) et dans d'autres affections qui entraînent des modifications atrophiques du corps thyroïde ou une déviation de sa fonction. A. E. Livingston écrit que l'ingestion de thyroïde empêche l'augmentation de volume de la pituitaire que devrait produire la thyroïdectomie.

Un autre effet frappant de la thyroïdectomie sur la glande pituitaire consiste en l'augmentation des masses granuleuses et hyalines dans la partie intermédiaire et leur passage en grand nombre à travers la partie nerveuse jusque dans le prolongement infundibulaire du troisième ventricule (fig. 84) (Herring), ce qui dénote une augmentation d'activité de la partie intermédiaire. On n'a pas vérifié si le même phénomène se produit aussi dans le myxœdème, ce qui est bien probable. Halpenny et Thompson décrivent aussi une hypertrophie de la pituitaire et une augmentation considérable du nombre des vésicules à colloïde dans la partie intermédiaire, comme conséquence de la parathyroïdectomie.

La substance colloïde pituitaire n'est pas identique à celle du corps thyroïde: il faut remarquer qu'elle ne contient pas d'iode, substance qui caractérise la composition de la colloïde thyroïdienne chez tous les animaux. Même plusieurs mois après l'ablation, Sutherland Simpson et

Andrew Hunter ne purent trouver la moindre trace d'iode dans la pituitaire du mouton. La glande pituitaire ne peut pas suppléer le corps thyroïde chez l'animal qui présente de la cachexie thyroïdienne, pas plus du reste que l'extrait pituitaire ne peut remplacer l'extrait thyroïdien dans le traitement du goitre et du myxœdème. Il n'est donc pas prouvé que ces deux organes exercent l'un par rapport à l'autre une action de suppléance. L'injection de leurs extraits a des effets très différents.

Les résultats de l'ablation de ces glandes chez de jeunes animaux montrent cependant qu'elles ont une certaine analogie fonctionnelle quant

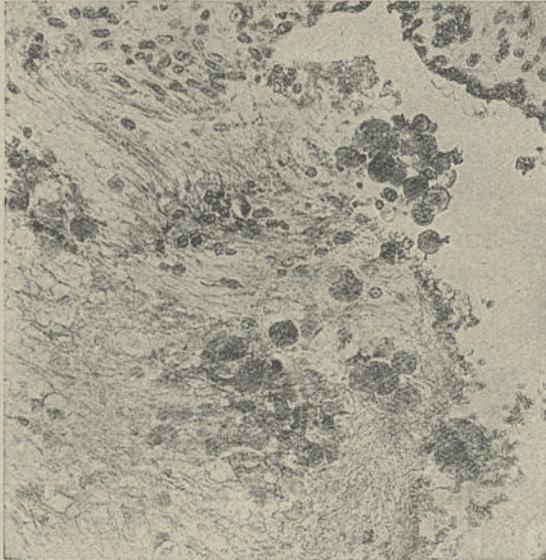


Fig. 84. — Coupe (passant par le repli infundibulaire et le collet) du lobe postérieur de la pituitaire d'un lapin sacrifié trois mois après l'ablation de la thyroïde. Agrandie 200 diamètres (Herring). Photographie. Cellules et corps colloïdes pénétrant dans la partie nerveuse et passant dans le repli infundibulaire.

à leur action sur la croissance et le développement. Dans les deux cas la croissance est ralentie ou arrêtée, le développement général du corps et celui des organes sexuels en particulier est enrayé et celui des fonctions les plus élevées du système nerveux est contrarié. Dans les deux cas aussi il y a tendance à l'adiposité, particulièrement marquée dans les cas de suppression de l'hypophyse, mais que l'on retrouve aussi dans le myxœdème et après la thyroïdectomie.

Avec les surrénales. — Qu'il y ait quelque relation entre la pituitaire et les surrénales, cela semblerait ressortir de ce que, comme Gottlieb l'a montré, les extraits du lobe postérieur de la pituitaire et ceux de la zone médullaire des surrénales exercent les uns pour les autres une influence

favorisante dans leur action sur les vaisseaux sanguins. Ainsi l'effet d'une injection de glande pituitaire est renforcé si on l'a fait précéder de celle d'une dose même faible d'adrénaline et vice versa. Il est probable également que l'injection d'extrait du lobe postérieur de la pituitaire détermine l'augmentation du taux de l'adrénaline contenu dans le sang.

Avec le pancréas et les autres organes régulateurs du métabolisme des hydrates de carbone. — L'hypopituitarisme, qu'il résulte d'une maladie ou d'une intervention chirurgicale, s'accompagne d'une augmentation de la tolérance pour le sucre. Cette fonction, comme nous l'avons vu, est sous la dépendance du lobe postérieur. D'après Cushing, les animaux qui ont subi l'ablation de ce lobe supporteraient même la suppression du pancréas sans présenter de glycosurie ; mais la glycosurie qui survient après ablation du pancréas est produite par le foie dont le glycogène se transforme en sucre. Un effet analogue à celui que produit l'ablation du pancréas résulte de la présence dans le sang d'un excès d'adrénaline ou du badgeonnage du pancréas mis à nu avec une solution d'adrénaline.

Il semble donc peu douteux qu'il y ait une relation fonctionnelle entre la pituitaire, les surrénales, le pancréas et le foie, de telle sorte qu'un désordre dans le fonctionnement de l'un quelconque de ces organes puisse affecter le métabolisme des hydrates de carbone par l'intermédiaire de l'action de cet organe sur les autres. A cette liste nous pouvons ajouter le corps thyroïde, puisque, comme cela a déjà été indiqué, les modifications de sa sécrétion affectent, d'une manière encore mal définie, le mécanisme qui règle le métabolisme des hydrates de carbone. En effet l'hypothyroïdisme comme l'hypopituitarisme élève la limite d'assimilation de l'organisme pour le sucre. D'autre part, selon Asher et Flack, la présence d'une quantité anormale des produits de sécrétion thyroïdienne dans le sang agit comme un excitant pour les surrénales, provoque une hypersécrétion d'adrénaline et par suite un abaissement de la limite d'assimilation du sucre. Comme nous l'avons vu, l'insuffisance de la sécrétion thyroïdienne s'accompagne d'hypersécrétion du lobe postérieur de la pituitaire.

Cushing a montré que, après ablation du pancréas, il y a augmentation de la substance hyaline contenue dans la partie intermédiaire et dans la partie nerveuse.

CHAPITRE XVI

LA GLANDE PINÉALE

Structure de la glande pinéale

La *glande pinéale* ou *épiphyse cérébrale* (*conarium*), qui existe à peu près chez tous les vertébrés, est, chez l'homme, un petit organe solide dont la taille atteint un peu moins de la moitié de celle du corps pitui-



Fig. 85. — Section sagittale de la pinéale du chat. Grossie 50 diamètres. Je suis redevable au D^r Kojima de la pièce que représente cette microphotographie.

taire. Elle fait saillie sur le toit de la paroi dorsale du troisième ventricule, (fig. 85, glande pinéale du chat) et elle est reliée de chaque côté, par une courte tige ou pédoncule à la commissure trabéculaire.

La base de la glande présente une petite dépression infundibulaire (recessus pinéal) qui, du ventricule conduit juste au dessus de l'entrée

de l'aqueduc. Cette dépression est le vestige d'une évagination du troisième ventricule aux dépens duquel la glande pinéale s'est primitivement

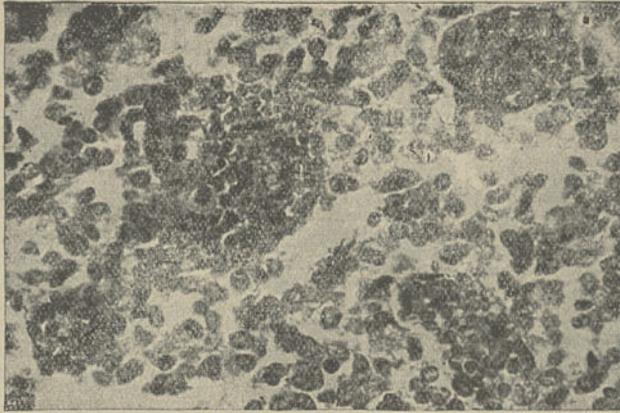


Fig. 86. — Coupe de la pinéale d'un enfant nouveau né. Grossie 400 diamètres, Photographie. Trois ou quatre vaisseaux sinusiformes gorgés de sang sont compris dans la coupe.

développée. Chez quelques reptiles un œil médian s'est secondairement

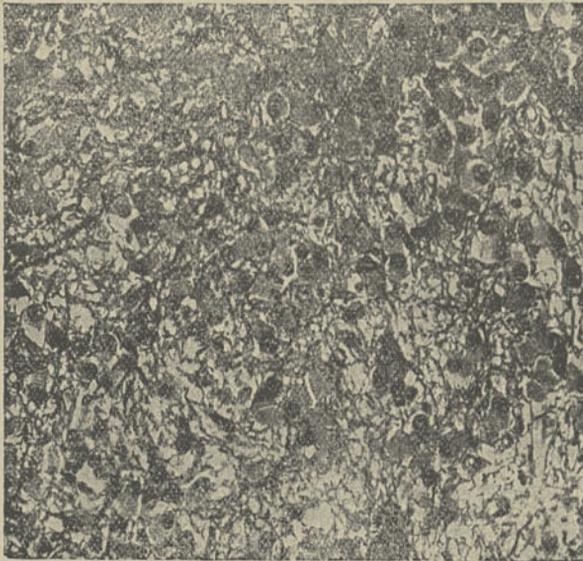


Fig. 87. — Coupe de la pinéale du bœuf colorée à l'hématoxyline ferrique. Grossie 300 diamètres. Je dois à M. Edgar Beard la pièce dont la microphotographie est reproduite ici. Le protoplasma des cellules et le tissu réticulaire intercellulaire sont très apparents.

développé sur cette évagination (Baldwin Spencer). La glande est proportionnellement plus grosse chez l'enfant que chez l'adulte et chez la femelle que chez le mâle. Son poids moyen est chez l'homme de

0,42 gr. Elle est couchée entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et se trouve si étroitement enveloppée par la pie-mère que l'on détache habituellement la glande du cerveau quand on arrache la méninge.

Des coupes de la glande pinéale de l'homme la montrent composée de cellules à aspect épithélial groupées en travées elles-mêmes disposées sans ordre (fig. 86). Chez quelques animaux, on a décrit des fibres musculaires lisses et même de véritables faisceaux dans le tissu intertrabéculaire. Les vaisseaux sanguins sont très nombreux. Il n'y a pas de véritables éléments nerveux, sauf peut-être quelques fibres destinées aux vaisseaux sanguins, mais il y a des cellules et des fibres névrogliques incluses en abondance à la fois dans le tissu interstitiel. Dans la couverture que constitue la pie-mère, se trouvent de petits corpuscules arrondis de nature calcaire (*corpuscules amylicés, sable cérébral*) qui sont beaucoup plus fréquents chez l'homme que dans le reste de la série animale et que l'on trouve plus nombreux chez l'adulte que chez l'enfant. Les cellules de l'organe n'ont pas un caractère uniforme; la plupart ont dans leur protoplasma de fines granulations oxyphiles mais quelques-unes possèdent des granulations basiphiles. On ne trouve pas dans la glande pinéale de cellules à grosses granulations oxyphiles comme on en voit dans la partie antérieure de la pituitaire. Il n'y a pas non plus de vésicules à substance colloïde, mais la présence de kystes n'est pas rare; ils peuvent du reste dans certains cas être de nature pathologique.

La glande subit des modifications régressives après la puberté, il y a hypertrophie marquée du tissu intertrabéculaire qui présente une apparence réticulaire caractéristique qui rappelle celle du tissu névrologique; en même temps il y a une diminution notable du nombre des cellules épithéliales (fig. 87).

Effets des injections d'extraits de glande pinéale

D'après nos propres observations, l'injection intra-veineuse d'extrait pinéal produit une chute marquée mais passagère de la pression sanguine, accompagnée d'une diminution de volume du rein; ce dernier phénomène est probablement purement passif car on ne voit aucun effet concomitant sur l'excrétion de l'urine (fig. 88). La substance qui produit ces effets peut être extraite de la glande par l'alcool.

Ott et Scott établissent que l'injection intra-veineuse d'extrait pinéal produit une chute de la tension sanguine suivie d'une élévation prolongée de cette pression, en même temps qu'une augmentation du volume du

rein, et de la diurèse. Ils signalent une légère augmentation de l'intensité des contractions utérines. Ils notent aussi une légère action galactagogue. Ces effets sont analogues à ceux que produit l'extrait pituitaire. Les deux observateurs ont de plus obtenu une dilation de la pupille en instillant quelques gouttes d'extrait dans l'œil d'un animal chez qui ils avaient extirpé le ganglion cervical supérieur.

Nombre de constatations ci-dessus semblent demander confirmation, mais l'action galactagogue a été constatée par Mackenzie (fig. 89). Les observateurs antérieurs parmi lesquels Howell, Cyon, Dixon et Halliburton, Jordan et Eyster n'ont pas obtenu de résultat net avec l'extrait pinéal, du moins en ce qui concerne la pression artérielle et la sécrétion ; il faut en excepter toutefois la chute de tension sanguine, que Dixon et Halliburton considèrent comme non spécifique.

Effets de l'extirpation

Relations entre la glande pinéale et les glandes sexuelles

L'extirpation de la glande pinéale est une opération difficile à mener à bien sans provoquer quelque hémorragie à laquelle l'animal succombe habituellement. Les séries d'expériences les plus complètes qui aient été faites jusqu'ici à ce sujet sont celles de Foà sur les oiseaux domestiques et celles de Sarteschi sur les jeunes lapins et les petits chiens. On ne constatait pas de différence chez les poulets entre des témoins et ceux dont on avait détruit la grande pinéale. Mais chez de jeunes coqs Foà trouva non seulement que le corps augmentait plus rapidement, mais aussi, que le testicule et les caractères sexuels secondaires se développaient d'une façon plus précoce. Les résultats obtenus par Sarteschi concordent généralement avec ceux-ci.

Au sujet des expériences précédentes, il est bon de noter qu'on a observé chez les jeunes garçons atteints de tumeur pinéale une croissance anormale du squelette avec précocité sexuelle et développement des caractères sexuels secondaires. Toutefois cet aspect clinique n'a pas été réalisé dans tous les cas où l'on trouva des tumeurs semblables. Chez quelques-uns de ces jeunes sujets qui présentent des caractères sexuels secondaires, il y avait dans les testicules une quantité anormale de tissu interstitiel, bien que d'ailleurs ces organes fussent restés petits. Il est probable que la précocité sexuelle est associée au développement exagéré de ce tissu interstitiel. Ces symptômes rappellent ceux décrits à la suite de l'ablation de la glande pinéale et ont été regardés pour cette raison comme dus à de l'hypopinéalisme. On a trouvé d'autre part (Dane et

Berkeley, Mac Cord) que l'administration d'extrait pinéal tant par ingestion que par injection sous-cutanée est également suivie chez les jeunes animaux

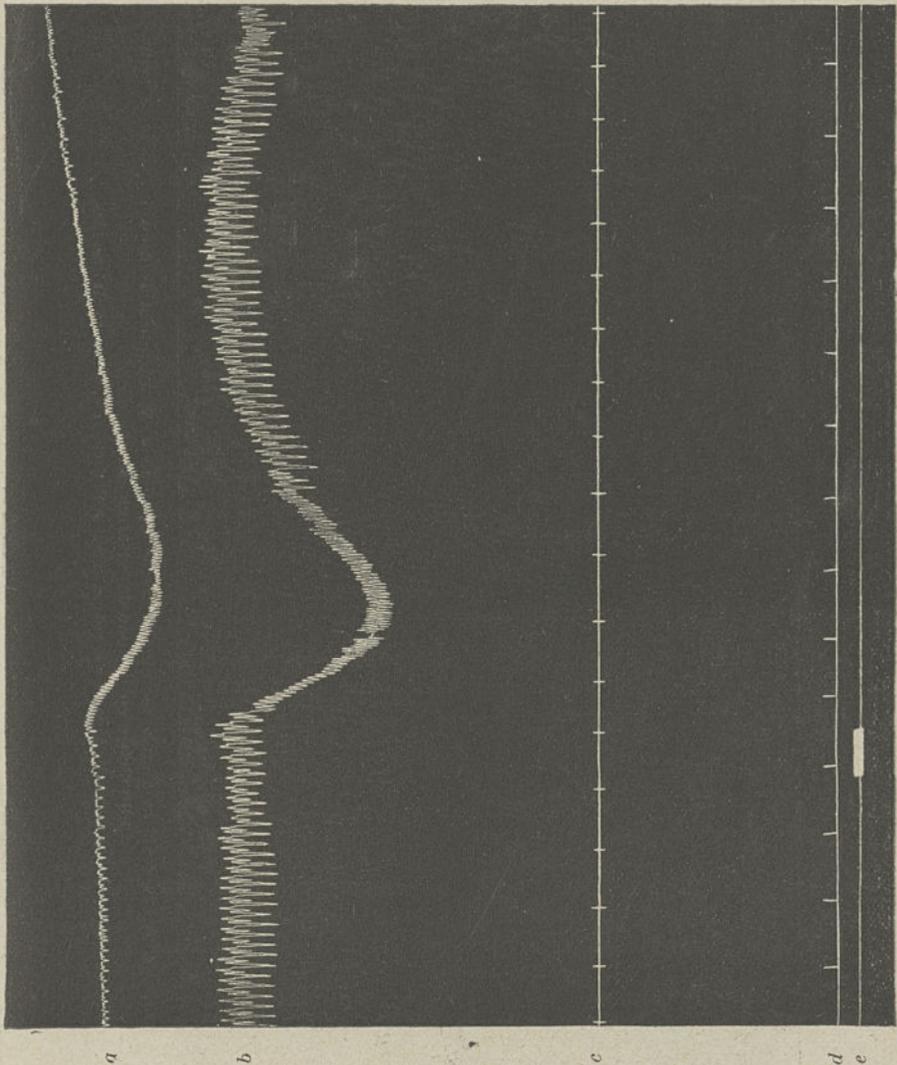


Fig. 88. — Effets sur le volume du rein et la pression sanguine de l'injection intraveineuse d'une solution dans le liquide de Ringer d'extrait à l'alcool et puis desséché de glande pinéale de mouton.

a, volume du rein; *b*, pression sanguine; *c*, gouttes d'urine; *d*, temps en 10 secondes; *e*, signal.

d'un développement sexuel précoce, surtout mais non pas exclusivement chez les mâles. Le développement du corps chez les animaux qui ingèrent de la glande pinéale est aussi plus grand que chez les animaux témoins. L'addition d'une quantité même faible de la substance glandulaire à la nourriture suffit, dit-on, à provoquer un résultat marqué.

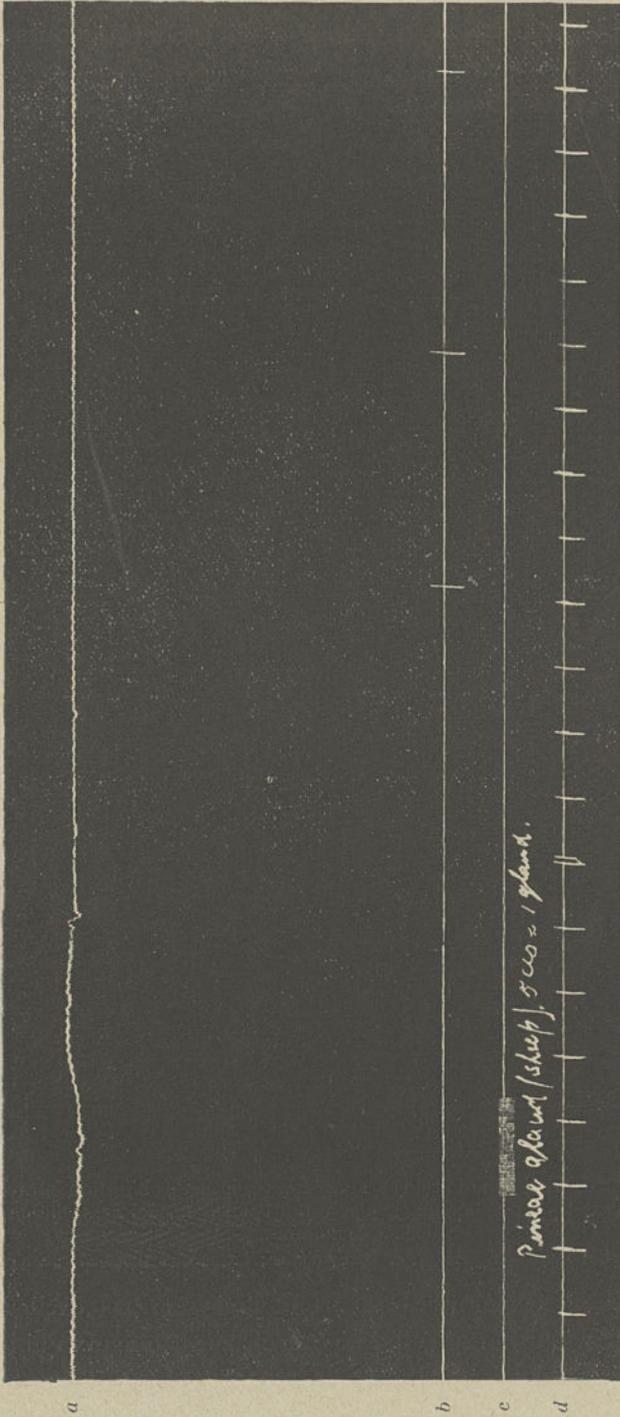


Fig. 89. — Effets sur la pression sanguine et la glande mammaire d'une injection d'extrait pinéal de mouton, dans la veine jugulaire d'une chatte en période de lactation (Mackenzie).

a, tracé de la pression artérielle; b, gouttes de lait; c, signal de l'injection; d, temps en dix secondes.

Un autre symptôme qui accompagne quelquefois les tumeurs de la pinéale consiste en une adiposité anormale assez analogue à celle qui accompagne l'hypopituitarisme, bien qu'elle ne soit pas, comme dans le cas de celle-ci, compliquée d'un développement insuffisant des organes sexuels. On attribue ce symptôme à de l'hyperpinéalisme.

Les résultats qu'on a publiés au sujet de l'effet produit par l'ablation des glandes sexuelles sur la glande pinéale sont contradictoires. Les expériences de Sarteschi sur les mâles de quelques espèces ont donné des résultats négatifs, tandis que Biach et Hulle ont pu décrire chez le chat mâle et femelle l'apparition d'un état atrophique de la pinéale. Il est bon toutefois de préciser que la glande pinéale est souvent très petite chez le chat. Il est difficile actuellement de concilier les observations cliniques et les données expérimentales et il ne nous est pas encore permis d'atteindre à une conclusion ferme, quant aux fonctions de cet organe, à la nature et au mode d'action de ses autacoïdes.

CHAPITRE XVII

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DE LA MUQUEUSE DU TUBE DIGESTIF ET DU PANCRÉAS

Les Sécrotines

Bayliss et Starling découvrirent en 1902 qu'un extrait de la muqueuse du duodénum ou même de son épithélium seul, injecté dans le sang circulant, produit rapidement une sécrétion abondante de suc pancréatique (fig. 90). Dans les expériences de Bayliss et Starling la

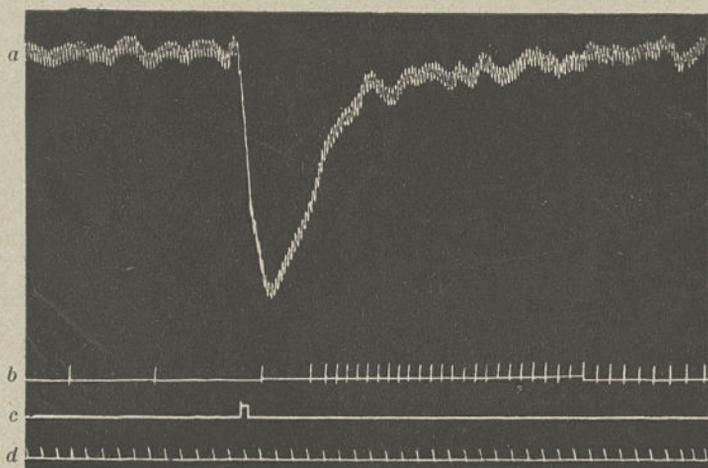


Fig. 90. — Effets sur la pression sanguine et la sécrétion du suc pancréatique, d'une injection intraveineuse d'extrait de la muqueuse duodénale, obtenu par ébullition avec une solution d'acide chlorhydrique et neutralisé ensuite (Bayliss et Starling).

a, pression sanguine (remarquer la chute brusque suivie du retour à la normale); b, gouttes de suc pancréatique; c, signal; d, temps en secondes.

substance active était obtenue en faisant bouillir la muqueuse avec une solution d'acide chlorhydrique, en la neutralisant ensuite et en la filtrant; l'autacoïde (hormone) est contenue dans le filtrat. Ces auteurs observèrent que des extraits de muqueuse qui n'ont pas été traités par l'acide

n'ont qu'une activité faible ou nulle ; ils en conclurent que la substance active (sécrétine) existe dans les cellules sous une forme inactive (pro-sécrétine) et s'active (se convertit en sécrétine) sous l'influence de l'acide. On avait antérieurement trouvé qu'en lavant le duodénum avec une solution diluée d'un acide minéral (1) on provoquait une sécrétion de suc pancréatique. Ce phénomène avait été attribué à un effet réflexe se produisant par l'intermédiaire des nerfs et des centres nerveux mais les expériences de Bayliss et Starling montrent nettement qu'il est dû à la formation et à l'absorption dans le sang d'un agent chimique qui est dialysable, que la chaleur ne détruit pas et qui paraît être d'une structure assez simple.

Hustin trouve que le lavage du pancréas à l'aide de la solution de Locke additionnée de sécrétine reste sans effet ; mais si l'on se sert de sang additionné lui aussi de sécrétine, un suc abondant contenant tous les ferments s'écoule par les canaux excréteurs.

L'existence d'une action réciproque entre le pancréas et le duodénum semble démontrée par les observations d'Evans qui trouva que la pro-sécrétine disparaissait du duodénum après complète extirpation du pancréas, mais subsistait si on laissait assez de pancréas pour empêcher l'apparition de la glycosurie.

Les extraits duodénaux n'agissent pas seulement sur le pancréas ; ils augmentent aussi l'écoulement de la bile, et celui du *succus entericus*, mais à un moindre degré. Cow a fait une intéressante observation à laquelle il a déjà été fait allusion à propos du corps pituitaire : l'injection intraveineuse d'extrait duodéal produit un flux de sécrétion pituitaire dans le liquide céphalo-rachidien.

Il trouva aussi qu'environ soixante-dix minutes après l'injection de l'extrait, il se produit une diurèse abondante qui peut être due à ce flux de sécrétion pituitaire.

En 1906, Edkins annonça qu'une substance ressemblant à une sécrétine mais agissant sur les glandes de l'estomac peut être extraite de la membrane pylorique par de l'eau bouillante, par une solution d'acide chlorhydrique ou par des solutions de dextrine, de maltose ou d'albumose. Selon Edkins, les extraits de la muqueuse du fond de l'estomac ne donnent pas de substance analogue. L'hormone en question est appelée *sécrétine gastrique* ou *gastrine*. Elle existe dans la muqueuse sous la forme d'un précurseur (progastrine) qui est activé par les réactifs ci-dessus. Ces

1. D'après Babkin et Ishikawa les acides gras introduits dans le duodénum ont un effet analogue.

observations ont été récemment confirmées par les expériences faites dans le laboratoire de Pavlov.

L'atropine qui, à petites doses, agit sur les terminaisons nerveuses et les organes sécrétoires n'arrête pas l'action de ces sécrétines. Elles agissent probablement directement sur les cellules de l'organe qu'elles excitent et non sur les terminaisons nerveuses.

La Sécrétion interne du Pancréas

Les îlots de Langerhans

Le pancréas contient, en dehors de ses alvéoles et des canaux qui conduisent le suc sécrété dans le duodénum, un tissu épithélial parti-

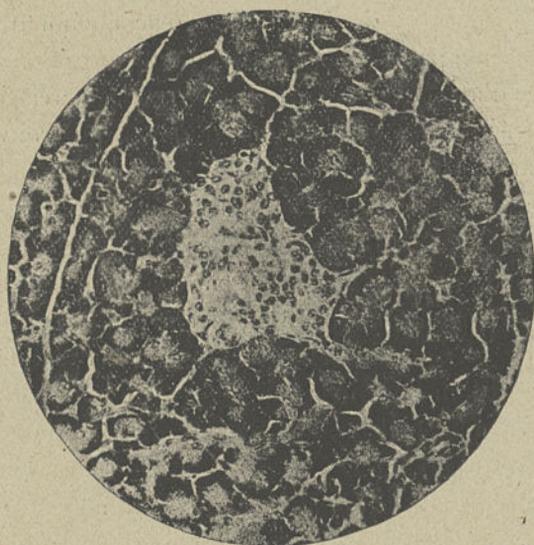


Fig. 91. — Coupe du pancréas d'un chien montrant un îlot de Langerhans au milieu des alvéoles. Grossie de 200 diamètres.

culier qui se rencontre chez la plupart des animaux, sous la forme de petites masses isolées, disséminées dans la glande et connues depuis leur découverte (1869) sous le nom d'*îlots de Langerhans* (fig. 91). Bien qu'ils soient très différents d'aspect et de caractère des cellules de l'épithélium des alvéoles, l'étude du développement de ces îlots montre qu'ils naissent de bourgeonnements des tubes primitifs et que leurs cellules ont donc une origine commune avec celles des alvéoles. Elles n'ont toutefois pas de communication libre avec les canaux, ni avec les alvéoles. Le nombre des îlots dans le pancréas est très variable de sorte qu'il est bien difficile d'en déterminer la normale, ce qui a amené

les observateurs à des interprétations contradictoires et, dans de nombreux cas, probablement pas justifiables. Ainsi Bensley a trouvé chez le cochon d'Inde des variations qui, pour des animaux d'âges différents allaient de 10 à 189 îlots par milligramme de pancréas. Chez l'animal arrivé à l'état adulte les différences étaient de 10 à 25. Les évaluations de Clerk l'amènèrent à cette conclusion que dans le pancréas humain normal il peut y avoir une moyenne de 10 à 20 îlots pour chaque milligramme de la glande ce qui donnerait en chiffres ronds environ 750.000 à 1.500.000 pour la glande totale.

Chez les poissons Téléostéens, Rennie a montré que les îlots existent sous forme de grosses masses encapsulées par du tissu conjonctif et qu'ils constituent pratiquement des organes distincts. Chez d'autres animaux au contraire, ils sont étroitement entourés par le tissu alvéolaire et se trouvent avec lui en contact si étroit qu'ils semblent quelquefois se continuer l'un l'autre.

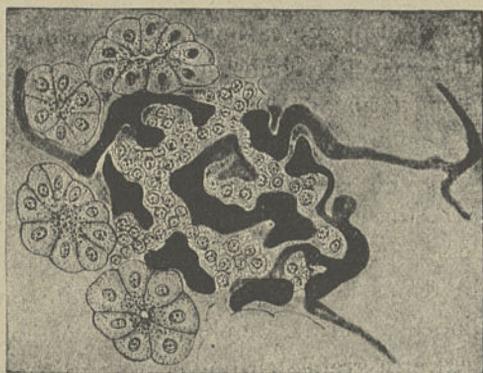


Fig. 92. — Un îlot de Langerhans du pancréas avec ses vaisseaux sanguins injectés (Kühne et Léa.)

Selon Pensa ces îlots reçoivent de nombreuses fibres nerveuses; chacun d'eux a de plus une circulation spéciale (fig. 92) sous forme d'un réseau de capillaires irréguliers sinusiformes, qui sont à la fois plus gros et relativement plus nombreux que les capillaires des alvéoles (Kühne et Lea).

Les cellules des îlots sont habituellement beaucoup moins teintées par les colorations usités en histologie que celles des alvéoles. Aussi sont-elles décrites ordinairement comme étant chromophobes. Mais comme Bensley l'a montré, elles ont une affinité spéciale pour le rouge neutre et le vert janus, employés comme colorants vitaux. Ces cellules contiennent des granulations, mais celles-ci sont beaucoup plus fines que les granulations zymogènes des cellules alvéolaires. Selon Lane il y a deux sortes de cellules dans les îlots, que l'on distingue les unes des autres par la nature de leurs granulations. Les cellules sont en rapports étroits — peut-être en contact réel — avec les parois des capillaires sanguins. Si on lie le canal du pancréas, le tissu alvéolaire ordinaire disparaît quelque temps après, bien qu'il subsiste longtemps des restes des canaux.

Effets de l'ablation chirurgicale du pancréas. — Diabète

En 1889 v. Mering et Minkowski ont découvert que l'ablation du pancréas ou même celle de la plus grande partie de cet organe est immédiatement suivie d'hyperglycémie, et ultérieurement d'un diabète grave et fatal tandis que cet effet ne se produit pas lorsqu'on place une simple ligature sur le canal (en dépit de la disparition de tout le tissu alvéolaire et de l'arrêt complet de la sécrétion du suc pancréatique). Dès lors on s'est demandé si le tissu des îlots ne peut pas être l'origine d'une sécrétion interne dont le rôle serait de régulariser le métabolisme des hydrates de carbone. En effet, on a nettement établi que la glande cirrrosée et atrophiée qui subsiste après la ligature du canal ne contient aucun élément sécrétoire de l'épithélium ordinaire sauf peut-être ceux de quelques canaux qui persistent. Mais cette glande renferme encore selon toute probabilité des îlots de Langerhans. Cependant cette glande atrophiée suffit à fournir la sécrétion interne qui régularise le métabolisme des hydrates de carbone de telle sorte que l'équilibre se maintient pour un temps indéfini. Mais, si ensuite on enlève la glande atrophiée, le diabète apparaît. De plus, si une portion du pancréas même ainsi atrophié peut être greffée en une autre partie de l'organisme, l'ablation du reste de la glande ne fera pas apparaître le diabète, tandis qu'il survient de suite si on supprime la greffe. Ainsi se trouve complètement démontrée l'intervention d'une sécrétion interne, produite par la glande et selon toute probabilité par le tissu des îlots, servant à régulariser le métabolisme des hydrates de carbone. En confirmation de cette opinion on a souvent noté chez l'homme, dans des cas de diabète, que les cellules ont subi certaines modifications dégénératives.

Si l'ablation du pancréas est complète, le taux du sucre dans l'urine est très élevé, même durant le jeûne ou après suppression des hydrates de carbone. Minkowski a trouvé que le rapport de la dextrose aux matières azotées chez le chien est dans ces circonstances de 2,8/1. Avec un régime protéique le sucre s'élève (ou diminue) suivant la quantité de matières azotées ; avec les aliments gras il y a augmentation du quotient, tandis que les hydrates de carbone alimentaires sont à peu près complètement éliminés par l'urine sous forme de dextrose. Le lévulose est cependant assez bien utilisé par l'organisme et le glycogène qui a disparu du foie et des muscles peut, à un degré quelconque, réapparaître, dès que ce sucre est ajouté aux aliments.

La glycosurie s'accompagne d'une hyperglycémie qui est sans doute

la cause réelle de la glycosurie, mais, selon de Meyer, cette dernière est augmentée par le fait que la perméabilité des reins au sucre du sang semble être aussi quelque peu exagérée par suite de l'absence du pancréas. L'hyperglycémie est produite dans le premier cas par la transformation du glycogène du foie en sucre qui passe dans le sang, tandis que le glycogène des muscles est aussi diminué (1). Le sucre ainsi produit aux dépens du glycogène du foie n'est pas utilisé dans l'organisme mais, pour la plus grande partie, éliminé par les reins. Puisque ces hydrates de carbone alimentaires ne sont pas utilisés pour la nutrition, il y a dans l'organisme un appel relativement plus considérable aux protéines et aux graisses tant alimentaires qu'organiques, de telle sorte que l'animal maigrit rapidement et que la mort peut survenir à la fin par inanition ou, plutôt, par l'accumulation dans le corps de produits secondaires anormaux du métabolisme (graisses et protéines). Ces produits secondaires (tels que les corps acétoniques) entraînent l'acidose et le coma diabétique.

Krause et de son côté Noël Paton ont montré que, chez les oiseaux, l'ablation du pancréas ne cause pas de glycosurie bien qu'elle produise de l'hyperglycémie. L'administration ultérieure d'adrénaline fait apparaître de la glycosurie.

Nature de l'autacoïde pancréatique

Les résultats de l'ablation et de la greffe du pancréas peuvent, comme nous l'avons vu, s'expliquer aisément si l'on suppose que le tissu des flots produit un autacoïde qui passe dans le sang et règle le métabolisme des hydrates de carbone et leur mise en réserve; de telle façon qu'il n'y ait pas accumulation excessive de glucose dans le sang. Provisoirement on pourra attribuer ce phénomène à un autacoïde hypothétique que l'on peut désigner du terme d'*insuline*. Il faut toutefois déterminer préalablement si la substance active existe telle quelle dans le pancréas ou sous forme d'une *pro-insuline* qui se transforme ailleurs en un autacoïde actif. On n'a pas constaté que les extraits pancréatiques aient le pouvoir de neutraliser les effets de l'extirpation du pancréas; ils se montrent à cet égard d'une action analogue aux extraits surrénaux qui ne donnent que des résultats négatifs dans le traitement des troubles dus à la suppression des surrénales. D'autre part, Hédon et d'autres auteurs

1. Ehrlich trouva que, dans la diabète pancréatique, la quantité de glycogène contenue dans les leucocytes du sang est beaucoup augmentée.

ont montré que le sang d'un chien normal contient des substances qui, si on les fait circuler dans le système d'un chien dépancréatisé, empêchent l'apparition de la glycosurie. Carlson et Drennan ont aussi montré que, si une chienne grosse subit l'ablation du pancréas, elle ne présente pas de glycosurie tant que son fœtus reste *in utero*. Cette expérience montre que les autacoïdes produits par le pancréas du fœtus peuvent passer dans la circulation maternelle à travers le placenta. Les deux expériences précédentes indiquent bien nettement que l'influence du pancréas sur le métabolisme des hydrates de carbone est due à un agent chimique circulant dans le sang. De récentes expériences de Hédon semblent démontrer que cet autacoïde est inactif tant qu'il se trouve dans la veine pancréatique et qu'il devient actif seulement en passant à travers le foie.

Il y a différentes façons d'expliquer comment une sécrétion interne du pancréas empêche l'accumulation excessive de glucose, sa mobilisation et l'apparition consécutive d'hyperglycémie.

1° L'agent actif peut être lui-même un ferment glycolytique (Lépine) ou peut être la source du ferment glycolytique dont on connaît l'existence dans le sang. S'il en est ainsi, l'ablation ou une maladie du pancréas doit tendre à produire de la glycosurie ; la quantité de ferments devient insuffisante pour permettre la transformation du glucose, si bien que le sucre de l'organisme ne serait pas transformé et serait évacué tel quel dans les urines. A cette théorie on a objecté que, dans le diabète, le pouvoir glycolytique du sang n'a pas diminué. On a allégué toutefois en sa faveur que l'on peut tirer du pancréas un ferment glycolytique, mais le fait n'est pas particulier à cette glande et l'on peut trouver dans beaucoup d'organes et de tissus des enzymes analogues.

2° Il peut être de la nature d'une kinase dont le rôle est de convertir un proferment en ferment ou peut-être d'exalter l'activité d'un ferment déjà existant qui sert à transformer la molécule du glucose, à la préparer pour une oxydation ultérieure dans les muscles, dans le foie, etc., etc. En confirmation de cette hypothèse, Cohnheim a établi que la combinaison de suc musculaire et de suc pancréatique (extraits des cellules par pression hydraulique) a un pouvoir glycolytique beaucoup plus élevé que si l'on emploie l'un des deux seulement ; toutefois, comme le remarque Levene, la disparition du sucre ainsi produite ne peut pas être attribuée avec certitude à une glycolyse. Selon de Meyer un proferment glycolytique qu'active l'extrait pancréatique est contenu dans les leucocytes du sang. Toute cause susceptible d'empêcher la formation d'insuline, comme une maladie du tissu des îlots, l'ablation complète du

pancréas et peut-être l'action de l'adrénaline, devait aussi empêcher nécessairement la glycolyse et l'utilisation du glucose par les tissus de telle sorte que l'hyperglycémie et la glycosurie soient alors réalisées. D'après cette théorie, les tissus d'un chien dépancréatisé seraient incapables ou moins capables d'utiliser le glucose par la production du travail musculaire; Knowlton et Starling ont publié des résultats d'expériences sur le muscle cardiaque qui semblaient confirmer ce fait. Mais d'autres expériences de Porges et Salomon (sur les muscles des membres, ont abouti à des conclusions inverses et Starling en est depuis arrivé à admettre que les résultats qu'il avait obtenus avec Knowlton restaient dans les limites des variations individuelles du muscle cardiaque normal.

3° La substance (*insuline*) produite par les îlots du pancréas peut être un autacoïde chalonique qui tend à empêcher la formation du glucose aux dépens du glycogène et à favoriser la mise en réserve du glycogène, de telle sorte que, si cette substance manque, le glycogène qui existe dans le foie est rapidement converti en glucose et le sucre absorbé dans le canal alimentaire ou formé dans l'organisme n'est pas emmagasiné par le foie. Il en résultera de nouveau de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Le fait que la transformation du glycogène en glucose se fait rapidement dans le foie enlevé de l'organisme semble indiquer qu'il existe quelque chose, qui, dans les circonstances ordinaires, agit comme un agent inhibiteur et nous pouvons supposer que cet agent est présent dans le sang et qu'il a été fourni par le pancréas.

4° La substance produite par les îlots du pancréas peut être de la nature d'un complément ou d'un ambocepteur nécessaire pour le métabolisme du glucose dans les tissus.

Rapports de la sécrétion interne du pancréas avec les autres glandes endocrines

L'hyperglycémie est produite, non seulement à la suite de l'extirpation du pancréas, mais aussi dans d'autres conditions telle que la piqûre du bulbe (Cl. Bernard), l'excitation des splanchniques et l'introduction d'une dose excessive d'adrénaline dans le sang.

Nous avons vu que le lavage du pancréas avec une solution d'adrénaline provoque une hyperglycémie notable et de la glycosurie. Ces symptômes ne sont pas seulement dus à la pénétration de l'autacoïde dans la circulation générale; en effet l'excès de sucre est beaucoup plus

grand que si d'autres organes sont traités de la même façon. Ce n'est pas toutefois seulement par l'intermédiaire du pancréas que la glycosurie adrénalinique se produit ; il a été démontré en effet par divers observateurs qu'il y a aussi une augmentation de sucre chez l'animal dépancréatisé (de même que dans le cas de diabète pancréatique chez l'homme) à la suite d'une injection d'adrénaline. De plus l'action de l'adrénaline est immédiate, tant chez l'animal normal que chez celui qui a subi la dépancréatation ; l'effet de la dépancréatation sur le métabolisme des hydrates de carbone ne se montre qu'après quelques heures. Par ailleurs Zuelzer et d'autres auteurs ont trouvé que la glycosurie adrénalinique est empêchée par les extraits pancréatiques et même aussi par le suc pancréatique ; toutefois, d'après de Meyer, cet effet n'est pas dû à un autacoïde antagoniste mais à l'action de ces extraits sur la perméabilité du rein. L'injection de pilocarpine, qui produit une sécrétion marquée du pancréas par excitation des terminaisons sécrétoires du vague, peut aussi empêcher la glycosurie adrénalinique ; il est possible aussi qu'elle agisse sur les extrémités des nerfs qui se distribuent aux cellules des îlots.

Loewi trouve qu'après ablation du pancréas l'adrénaline instillée dans l'œil produit une dilatation de la pupille, ce qui ne se produit pas chez l'animal normal. La même observation a été faite dans des cas de diabète chez l'homme ; on peut présumer que ces cas sont d'origine pancréatique.

Quant aux relations entre le pancréas, le corps thyroïde et les parathyroïdes on a trouvé que l'ablation du corps thyroïde a une action empêchante et celle des parathyroïdes une action favorisante, tant sur la glycémie et la glycosurie d'origine pancréatique que sur celle d'origine bulbaire. L'autacoïde du corps thyroïde peut être regardé dans ce cas comme antagoniste à l'égard de celui du pancréas, tandis que celui des parathyroïdes (s'il existe) lui sert d'auxiliaire. Il se peut que l'augmentation de tolérance pour le sucre que l'on trouve respectivement associée à une diminution d'activité de la thyroïde, du lobe postérieur de la pituitaire et de la substance médullaire des surrénales, résulte de l'influence des modifications de l'un de ces organes sur le pancréas.

Le mode de production du diabète pancréatique a besoin d'être plus complètement élucidé. Il apparaîtra toutefois de ce qui a été établi plus haut que, en dehors du foie qui constitue le principal magasin de réserve pour les hydrates de carbone, nombre d'autres organes interviennent pour régler le métabolisme de ces matériaux, tous ces organes étant dans une interdépendance mutuelle les uns vis à vis des autres. Parmi ces organes, le pancréas, probablement grâce à la sécrétion interne du tissu des îlots, semble occuper une position centrale.

Les relations réciproques de ces glandes endocrines (surtout du corps thyroïde, du pancréas et des surrénales) ont été étudiées successivement par Eppinger, Falta et Rudinger au point de vue de la production de la glycémie et de la glycosurie. Les rapports de la sécrétion interne du pancréas avec la fonction glycogénique du foie sont longuement traités par de Meyer (*Sécrétion interne du pancréas*, 1910).

CHAPITRE XVIII

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DES GLANDES GÉNITALES CHEZ LE MALE

Les cellules interstitielles du testicule

Leydig remarqua en 1850 que le tissu conjonctif intertubulaire du testicule est caractérisé par la présence de cordons de cellules d'aspect épithélial, qui ont reçu le nom de *cellules de Leydig* et celui plus

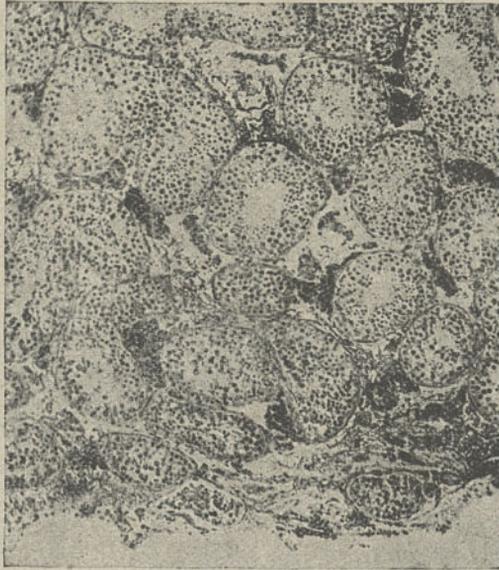


Fig. 93. — Coupe d'un testicule humain montrant des groupes de cellules interstitielles entre les tubes. Grossie 50 diamètres.

général de *cellules interstitielles du testicule*. Leur développement est variable dans les différentes espèces; il est très marqué chez le chat

1. Pour une discussion plus complète au sujet des sécrétions internes dans leurs rapports avec les organes sexuels consulter F. H. A. Marshall (*Physiology of Reproduction*).

(fig. 93), il l'est moins chez le chien et la souris et beaucoup moins encore chez le rat et le lapin. Chez l'homme elles peuvent être très visibles (fig. 93-94).

Ces cellules existent toujours plus ou moins; Tandler et Gross ont montré que, chez les animaux qui présentent des modifications saisonnières de l'activité sexuelle, les cellules interstitielles peuvent même être plus développées durant la période d'inactivité des tubes séminifères que pendant leur période d'activité; leur accroissement précède en général celui de l'épithélium séminifère (1). Ce tissu peut être aussi bien développé dans les cas d'atrophie du contenu du tube séminifère, par



Fig. 94. — Cellules interstitielles du testicule humain. Coupe grossie 200 diamètres. On voit un tube et une partie de deux autres. Les groupes de cellules interstitielles siègent dans les espaces réticulaires lâches, intertubulaires. Ces figures 90 et 91 sont photographiées sur des préparations faites à l'hématoxyline ferrique et qui m'ont été données par le Dr Martin Heidenhain.

exemple dans les cas de cryptorchidie et de ligature du canal déférent; toutefois si tout le cordon spermatique est compris dans la ligature, de telle sorte que la circulation et l'innervation du testicule soient supprimées, les cellules interstitielles participent à l'atrophie consécutive de tout

1. [Ce fait a été vu également par Rigaud et le Caillou, et par Champy chez la grenouille. Watson dans une étude récente (*A study of the seasonal changes in avian testes. J. of Physiol.* LIII, 1919) sur les testicules du verdier a vu que le rapport du volume des testicules et du nombre des cellules interstitielles est inverse: la période de développement la moins marquée des cellules interstitielles correspond à la phase de spermatogénèse la plus active.]

l'organe; les résultats sont alors identiques à ceux de la castration (Vincent et Coleman).

Les cellules interstitielles sont de forme polygonale avec un noyau sphérique, un nucléole très apparent et un double centriole. Le cytoplasme contient souvent des granulations lipopides de coloration jaunâtre que noircit l'acide osmique; à côté se trouvent d'autres granulations de nature protéique qui peuvent être oxyphiles ou basiphiles. Il y a souvent dans les cellules des cristaux dont la nature exacte n'a pu être déterminée.

Effets de la castration

Les résultats de l'ablation des testicules sont bien connus. Si l'opération est pratiquée chez l'enfant, les organes sexuels secondaires, principalement la prostate et les vésicules séminales, ne se développent pas et les caractères sexuels secondaires, tels que la croissance des poils sur la face, l'élargissement du larynx et l'apparition des caractères

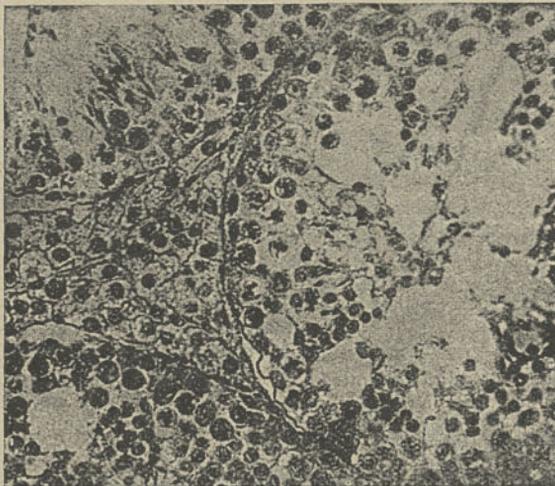


Fig. 95. — Cellules interstitielles du testicule du chat. Grossie 200 diamètres. La photographie comprend des portions de trois tubes.

masculins du squelette n'apparaissent pas. Chez les oiseaux, chez le daim, bref, chez les animaux qui présentent d'une façon très marquée les signes extérieurs du sexe mâle, ces caractères n'apparaissent pas; les grandes lignes du développement rappellent alors celles que l'on observe chez les femelles. Dans le squelette, les épiphyses restent longtemps séparées : les os des membres sont plus longs et plus grêles que de

coutume, les sutures du crâne tardent à s'ossifier. Les caractères mentaux tendent aussi à conserver un certain degré d'infantilisme.

La plupart des glandes endocrines sont affectées d'une manière quelconque; le développement du corps thyroïde est diminué, celui de la zone corticale de la surrénale, celui de la pituitaire, celui du thymus sont au contraire augmentés; le thymus montre un arrêt de ses modifications régressives normales. Si la castration est pratiquée sur un animal arrivé à l'état adulte, après que les caractères sexuels secondaires ont commencé à se développer, on peut voir quelques-uns de ceux-ci régresser, en même temps que les glandes génitales accessoires comme la prostate tendent à subir des modifications atrophiques. Mais les effets sont surtout marqués sur le métabolisme; ils se caractérisent à ce point de vue par une tendance à la formation exagérée de graisse, bien que la limite d'assimilation des hydrates de carbone soit abaissée et que la glycosurie alimentaire se produise plus facilement. Il n'est pas possible de dire jusqu'à quel point ces effets sur le métabolisme sont directs ou produits au contraire par l'intermédiaire d'autres glandes endocrines; un fait toutefois semble bien établi, c'est que le corps pituitaire s'hypertrophie après la castration. L'accroissement en longueur des os des membres qui apparaît lorsque l'opération est faite avant l'adolescence peut s'associer à cette modification de la pituitaire (1).

Chez certains animaux qui subissent des variations saisonnières de leur activité génitale, les caractères sexuels secondaires qui généralement accompagnent ces variations sont aussi modifiés ou supprimés par la castration. Ainsi, chez un cerf châtré les andouilliers ne se développent pas; ou, s'ils se développent, ils tombent prématurément, ne sont pas remplacés ou sont remplacés par des excroissances incomplètes.

Par contre les formations qui sont communes aux deux sexes, par exemple les cornes ne sont pas modifiées par la castration. Chez les arthropodes les rapports entre les glandes génitales et les caractères sexuels secondaires (qui dans beaucoup d'espèces sont même plus marqués que chez les vertébrés) n'existent plus. Des expériences sur les chenilles montrent que l'ablation des glandes génitales de la larve n'influent pas sur les caractères sexuels; ces

1. [Cette insuffisance testiculaire survenant chez l'adulte réalise des types cliniques d'autant plus variés que la plupart des glandes sont en même temps atteintes (syndromes pluriglandulaires de Claude et Gougerot); c'est ainsi qu'on observe une diminution ou la disparition des désirs sexuels, du myxœdème fruste, de la fujiosité, de l'apathie, de l'ichtyose, parfois des signes d'insuffisance surrénale ou hypophysaire, du puérilisme mental. Pour Cordier et Rebattu (*Infantilisme tardif ou régressif. Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, nov.-déc. 1911), ce syndrome serait surtout d'origine thyroïdienne ou testiculaire selon que les signes d'insuffisance testiculaire ont été précédés ou non de signes d'insuffisance thyroïdienne. La dysorchidie joue, d'après eux, le rôle prédominant dans la constitution du syndrome.]

glandes transplantées chez des individus de sexe différent ne modifient pas les caractères sexuels secondaires ni les instincts de l'hôte. Ceci ne doit pas faire penser que les caractères sexuels secondaires chez ces animaux ne sont pas la conséquence d'une sécrétion interne, mais plutôt qu'ils résultent de la sécrétion interne d'un organe autre que les glandes génitales.

En ce qui concerne les vertébrés, en tout cas, on ne peut guère mettre en doute que les sécrétions internes des glandes génitales constituent un facteur important et capital dans le développement des caractères sexuels secondaires. Le fait que ce développement est indépendant des fonctions normales des glandes génitales est démontré par cette constatation que la ligature du canal déférent n'empêche pas qu'il se produise. De plus, si l'on transplante des testicules ou des fragments de testicule (dans lesquels les cellules génératives peuvent avoir complètement disparu), on les trouve capables (chez les oiseaux) d'empêcher les résultats de la castration; la crête, la barbe et les ergots se développent normalement (Shattock et Seligmann, et d'autres auteurs). Les expériences de Nussbaum sur les effets qu'a sur le développement du bourrelet du pouce, chez une grenouille mâle castrée, la greffe dans le sac lymphatique de cet animal de fragments de testicule d'une autre grenouille démontrant aussi l'existence d'une sécrétion interne des testicules chez ces animaux.

Nature et origine de l'autacoïde testiculaire

Il semble certain que le développement des organes sexuels secondaires chez le mâle dépend d'une sécrétion interne du testicule et il est infiniment probable qu'elle est produite non par les cellules génératives (gonades) mais par les cellules interstitielles. Chez les cryptorchides et aussi après ligature expérimentale du canal déférent, alors que dans ces deux cas, comme nous l'avons vu, l'épithélium séminifère est atrophié et le tissu interstitiel bien développé, les caractères sexuels secondaires et les désirs sexuels sont normaux. Si l'on réussit la greffe de tout ou d'une partie du testicule chez un jeune animal castré, on observe aussi le développement de ces caractères, bien que dans la plupart des cas l'épithélium séminifère de la greffe ait disparu. Loewi a vu les caractères sexuels secondaires du mâle se développer chez de jeunes coqs chaponisés quand on ajoutait de la substance testiculaire à leur alimentation. Bouin et Ancel établissent que l'extrait de testicule exempt de tout élément morphologique peut, par injection, produire des résultats analogues. A l'appui de l'opinion qu'un autacoïde affecterait au développement des organes sexuels secondaires et les caractères qui en résultent, ils ont trouvé que si on enlève un testicule à un lapin et si on lie le canal déférent de celui qui reste, le tissu interstitiel s'hypertrophie. On sait de plus que

si les testicules sont exposés à l'action des rayons X, l'épithélium des tubes séminifères subit une dégénérescence à laquelle au début le tissu interstitiel ne participe pas. Les caractères sexuels secondaires se développent normalement sur les jeunes animaux ainsi traités. On a décrit d'autre part des cas remarquables, dans les deux sexes, de tumeurs du testicule et de l'ovaire, de caractère évidemment malin, apparaissant chez des enfants et s'accompagnant d'une croissance générale de la taille et de l'apparition prématurée des caractères sexuels secondaires : croissance des poils sur la face chez le mâle, dans les aisselles et sur le pubis pour les deux sexes, développement des seins et des organes génitaux externes, en résumé tous les signes de la puberté. Ces symptômes disparaissent à la suite de l'ablation de la tumeur. Il semble que dans ces cas les cellules de la tumeur aient les fonctions des cellules normales (dans l'espèce les cellules interstitielles) aux dépens desquelles elles s'étaient développées (voir p. 45).

Effets des extraits de testicule

Brown-Séquard soutenait que les injections sous-cutanées d'extrait testiculaire produisent un rajeunissement du corps et de l'esprit et il attribuait ce pouvoir à l'existence dans ces extraits de certains principes qui sont introduits dans le sang et agissent aussi sur le système nerveux. Il supposait que ces principes sont aussi produits, mais à un moindre degré, par les ovaires. Mais les résultats qu'il annonçait n'ont pas pu être obtenus par les observateurs qui ont voulu vérifier les effets de ces extraits. Les conclusions de Brown-Séquard n'ont pas l'assentiment général, bien que quelques expérimentateurs disent avoir obtenu les effets positifs sur la croissance et le développement des jeunes animaux castrés qui n'avaient pas atteint leur maturité.

Des injections intraveineuses d'extrait testiculaire ne produisent pas d'effets immédiats si ce n'est une chute de la pression sanguine qui, d'après Dixon, est due à une inhibition cardiaque.

CHAPITRE XXIX

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DES GLANDES GÉNITALES CHEZ LA FEMELLE

Les cellules interstitielles de l'ovaire

L'ovaire contient, en dehors des follicules de de Graaf avec leurs œufs, leur épithélium folliculaire, la liqueur folliculaire et le corps jaune,

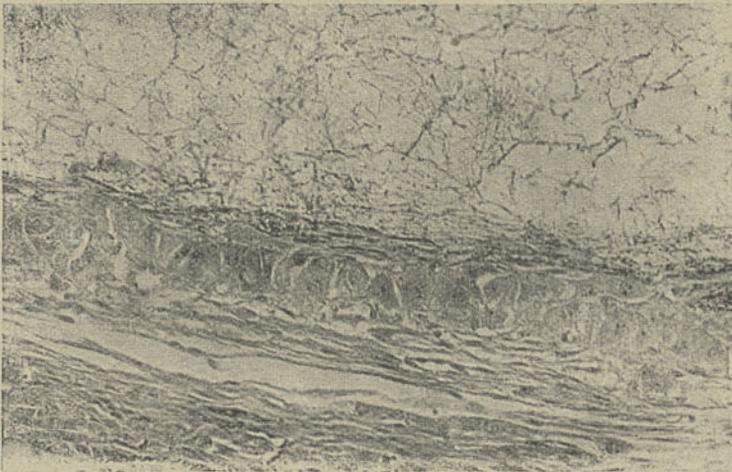


Fig. 96. — Coupe de la paroi d'un follicule de de Graaf de lapin, dont l'œuf et l'épithélium folliculaire ont été enlevés. La cavité est occupée par un caillot sanguin dont le réseau fibrineux apparaît en partie sur la photographie. Remarquer dans la paroi les grandes cellules aux dépens desquelles se développent les cellules jaunes. Grossie 200 diamètres.

un stroma richement vascularisé formé d'un tissu conjonctif particulier de consistance ferme, qui contient de nombreuses cellules en fuseau.

Chez quelques animaux on peut découvrir dans le stroma des groupes de cellules dont l'aspect diffère de celui des cellules du stroma normal. Elles ont été nommées *cellules interstitielles* de l'ovaire et on a pensé qu'elles étaient analogues aux cellules interstitielles du testicule.

Mais ces cellules interstitielles de l'ovaire ne forment pas un tissu aussi distinct que dans le testicule ; on dit toutefois qu'elles sont détruites par les rayons X, tandis que ceux-ci n'altèrent pas celles du testicule. Ces deux sortes de cellules ne semblent donc pas avoir une nature identique. Quant aux follicules de de Graaf arrivés à maturité, on voit que leur paroi (theca) contient des cellules particulièrement larges, d'aspect épithélial (fig. 96), dites cellules de la thèque, dérivées du stroma ; ce sont probablement dérivées des cellules interstitielles. C'est de ces cellules de la thèque que dérivent en partie les cellules du corps jaune et quand les corps jaunes disparaissent, on voit nombre de leurs cellules se perdre dans la substance du stroma.

Le corps jaune

Le corps jaune se développe de deux façons : 1^o soit aux dépens des cellules de la paroi ou de la thèque du follicule, 2^o soit aux dépens de



Fig. 97. — Un stade de développement du corps jaune du lapin, chez lequel les cellules forment des travées qui convergent vers ce qui reste du caillot sanguin qui occupait originellement la cavité du follicule de de Graaf. Grossie 60 diamètres.

la membrane granuleuse du follicule, après expulsion de l'ovule et du disque prolifère. Dans certaines espèces, les cellules de la membrane granuleuse et celle de la thèque prennent part toutes deux à la formation du corps jaune.

1° Chez quelques animaux — par exemple chez le lapin, et, croit-on, chez l'homme — le corps jaune dérive de la paroi thèque du follicule de de Graaf.

Les follicules agrandis sont progressivement distendus par la *liquor folliculi* et finalement se rompent au point le plus mince et le plus proéminent. Quand le follicule éclate, l'œuf et le *discus proligerus* s'échappent et le reste de l'épithélium folliculaire se détache de la paroi du follicule, est expulsé ou se désagrège. La cavité du follicule est alors



Fig. 98. — Partie de la coupe figurée dans la figure 94. Grossie 200 diamètres.

occupée, le plus souvent du moins, par un caillot (fig. 96) provenant des vaisseaux au point de rupture des follicules. Les cellules agrandies de la thèque se multiplient et se développent dans la cavité en repoussant le caillot vers le hile du follicule. Elles sont remplies de gouttelettes graisseuses qui lui donnent l'aspect jaunâtre caractéristique, d'où est venu le nom de *corpus luteum*; on connaît maintenant ces cellules sous le nom de cellules lutéales. Chez la plupart des animaux, elles se disposent en travées qui convergent vers les débris du caillot (fig. 97-98), celui-ci peu à peu s'organise, sa place étant prise par du tissu fibreux ou cicatriciel. Des vaisseaux sanguins sinusiformes pénètrent

le corps jaune, venant de la thèque et accompagnant les cellules jaunes; l'ensemble constitue chez la plupart des animaux une masse dense très vascularisée d'aspect glandulaire, qui devient plus grosse que le follicule qu'elle remplace. Chez les animaux qui portent plusieurs petits et chez lesquels par suite plusieurs follicules viennent à maturité à peu près en même temps, les corps jaunes qui en résultent paraissent occuper la presque totalité de l'ovaire qui grandit et s'hypertrophie quand ceux-ci se développent.

2° Chez d'autres animaux, parmi lesquels la souris (Sobotta), la

brebis (Marshall) et le furet (Robinson), le corps jaune se développe par prolifération et accroissement des cellules de la membrane granuleuse qui

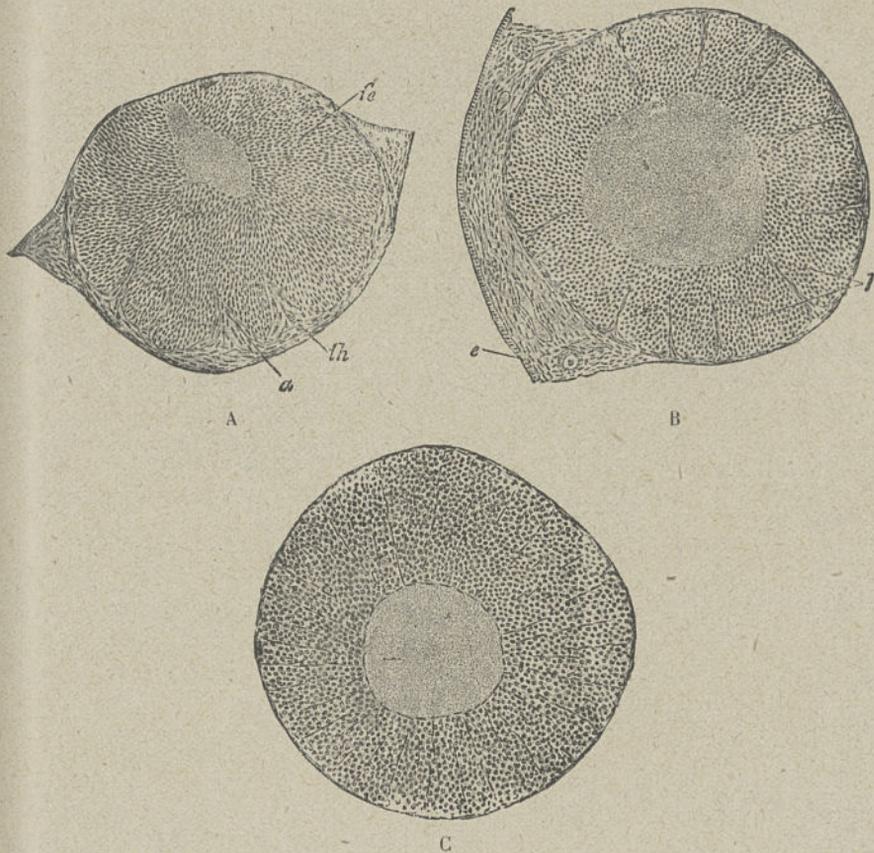


Fig. 99. — Trois étapes dans la formation du corps jaune de la souris (Sobotta).

A. Epithélium folliculaire hypertrophié (*f*), et processus vasculaires (*a*) de la thèque interne (*th*) qui s'y enfoncent. — B. Les processus vasculaires se sont placés d'une façon radiaire, et subdivisent l'épithélium — maintenant converti en une masse de cellules lutéales — en pseudo-lobules (*l*); *c*, épithélium de la surface de l'ovaire. — C. Les pseudo-lobules sont plus colonnaires, et la masse lutéale remplit presque le follicule, laissant cependant un espace central rempli de liquide coagulé.

sont restées attachées à la paroi du follicule après sa rupture (fig. 99 et 100). Dans cet épithélium épaissi s'avancent des trabécules ou prolongements de la paroi amenant des vaisseaux et probablement des cellules de la thèque. Le développement ultérieur est le même que précédemment, les cellules qui remplissent le follicule se transformant en cellules lutéales.

La différence entre les deux modes de développement est frappante; mais les différences entre eux ne sont pas si grandes qu'elles apparaissent d'abord, puisque les cellules interstitielles de l'ovaire proviennent comme l'épithélium folliculaire des cellules de la crête germinative de l'embryon.

Dans la race humaine comme chez les mammifères inférieurs, les cellules lutéales forment d'abord une couche qui revêt la paroi du folli-

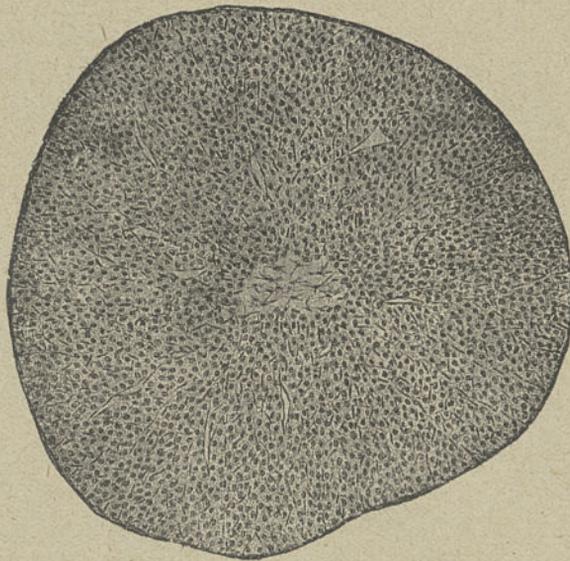


Fig. 100. — Etape plus avancée du développement du corps jaune de la souris (Sobotta).

Le tissu lutéal est très vascularisé et la cavité centrale est oblitérée.

cule. Cette couche se replie ensuite en plis épais qui tendent à converger vers la cicatrice du follicule. Au bout de quelque temps, les cellules qui forment les plis subissent une modification particulière, elles perdent leurs contours nets, ne se décolorent plus que très difficilement, sont étroitement accolées en travées épaisses, et l'ensemble présente un aspect spécial et une teinte jaunâtre caractéristique.

Le corps jaune est développé au cours de la grossesse bien que vers la fin il devienne moins nettement séparé du stroma environnant de l'ovaire. Des modifications analogues surviennent, mais, avec une moindre augmentation de volume, dans les follicules éclatés sur lesquels l'action de la grossesse n'est pas intervenue. Les corps jaunes ainsi produits ont été nommés *corpora lutea spuria* pour les distinguer des *corpora lutea vera* de la grossesse.

Effets de l'ablation et de la réimplantation des ovaires

Les effets résultant de l'ablation des deux ovaires (ovariotomie) ne se présentent pas avec des caractères extérieurs aussi frappants que ceux que produit chez le mâle l'opération analogue. Si l'ablation est prati-

quée chez les jeunes animaux ou si les ovaires sont congénitalement atrophiés, il n'est pas rare de voir apparaître à un degré plus ou moins marqué, les caractères spéciaux au mâle. Chez la femme aussi bien que chez les animaux, un résultat constant est que l'utérus reste petit et les signes extérieurs caractéristiques de la puberté ne surviennent pas ou sont grandement modifiés; souvent apparaît une tendance à l'hypertrichose comme chez le mâle. Quand l'opération est pratiquée après la puberté, les résultats sont moins marqués, mais la menstruation cesse et il y a quelquefois atrophie des mamelles. On a reconnu chez les animaux une diminution du volume de l'utérus et des trompes de Fallope (Carmichael et Marshall chez la lapine; Marshall et Jolly chez le rat blanc femelle). Selon Hatai, les capsules surrénales sont diminuées de volume chez le rat blanc femelle, tandis que, chez le mâle, la castration détermine une augmentation marquée de ces organes; le même auteur établit aussi que bien qu'il y ait augmentation de volume de la pituitaire, elle est très légère comparée à celle que produit la castration chez le mâle. Le métabolisme est modifié, surtout, comme pour les mâles, dans le sens d'une tendance à l'obésité. Cet effet toutefois peut être indirect et dépendre des autres glandes endocrines qui sont ici très touchées, comme elles le sont chez le mâle par l'ablation des testicules (p. 181).

Sans doute comme dans le sexe mâle, les effets produits par les ovaires dans la détermination des caractères sexuels secondaires sont dus à une sécrétion interne. En raisonnant par analogie, on pourrait attribuer cet effet non à l'épithélium générateur mais à des cellules spéciales telles que les cellules interstitielles dont nous avons parlé plus haut (1).

Les modifications périodiques (période de rut, menstruation) qui surviennent chez la femelle ne semblent dues ni aux follicules de de Graaf, ni au corps jaune. En effet le rut se produit encore chez l'animal après que les corps jaunes ont été détruits ou s'il n'en existe pas dans l'ovaire. De plus les modifications qui suivent la castration peuvent être empêchées par les greffes d'ovaires, même si ceux-ci ne contiennent aucun corps jaune. Les greffes peuvent aussi, après quelque temps, ne pas montrer de follicules de de Graaf, ceux-ci ayant disparu après avoir

1. [L'un de nous a publié avec les ^{PPS} Etienne et M. Perrin plusieurs cas d'épilepsie tardive survenue à la suite de déficience nette dans la fonction ovarienne; presque toujours l'insuffisance ovarienne était compliquée d'insuffisance thyroïdienne; dans ces cas le traitement opothérapique amena la diminution ou même la suppression totale des crises (M. Perrin et Richard. *Troubles endocriniens et épilepsie tardive. Rev. neurol.*, sept. 1919 et Etienne et Richard *Un nouveau cas de syndrome pluriglandulaire avec épilepsie tardive. Soc. méd. hôp.*, 30 janvier 1920).]

subi une dégénérescence (1). Même en l'absence de follicule de de Graaf dans le tissu ovarien greffé, Marshall et Jolly et A. L. M'Ilroy ont montré que les modifications atrophiques de l'utérus qui suivent ordinairement la castration sont évitées par la greffe.

L'apparition de caractères masculins secondaires après ablation des ovaires semblent montrer que ces organes produisent un autacoïde chaloneur qui inhibe normalement le développement de ces caractères chez la femelle.

1. Ceci n'est toutefois pas une conséquence nécessaire de la réimplantation car on a rapporté des cas de développement de follicules de de Graaf et de formation de corps jaunes, et même l'apparition de grossesse après réimplantation d'ovaires chez des animaux châtrés. Ce fut le cas chez une femme dont Halliday Croom a rapporté l'histoire.

CHAPITRE XX

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DES GLANDES GÉNITALES CHEZ LA FEMELLE (Suite)

Effets des extraits ovariens

Sur l'utérus. — Les extraits d'ovaires agissent sur les contractions utérines et sur les muscles lisses en général. Ces effets qui ont été recherchés dans mon laboratoire par le Dr Itagaki de l'Université de Kyushu sont illustrés par les tracés suivants (fig. 101 à 106).

Les méthodes employées pour obtenir ces tracés consistaient : 1° à immerger une certaine longueur de corne utérine ou un fragment de muscle utérin dans la solution de Locke chaude et oxygénée ; la solution de Locke était remplacée pour une courte période par l'extrait à étudier, extrait fait lui-même avec la solution ; 2° à injecter de l'extrait dans le système circulatoire, à noter les résultats ainsi obtenus sur l'utérus et en même temps sur la pression sanguine et le volume du rein. Ces extraits avaient été faits en enlevant les corps jaunes, les follicules de de Graaf, la *liquor folliculi* et le hile de l'ovaire ; dans le dernier cas ils contenaient le stroma moins les corps jaunes et les follicules de de Graaf, mais comprenaient probablement les cellules interstitielles.

On préparait les extraits toujours par l'ébullition dans la solution de Locke (sans glucose) des tissus frais ou desséchés. On se servait d'ovaires de brebis et de vaches et les tracés étaient faits avec l'utérus de rat, de cochon d'Inde, de lapin, de chat et de chien. Parfois, pour préparer les extraits, les organes desséchés étaient traités par le chloroforme d'abord et ensuite par l'alcool absolu ; ces extraits étaient évaporés et le résidu sec traité par la solution de Locke. Le reste du tissu glandulaire sur lequel avait agi le chloroforme et l'alcool était aussi traité pour l'extraction par la solution de Locke.

L'injection intraveineuse d'extrait du hile (cellules interstitielles) produit des effets remarquables. Il en résulte ordinairement une inhibition des mouvements rythmiques normaux s'il en existe et une diminution du tonus du muscle utérin, diminution qui peut être précédée de son augmentation (fig. 101). En même temps que cette modification



Fig. 401. — Effets de l'injection intraveineuse de l'extrait du hile ovarien sur l'utérus, le volume du rein, la pression sanguine et la respiration (chat). Les petites ondulations sur le tracé utérin sont d'origine respiratoire.

surviennent une chute considérable de la pression sanguine (même chez les animaux atropinisés) et une diminution de volume du rein. L'extrait de corps jaune injecté dans les veines fait contracter l'utérus, s'il est au

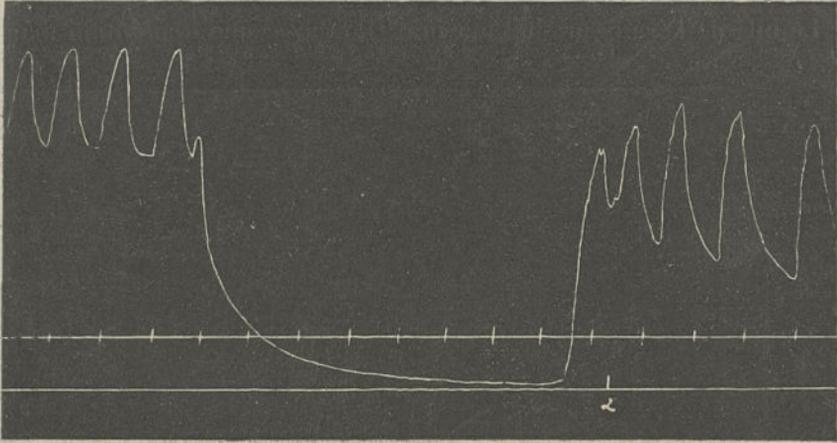


Fig. 102. — Effets de l'addition d'extrait du hile de l'ovaire de vache à une solution de Locke, dans laquelle une corne utérine de rat était suspendue. Remarquer la cessation des contractions rythmiques et la diminution du tonus.

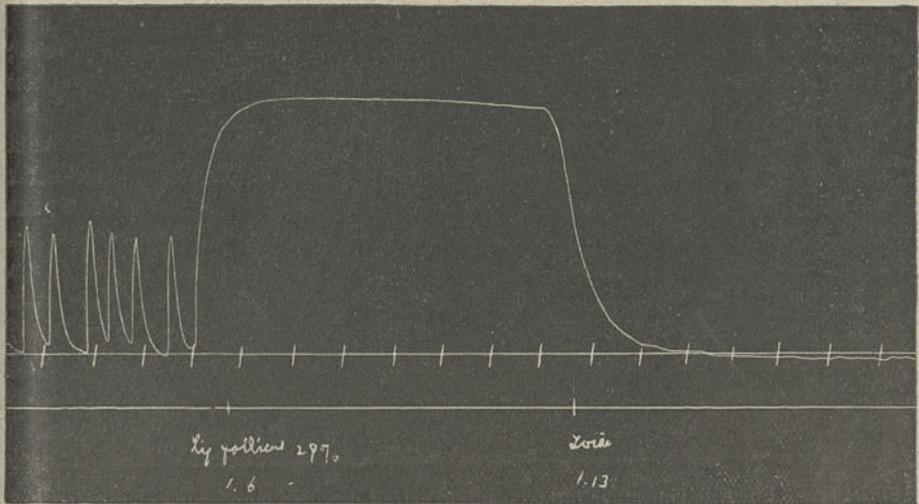


Fig. 103. — Effets de l'addition de *liquor folliculi* de vache à une solution de Locke, dans laquelle une corne utérine de rat était suspendue. Remarquer l'augmentation du tonus avec la cessation des mouvements rythmiques. A la seconde marque, la *liquor folliculi* était enlevée et remplacée par la solution de Locke.

repos (fig. 104) ; l'intensité des contractions et leur énergie augmentent si le muscle était en période de contraction. Cet extrait ne produit que peu ou pas d'effet sur la pression sanguine et le volume du rein.

L'immersion de fragments plus ou moins considérables de corne de

l'utérus de rat dans des extraits folliculaires ou de liqueur folliculaire produit habituellement un accroissement de la force et de l'énergie des mouvements rythmiques, en même temps qu'une augmentation du tonus musculaire (fig. 103).

Le hile de l'ovaire produit une inhibition avec une diminution mar-

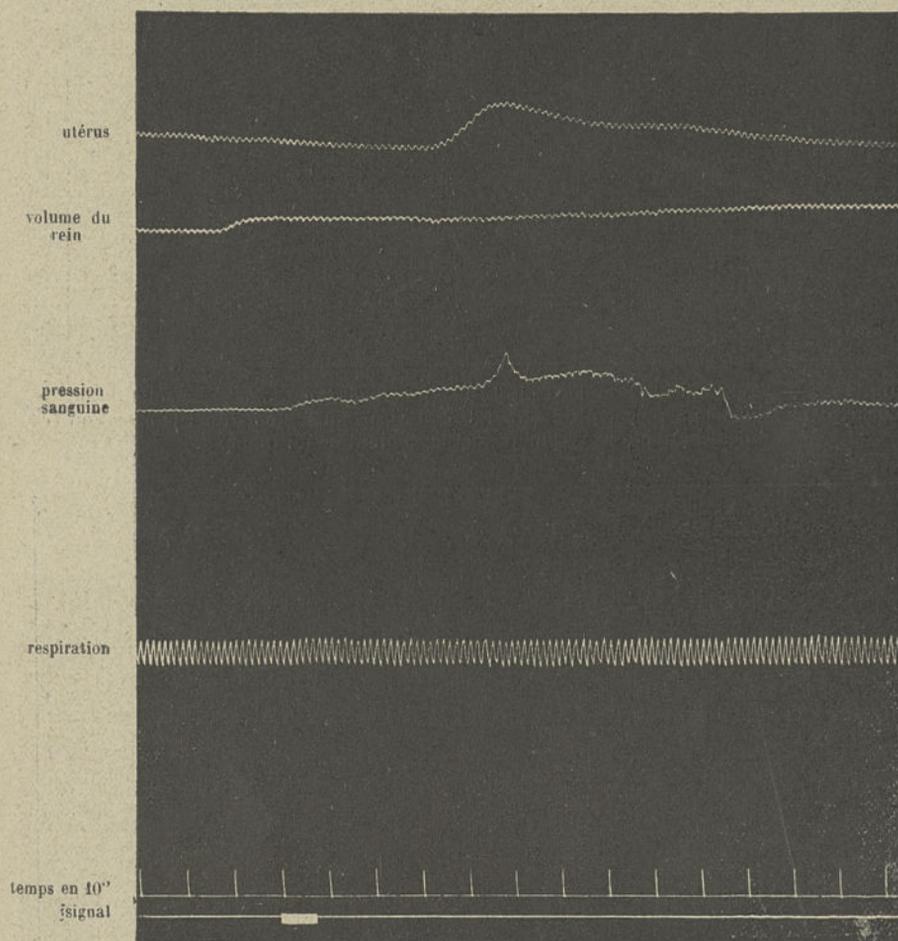


Fig. 104. — Effets de l'injection intraveineuse d'extrait de corps jaune sur l'utérus, le volume du rein, la pression sanguine et la respiration du chat. Les petites ondulations sur la courbe utérine sont d'origine respiratoire.

quée du tonus (fig. 102). Il est rare que les autres extraits produisent un effet inhibitoire. L'extrait de corps jaune peut provoquer une augmentation de tonus du tissu musculaire de l'utérus, avec augmentation de fréquence des contractions, mais cette augmentation de fréquence peut être précédée d'une courte inhibition des contractions (fig. 105, 106).

Il semble probable d'après ces observations que les extraits ovariens contiennent deux sortes d'autacoïdes agissant sur le muscle lisse de l'utérus. L'un de ceux-ci est une hormone qui incite le muscle à se con-

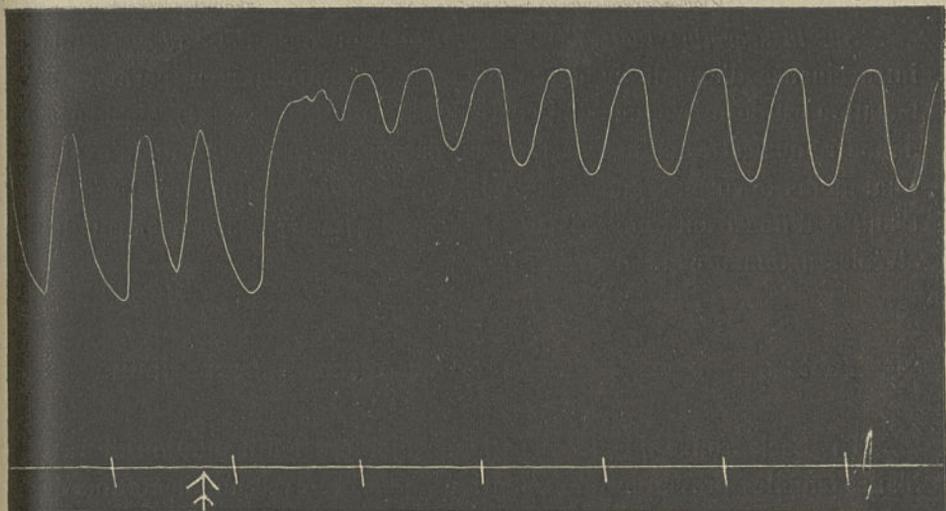


Fig. 105. — Effets de l'extrait de corps jaune de vache sur la corne utérine isolée de rat, il se produit une augmentation marquée du tonus.

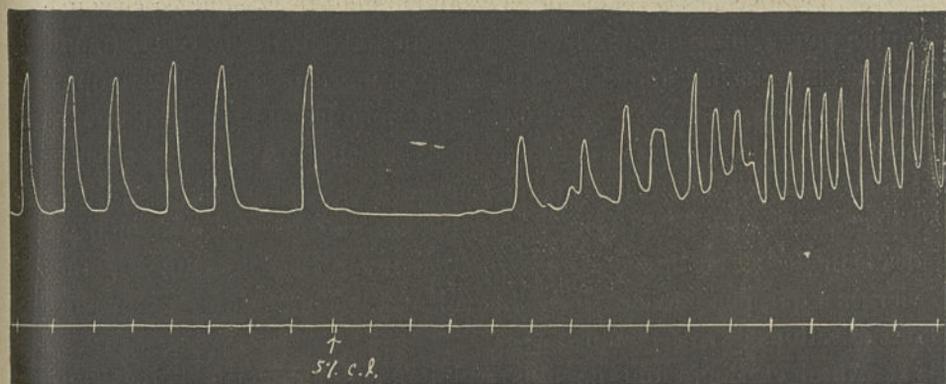


Fig. 106. — Effets de l'extrait de corps jaune de vache sur la corne utérine isolée d'un lapin. Il se produit une inhibition suivie d'une accélération du rythme (je dois au Dr Itagaki des tracés des figures 102, 103, 105 et 106).

tracter ou qui le rend plus sensible aux excitations naturelles qui produisent la contraction ; l'autre est une chalone qui tend à empêcher ou à diminuer les contractions. La différence des résultats obtenus dépendrait de la quantité relative de l'un ou de l'autre autacoïde dans un extrait donné, et aussi de la sensibilité plus ou moins grande du tissu à examiner,

à l'égard des effets des agents excitateurs ou inhibiteurs. Il n'a pas encore été possible de déterminer si cette action s'exerce par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses ou si elle consiste en une action directe sur le tissu contractile. On peut obtenir des résultats analogues avec les muscles lisses de l'intestin.

Sur la sécrétion lactée, (Fig. 107). — L'un des effets de l'injection intraveineuse d'extrait de corps jaune à des animaux en période de lactation est de provoquer une excrétion de lait (Ott et Scott). Mackenzie a montré que cette action galactagogue manque dans les extraits d'ovaire total moins le corps jaune. Il ressemble à celui de la pituitaire et semble résulter d'une excitation des fibres lisses contenues dans la paroi des alvéoles mammaires (voir p. 127 et s.).

Effets sur le métabolisme produits par le corps jaune

Th. Sack trouva que le corps jaune ajouté à l'alimentation de rats blancs femelles provoque une rétention de l'azote avec augmentation de poids ; chez le mâle on n'obtient pas ce résultat.

Les corps jaunes sont en relation avec le développement de la glande mammaire pendant la grossesse ; le fait ressort des expériences d'Ance! et Bouin et de celles O'Donoghue. Ces auteurs ont trouvé que, si chez une lapine vierge, on provoque la rupture d'un follicule de de Graaf (même par des moyens mécaniques) de telle sorte qu'un corps jaune se développe, les mamelles subissent une évolution qui manque si le corps jaune ne peut se former. Hammond et Marshall établissent que, dans ces circonstances, le développement des mamelles peut même aller jusqu'à produire de la sécrétion lactée. Ott et Scott ont obtenu un développement marqué des mamelles et même aussi une sécrétion lactée chez de jeunes lapines vierges à qui, pendant un mois, ils avaient fait à intervalles rapprochés des injections de corps jaunes.

Ance! et Bouin ont de plus établi que si les corps jaunes sont détruits chez une lapine grosse, le développement de la glande mammaire s'arrête et l'on en a déduit que leur sécrétion est nécessaire pour ce développement. Il faut remarquer toutefois qu'il est à peu près impossible de détruire les corps jaunes, sans détruire pratiquement tout le tissu de l'ovaire, car les corps jaunes d'une lapine pleine constituent la majeure partie de l'ovaire. Cette observation s'applique également aux expériences de Fraenkel (voir plus bas).

Une fonction importante de la sécrétion interne de l'ovaire, peut être

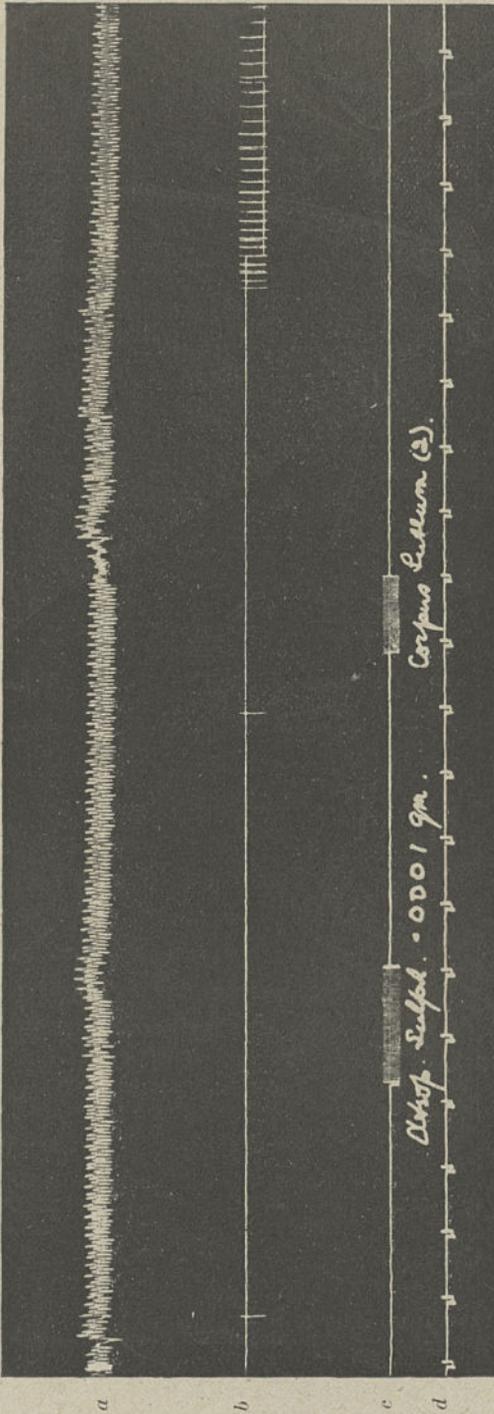


Fig. 107. — Effet d'extrait du corps jaune de vache sur la sécrétion mammaire d'une chatte en lactation.
a, pression sanguine; *b*, gouttes de lait tombées par une incision de la mamelle; *c*, signal et abscisse de la pression sanguine; *d*, temps en 40 secondes. Une injection de sulfate d'atropine a été faite avant celle d'extrait de corps jaune. Comme on le verra, cela n'arrête pas l'action de l'extrait.

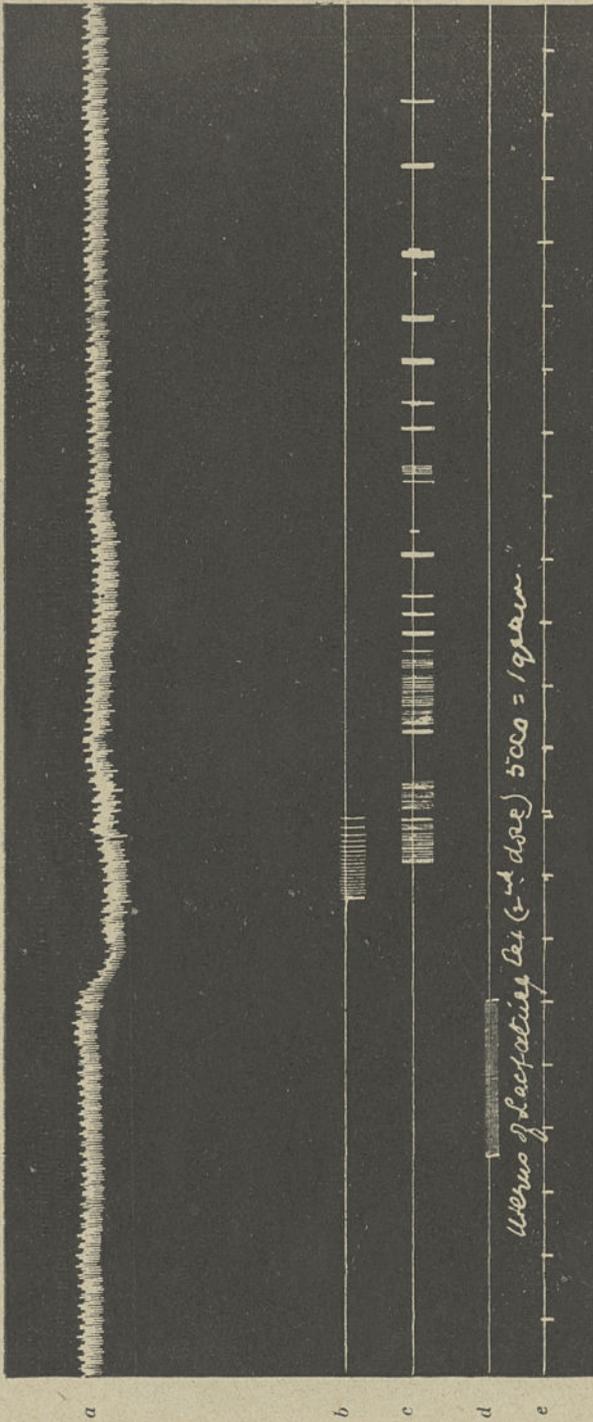


Fig. 108. — Effets de l'extrait d'utérus en involution sur la sécrétion mammaire d'une chatte en lactation.
a, tracé de la pression sanguine; *b*, gouttes s'écoulant par un tube fixé dans la glande, les gouttes s'écoulant par une incision de la mamelle;
d, signal et abaisse de la tension sanguine; *e*, temps en 10 secondes.

aussi de celle du corps jaune, consiste en la formation d'une déciduale et la fixation de l'embryon. Fraenkel vérifiant l'hypothèse émise par Born trouve que si chez les lapines les corps jaunes sont détruits, à une période précoce de la grossesse, l'embryon ne devient pas adhérent à la membrane muqueuse de l'utérus et cesse de se développer. Marshall et Jolly expérimentant sur des chiens et des rats obtinrent des résultats analogues par l'ovariotomie double au cours de la grossesse. L. Loeb observa que les excitations mécaniques peuvent produire la formation d'une membrane déciduale et de l'hyperplasie utérine si des corps jaunes existent dans l'ovaire, mais que cette modification ne se produit pas en leur absence. Les extraits de corps jaune ne sont pas à ce point de vue capables de remplacer les fonctions des organes enlevés.

Loeb a montré que, chez le cochon d'Inde, l'extirpation des corps jaunes, hâte l'éclatement des follicules de de Graaf arrivés à maturité, c'est à dire qu'elle contribue à l'ovulation. Ceci fait penser que leur présence dans l'ovaire gêne l'ovulation.

Sécrétion interne de l'utérus

On a quelques raisons de penser que, dans certaines conditions, l'utérus lui-même peut produire une sécrétion interne. Blair Bell a avancé que la menstruation et l'ovulation dépendent de cette sécrétion; Bond a relaté des expériences qui semblent démontrer qu'une sécrétion interne de l'utérus provoque la croissance du corps jaune. Mais ces hypothèses n'ont pas été confirmées par les expériences de Carmichael et de Marshall qui obtinrent un développement typique des ovaires avec ovulation et formation de corps jaunes chez les animaux (rats jeunes et adultes) dont l'utérus avait été complètement enlevé. Bouin et Ancel ont décrit une formation d'aspect épithélial dans la muqueuse utérine du lapin et du cochon d'Inde durant la dernière moitié de la grossesse et ils considèrent qu'elle est en relation avec le développement des glandes mammaires dans la période finale de la gestation et la sécrétion du lait. Ils ont donné à cette formation le nom de « *glande myométriale endocrine* ». Mackenzie a trouvé que les extraits d'utérus en involution (de la chatte) enlevé peu après la parturition causent un écoulement de lait hors du mamelon incisé chez des animaux en état de lactation (fig. 408). Il n'obtint pas les mêmes résultats avec les extraits d'utérus grévide mais pris avant la fin de la gestation. Il en conclut donc que l'utérus contient une hormone galactogène à cette période seulement.

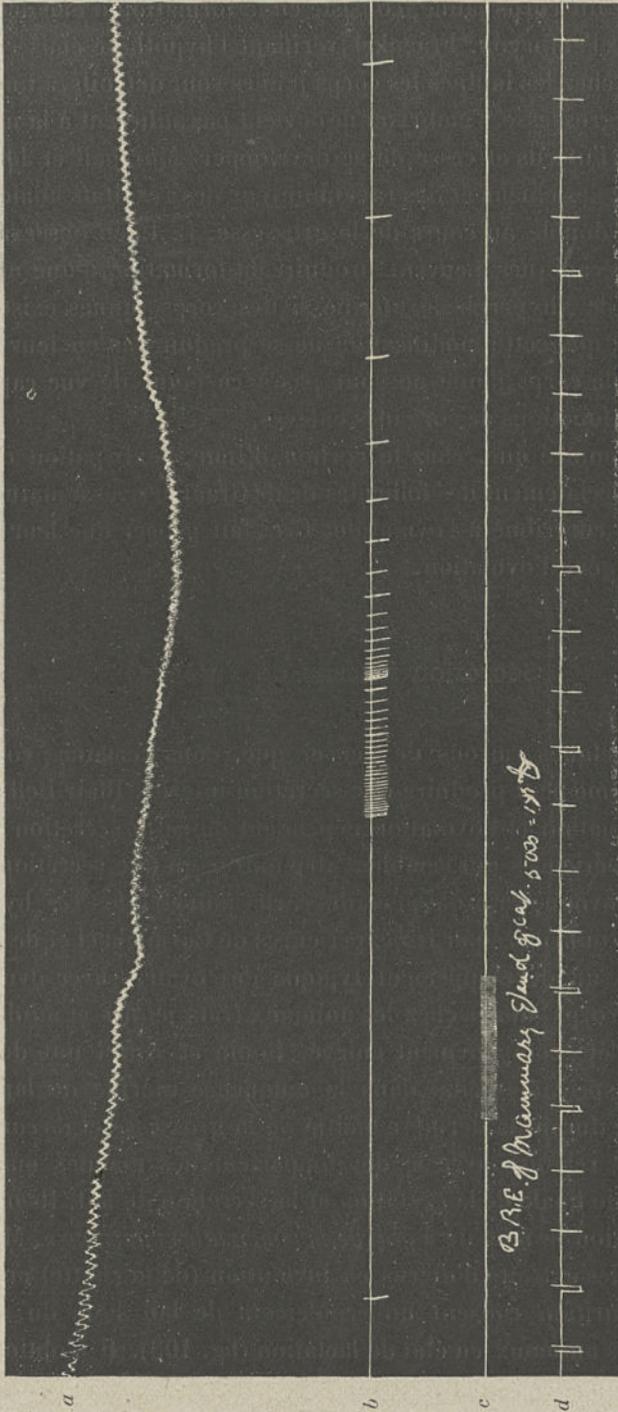


Fig. 109. — Effets d'extrait de glande mammaire, en activité sur l'écoulement du lait chez une femme en lactation. tracé de la pression sanguine; *b*, gouttes de lait tombant de la mamelle; *c*, signal et abaisse de la pression sanguine; *d*, temps en 40 secondes. (Les figures 107, 108 et 109 sont empruntées à K. Mackenzie, *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, vol. IV, 1911.)

Sécrétion interne de la glande mammaire

Un effet galactagogue analogue a été obtenu par Mackenzie à la suite de l'injection intraveineuse de glande mammaire en lactation (fig. 109); aucun résultat n'était obtenu avec la glande d'animaux qui n'étaient pas en période d'activité.

Adler a trouvé que les injections sous-cutanées d'extrait de la glande mammaire produisent une augmentation de volume des surrénales et un accroissement du taux de l'adrénaline dans le sang, quelquefois suffisant pour produire de la glycosurie. Il constata aussi que ces injections pouvaient produire un arrêt de développement de l'embryon et même l'avortement chez des femelles pleines.

Ces observations demandent confirmation.

Sécrétion interne du placenta

Halban a pensé que le placenta fournit le stimulus qui déclanche le développement et la croissance des glandes mammaires tandis qu'il arrête l'évacuation de leur sécrétion. Le seul fait que les mamelles peuvent, dans des cas exceptionnels se développer chez des vierges et même chez l'homme (1) prouve que la première partie de cette proposition est difficilement acceptable. La deuxième partie par contre a été confirmée dans une certaine mesure par les expériences de Mackenzie qui trouva que les injections d'extrait placentaire tendent à inhiber l'effet d'extraits galactagogues comme ceux de la pituitaire ou du corps jaune. Mackenzie obtenait des résultats analogues avec l'extrait de fœtus, qu'on a aussi décrit comme favorisant le développement des mamelles (2).

Il semblerait donc que le placenta et le fœtus doivent produire tous deux des autacoïdes chaloniques qui ont un effet inhibiteur sur la sécrétion lactée. Comme corollaire de ce fait, il faut retenir que la sécrétion de la glande mammaire ne commence pas avant que soit supprimée toute influence possible provenant du placenta ou du fœtus.

1. Comme W. Heape l'a remarqué, cette objection est aussi applicable à la théorie de l'hormone fœtale de Starling et Lane Claypon (voir plus bas).

2. Par Starling et Lane-Claypon et par Foà. Il semble y avoir quelque doute sur le point de savoir si les modifications décrites résultent d'un effet spécifique de l'extrait fœtal.

INDEX ALPHABÉTIQUE

- Acétonitrile, résistance à l'action toxique chez les souris, 51.
- Acromégalie (v. aussi à pituitaire).
causes, 151.
symptômes de, 147 et s.
- Action galactagogue.
du sérum sanguin, 132.
de l'extrait de corps jaune, 196.
de la glande mammaire, 201.
de la pinéale, 164.
de la pituitaire, 127 et s.
- Addison (maladie d'), voir aussi, surrénale, 68, 80.
administration d'extrait surrénal dans, 80.
pigmentation, 65.
pronostic, 65.
suppression des fonctions de la surrénale dans, 81.
symptômes, 65.
- Adiposité ; ses relations avec la pituitaire, 141, 143, 153.
ses relations avec les organes sexuels, 181, 189.
avec la thyroïde, 48.
- Adrenaline (voir aussi capsules surrénales) chimie de, 81.
dans la diphtérie, 81.
disparition dans le corps, 98.
effets physiologiques de, 79.
action sur la circulation pulmonaire, 86
composition chimique de, 81, 82.
existence dans les glandes de la peau du Bufo, 68.
inactivation par le liquide cérébrospinal, 98.
par la formaldéhyde, 98.
lavage du pancréas avec, 105, 175.
passage dans le sang, 99.
production d'hyperglycémie et de glycosurie par, 97, 98, 102, 174, 175.
relations avec la mélanine, 68.
synonyme de l', 82.
synthèse de l', 82.
- Adrénine (voir adrénaline).
- Amines ; action sympathomimétique de 95.
- Apituitarisme, 151.
- Apocodéine* ; effet sur l'action de l'adrénaline, 95.
- Artères, épreuve pour l'adrénaline, 85.
- Athérome, causé par l'extrait surrénal, 95.
- Atropine ; effet sur l'action de l'adrénaline, 90.
sur l'activité pituitaire, 131.
sur la sécrétine, 170.
sur la sécrétion lactée, 131.
- Autacoïdes ou substances autacoïdes (voir aussi aux divers organes), 8.
dans le sang, 8, 33, 53, 134, 173.
classification des, 8.
comparaison avec les médicaments, 8, 12, 131.
définition du terme, 8.
- Autacoïdes chaloniques, 8.
- Autacoïdes hormoniqnes, 8.
- Anthérapie, 13.
- Cachexie hypophysaire, 136, 152.
strumiprivo ou thyroéoprivo, 48.
- Capsules surrénales.
accessoires, 69, 77.
action des médicaments sur, 102.
action dans la maladie d'Addison, 68.
sur les artères, 85.
sur le canal déférent, 93.
sur le cœur, 91, 92.
sur les fibres musculaires des poils, 94.
sur les glandes lacrymales, 94.
sur les glandes salivaires, 94.
sur les glandes sudoripares, 94.
sur l'intestin, 94.
sur la membrane nictitante ou troisième paupière, 94.
sur le métabolisme des hydrates de carbone, 97.
sur le muscle, 83, 84, 94.
sur l'œil, 93.
sur la pupille, 84, 86.
sur la respiration, 83, 84.
sur le rétracteur du pénis, 86.
sur l'urine, 85.
sur l'utérus, 93.
sur la vessie, 87.
- administration buccale de, 96.
circulation dans, 78.
écorce, composition chimique, 70.
chez le fœtus, 68.

- fonctions de, 69.
 lipoides de, 70, 71 et s.
 rapports avec les organes sexuels, 103.
 structure de, 68.
 effets de l'extirpation, 79.
 de la transplantation, 80.
 effets de la section nerveuse sur, 94.
 moelle : extraits de la (Voir aussi Adrenaline).
 action sur les veines, 86.
 administration sous-cutanée de, 96.
 morphologie, 77.
 rapports avec le foie, 104.
 les glandes génératives, 103.
 les glandes salivaires et lacrymales, 104.
 le métabolisme, 104, 105.
 le pancréas, 94, 105.
 le système nerveux sympathique, 94.
 effets de l'apocodéine, 95.
 de l'ergotoxine, 95.
 sécrétion des ; influence des émotions, 102.
 des vaisseaux et des nerfs, 92, 100.
 structure des, 68 et s.
 vaisseaux et nerfs, 78.
 Caractères féminins, dus à l'insuffisance pituitaire, 152.
 Caractères sexuels, secondaires.
 influence sur des cellules interstitielles des glandes génératives, 181, 189.
 Castration (effets de la), 149, 180.
 Cellules cancéreuses et sécrétions internes, 45.
 Cellules chromaffines, 67.
 chromophiles, 67.
 interstitielles de l'ovaire, 184.
 du testicule, 178.
 des îlots de Langerhans, 170.
 du corps jaune, 185.
 des parathyroïdes, 24.
 de la pinéale, 163.
 de la pituitaire : partie antérieure, 111.
 partie intermédiaire, 112.
 de grossesse, 113.
 à sécrétion interne, 2.
 de l'écorce surrénale, 68.
 de la moelle surrénale, 77.
 du thymus, 61.
 de la thyroïde, 17.
 Chalcones, origine et signification du terme, 7.
 Cheveux (v. aussi poils).
 dans la parathyroïdectomie, 33.
 dans l'atrophie et l'extirpation du corps thyroïde, 39.
 Colloïdes des parathyroïdes, 25.
 de la pituitaire, 113, 116.
 de la thyroïde, 17.
 Conarium (V. glande pinéale).
 Corps associés des Elasmobranches, 81.
 orps chromaffines, 67.
 Corps chromophiles :
 développement, 68.
 réaction, 68.
 substance, 68.
 Corps inter... es Elasmobranches, 78.
 rénaux d
 Corps jaunes ou corpora lutea (*spuria et vera*), 185 et s.
 cellules des, 186.
 développement des, 186.
 effets sur le métabolisme causé par, 187, 196.
 extraits des, 191.
 influence des... sur la fixation de l'embryon, 199.
 sur le développement des mamelles, 196.
 sur l'ovulation, 199.
 sur la sécrétion, 196.
 sur l'utérus, 194, 199.
 sur le corps pituitaire, 112.
 Corps pituitaire, 107.
 ablation ou extirpation complète, 139.
 méthodes, 139.
 partielle, 140.
 lobe antérieur du, 109.
 effet du manque de sécrétion, 147, 150 et s.
 effets de l'hypersécrétion du, 147 et s.
 rapport avec l'acromégalie, 148 et s.
 autacoïde ou autacoïdes du, 121, 125, 136.
 comparés avec ceux des surrénales, 121, 124.
 blessure du corps pituitaire, 143.
 cellules du, 112, 113.
 colloïde dans le, 112.
 développement du, 107.
 glandules accessoires, 109.
 greffe du, 145.
 ingestion du corps pituitaire, 145.
 effets sur la production des œufs chez les poules, 146.
 sur la fertilité des œufs, 146.
 sur la croissance, 145.
 fissure intraglandulaire du, 108, 109.
 dans la grossesse, 112.
 iode, 158.
 partie antérieure ou glandulaire, 109.
 cellules, 111.
 vésicules colloïdes, 112.
 vaisseaux sanguins, 112.
 partie intermédiaire du, 112.
 action des extraits, 118 et s., 134 et s.
 cellules du, 112.
 vésicules colloïdes dans, 113.
 partie nerveuse du, 117.
 effets de la thyroïdectomie sur, 114, 158, 161.
 extraits, action sur, 134, 135.
 substance hyaline et granuleuse, 114, 117.
 passage dans le troisième ventricule, 114, 117.

- lobe postérieur du, 109.
 extraits du...., 118.
 administration du... dans les mala-
 dies, 133.
 effets sur la vessie, 124.
 sur le cœur, 119 et 124.
 sur l'estomac, 124.
 sur l'intestin, 124.
 sur le liquide céphalo-rachidien, 131.
 sur le métabolisme, 133.
 sur les muscles lisses, 118.
 sur la pression sanguine, 121, 139
 et s.
 sur la pupille, 124.
 sur le rein, 124.
 sur la sécrétion lactée, 128.
 sur l'utérus, 124.
 piqûre du, effet sur la glycosurie, 144.
 pituitaire, 118.
 rapports avec l'acromégalie, 147.
 avec la croissance, 149.
 avec les caractères féminins, 152,
 154.
 avec la formation des graisses, 141,
 142, 152 et s.
 avec le gigantisme, 149.
 avec la grossesse, 141, 150, 158.
 avec la menstruation, 152, 157.
 avec le métabolisme des hydrates
 de carbone, 142, 150, 158.
 avec les organes sexuels, 141, 152,
 157.
 avec le pancréas, 160.
 avec les parathyroïdes, 158.
 avec la piqûre de Cl. Bernard, 144.
 avec la respiration, 140.
 avec les surrénales, 159.
 avec la thyroïde, 158.
 sécrétion du, dans le troisième ven-
 tricule, 114, 117.
 structure du, 107.
 après thyroïdectomie, 159.
 tumeurs du, 147, 151 et s.
 Corps postbranchiaux, 20.
 Corpuscules concentriques de Hassal, 61.
 de Stannius, 81.
 (chez les Téléostéens), 81.
 Crétinisme, rapports avec la thyroïde, 41.
 endémique, 41.
 sporadique, 41.
 Diabète (voir aussi glycosurie).
 insipide (par lésion hypophysaire,
 143).
 par lésion des îlots de Langerhans,
 172.
 pancréatique, 172.
 Diphtérie, disparition de l'adrénaline
 dans la, 81.
 Duodénum, autacoïdes du, 169 et s.
 épithélium, 4.
 extrait de, 4, 168.
 action sur la bile, 170.
 sur le pancréas, 169.
 sur la pituitaire, 114, 170.
 sur le suc entérique, 170.
 interaction avec le pancréas, 169.
 Dysparathyroïdisme, 32.
 Dyspituitarisme, 147.
 Dystrophie adipo-génitale, 151.
 Enzymes, comparés avec les principes
 actifs des organes endocrines, 5.
 Epinephrectomie, 79.
 Epinéphrine (voir adrénaline).
 Epiphyse (v. glande pinéale), 161.
 Ergotoxine, effet sur l'action de l'adré-
 naline, 95.
 Extraits animaux (voir aux différents
 organes).
 Fatigue, effet de l'extrait surrénal sur, 96.
 Fécondité chez les poules, effet de l'in-
 gestion de pituitaire sur la, 146.
 Fœtus, extrait de, influence sur le déve-
 loppement des mamelles, 201.
 influence sur la sécrétion du lait,
 201.
 pancréas du : influence sur la mère,
 174.
 parathyroïdes du, influence sur la
 mère, 31 note 1.
 surrénales du :
 composition chimique de l'écorce,
 71, 72
 structure de l'écorce, 68.
 Formaldéhyde, effet de, sur l'adréna-
 line, 98.
 Gastrine, 4, 170.
 Gigantisme pituitaire, 147 et s.
 rapports avec l'acromégalie, 148.
 avec un développement sexuel défec-
 tueux, 149.
 Glande carotide, 67.
 Glandes endocrines, groupes de, 2. 9.
 définition, 2.
 fonction, 2 et s.
 méthodes pour déterminer leurs fonc-
 tions, 10.
 Glandes génératives femelles, 184.
 sécrétion de (v. aussi ovaire, corps
 jaune).
 Glandes génératives mâles, 178.
 sécrétion de (v. aussi testicules).
 relations avec l'écorce surrénale, 72,
 la pinéale, 161.
 la pituitaire, 145, 151, 152, 154, 156.
 la thyroïde, 54.
 Glande mammaire, 201.
 développement de, influencé par :
 le corps jaune, 196.
 l'extrait de fœtus, 201.
 l'ovaire, 196.
 l'extrait placentaire, 201.
 extraits de : effets sur le développe-
 ment de l'embryon, 201.
 sur les surrénales, 201.
 modifications électriques dans, au
 cours de la sécrétion, 132.
 muscles lisses dans les parois des al-
 véoles de la, 130.
 sécrétion de la... effets sur cette
 sécrétion de : 201.

- l'extrait de corps jaune, 196.
 l'ovaire, 196.
 la pinéale, 164.
 la pituitaire, 127.
 du sérum sanguin, 201.
- Glandes sans conduit :
 endocrines ou à sécrétion interne, 2.
 génératives, 178.
 à sécrétion externe, 8.
- Glycémie (voir hyperglycémie).
- Glycolyse et ferment glycolytique.
 en relation avec la sécrétion interne
 du pancréas, 174.
- Glycosurie alimentaire influencée par le
 goitre exophtalmique, 49.
- Glycosurie dans l'acromégalie, 150, 154.
- Glycosurie causée par l'adrénaline, 98,
 176.
 l'ablation du pancréas, 105, 174 et s.
 la blessure de la pituitaire, 144.
 l'extrait de la glande mammaire, 201.
- Glycosurie influencée par :
 l'ablation de la pituitaire, 142 et s.
 l'atrophie d'un corps thyroïde, 51.
 les extraits pituitaires, 133.
 l'hypopituitarisme, 156.
 la thyroïdectomie, 43.
- Goitre endémique amélioré par l'opothé-
 rapie thyroïdienne, 44.
 structure de la thyroïde dans le, 45.
 symptômes, 44.
- Goitre exophtalmique, 48.
 adrénaline dans le sang dans le, 51, 53.
 état du sang dans le, 51.
 état du thymus dans le, 49.
 hypersécrétion dans le, 49.
 métabolisme dans le, 48.
 structure de la thyroïde dans le, 49.
 symptômes du, 49.
- Greffes d'organes à sécrétion interne, 5.
 capsules surrénales, 80.
 ovaire, 5, 189.
 pancréas, 172.
 pituitaire, 145.
 testicule, 5.
 thyroïde, 44.
- Grossesse influencée par la thyroïdec-
 tomie, 29.
 cellules de grossesse dans la pitui-
 taire, 112.
 rapports avec le corps jaune, 196.
 le goitre exophtalmique, 49.
 la pituitaire, 112, 158.
- Guanidine chez les animaux parathy-
 roïdectomisés, 37.
 dans la tétanie, 38.
- Harmazones, 6.
- Hormones. Définition, 7 et s.
 exemples, 8.
 origine et signification du terme, 7.
- Hyperglycémie causée par l'ablation du
 pancréas, 172 et s.
 par l'adrénaline, 97, 102.
 par la piqûre de Cl. Bernard, 102.
- Hyperpituitarisme. 147.
- Hyperthyroïdisme dans le goitre exoph-
 talmique, 48.
 produit par l'extrait thyroïdien, 47.
- Hypertrichose dans l'acromégalie, 150.
- Hypoparathyroïdisme, 28.
- Hypophyse (voir aussi corps pituitaire).
 Hypophysectomie, 139.
 Hypophyse pharyngée, 109.
 Hypophysine, 118.
 Hypopituitarisme, 147.
- Hypothyroïdisme dans le goitre endé-
 mique, 44.
 dans le myxœdème, 44.
 après thyroïdectomie, 44.
- Ilots de Langerhans, dans le pancréas,
 170.
 cellules des, 170 et s.
 modifications dans le diabète, 171.
 nerfs, 171.
 origine, 170.
 sécrétion interne des, 172.
 structure de, 171.
 chez les Téléostiens, 171.
 variations dans, 171.
 circulation dans, 171.
- Infantilisme. Ses rapports avec l'hypo-
 pituitarisme, 152.
 ses rapports avec la pituitaire, 142, 151.
 sexuel chez les thyroïdiens, 54.
- Infundibulum (voir hypophyse).
- Insuline, 173.
- Iodine, absence dans la pituitaire,
 même après thyroïdectomie, 158.
 dans la thyroïde, 52.
- Iodothyryne, 53.
- Iodothyroglobuline, 52.
- Jonction myoneurale, action sur elle des
 médicaments ou des autacoïdes,
 94.
- Liquide cérébro-spinal : effets sur...,
 d'extrait de pituitaire, 127.
 d'extrait duodénal (en inj. intra-vei-
 neuse), 170.
 sécrétion dans le... de la partie inter-
 médiaire de la pituitaire, 113.
- Leucocytes ; glycogène dans, 173.
 proferment glycolytique dans, 174.
- Maladie de Basedow (v. goitre exophtal-
 mique).
- Maladie de Graves (v. goitre ophtal-
 mique).
- Maladie de Froelich (v. dystrophie adi-
 poso-génitale).
- Médicaments, sécrétions internes com-
 parées avec, 6.
- Mélanine, formation de..., en relation
 avec l'adrénaline, 68.
- Menstruation, influencée par l'extirpa-
 tion des ovaires, 189.
 modification de volume de la thyroïde,
 pendant la, 54, 55.
- Métabolisme, action des sécrétions in-
 ternes sur, 5 et s.
 du calcium influencé par la parathy-
 roïdectomie, 28, 33 et s.

- dans la tétanie, 35.
 sels de, administration dans la tétanie, 35 et s.
 des hydrates de carbone, influencé par la castration, 181.
 influencé par l'ablation du pancréas, 172.
 par l'hypophysectomie, 140 et s.
 par le corps thyroïde, 43.
- O**eil pinéal, 161.
- O**vaires, ablation des, effets sur la menstruation, 188.
 sur le métabolisme, 189.
 sur l'utérus, 189.
- autacoïdes des, 195.
- cellules interstitielles des, 184.
 effets des rayons X sur, 185.
 influence sur le développement des caractères sexuels secondaires, 189.
- corps jaunes, 185.
 effets de la greffe, 189.
 extraits, effets sur l'utérus, 190 et s.
liquor folliculi de, action de, 185.
 relations avec le développement des mamelles, 196.
 avec la puberté, 196.
- P**ancréas, ablation du, 172.
 effet sur la dilatation de la pupille causée par l'adrénaline, 176.
 effet de la grossesse sur, 5.
 greffe, 172, 173.
 îlots de Langerhans, 3, 169 et s.
 ligature du canal pancréatique, 172.
 rapports avec le métabolisme des hydrates de carbone, 3, 172 et s.
 sécrétion interne du, 3, 170.
 sécrétion interne du, 3, 170 et s.
 suc pancréatique, sécrétion de, excitée par un acide dans le duodénum, 7.
 excitée par la sécrétine, 4.
- Parahypophyse, 109.
- Parathyroïde ou parathyroïdes.
 accessoires, 14.
 anatomie des, 20.
 autacoïde des, 34.
 chez les animaux, 21, 31.
 colloïde dans, 25.
 développement des, 26.
 externe ou inférieure, 14.
 extirpation des, 27.
 effets de l'extirpation, 27.
 sur le métabolisme, 33.
 sur la thyroïde, 25, 34, 36.
- tétanie par extirpation des, 27.
- extrait des, 34.
 greffe des, 30.
 historique, 23.
 interne ou supérieure, 14.
 dans les maladies, 32.
 position des, 14.
 rapport avec le pancréas, 37.
 la pituitaire, 37.
 le corps thyroïde, 36.
- les autres glandes endocrines, 37.
 structure des, 19.
- Parathyroïdectomie, influence sur les cellules du foie, 37.
- Pigmentation, dans la maladie d'Addison, 65.
 dans l'hypopituitarisme, 154.
 après ablation des surrénales, 66.
- Pinéale ou glande pinéale, ablation, 164.
 anatomie de la, 161, 162.
 extraits de la, 161.
 extraits galactagogues, action de la, 164.
 ingestion de la, 163.
 rapports de, avec les organes générateurs, 164.
 structure de la, 160, 162.
 tumeurs de la, 161, 164 et s.
- Placenta, sécrétion interne du, 201.
- Poissons : pancréas des, 171.
 pituitaire des, 138.
 surrénale des, 81.
- Polyurie par lésions de la pituitaire, 143.
- Progastrine, 170.
- Prosécrétine, influencée par l'ablation du pancréas, 169.
- Rate, influencée par la thyroïdectomie, 63.
- S**ang :
 adrénaline dans, 92 et s.
 autacoïdes dans, 3, 7, 8, 9, 170.
 ferment glycolytique dans, 174.
 galactagogue dans, 133.
 passage de sécrétions internes dans, 2 et s.
 sécrétine dans, 170.
- Sécrétine ; action sur, de l'atropine, 170.
 gastrique, 4.
 historique de, 4.
 production de, 4.
- Sécrétion ou sécrétions, externes, 2.
 internes, classification, 2.
 méthodes d'étude, 10.
 mode d'action des, 6.
 nature des principes actifs des (voir aussi aux divers organes), 5.
- Sécrétion gastrique, 170.
- Substances morphogénétiques, 6.
- Substances réceptives, influence sur... des médicaments et des autacoïdes, 95.
- Sucre dans le sang et l'urine (voir diabète, glycosurie, hyperglycémie).
- Suprarénine, 81.
- Tachyphylaxie : relation avec l'extrait pituitaire, 122.
 signification du terme, 122.
- Testicules : ablation des, 180.
 autacoïdes des, 182.
 cellules interstitielles des, 178.
 effets des rayons X sur, 182.
 extraits des, 183.
 greffes des, 182.

- influence des... sur les caractères sexuels secondaires, 181.
 sécrétion interne des, 7 et s.
- Tétanie, causée par la guanidine, 38;
 causée par l'extirpation des parathyroïdes, 27, 29.
- toxine, 81.
- Thymectomie, 64.
- Thymus, développement du, 63.
 effets de l'inanition sur, 63.
 extirpation du, 64.
 fonctions du, 63.
 dans le goitre exophtalmique, 49, 57.
 rapports avec :
 les organes générateurs, 64.
 la thyroïde, 57.
 résultats de l'ingestion de, 63.
 structure du, 61.
 dans la thyroïde, 62.
- Thyroglobuline (voir iodothyroglobuline), 52.
- Thyroïde ou glande thyroïde, 14.
 accessoire, 15.
 atrophie de, 44.
 autacoïdes de, 45, 52.
 colloïde de, 17.
 composition chimique, 53.
 développement de, 16.
 effets de la parathyroïdectomie sur, 32.
 dans le goitre endémique, 41, 45.
 dans le goitre exophtalmique, 49.
 extirpation de, 45.
 extraits de, administration par la bouche, 48 et s.
 effets sur l'excitabilité des nerfs, 48.
 injection intravéineuse, 48.
 greffe de, 44.
- iodine, 53.
- dans le myxœdème, 43, 46.
- rapports avec :
 le foie, 55.
 le métabolisme des hydrates de carbone, 43.
 les organes générateurs, 55.
 le pancréas, 55.
 les parathyroïdes, 32.
 la pituitaire, 57.
 les surrénales, 56.
 le thymus, 57.
 structure de, 17.
- théories sur les rapports :
 avec le crétinisme, 41 et s.
 avec le goitre exophtalmique, 48.
 avec le myxœdème, 43 et s.
- Thyroïdectomie, 39, 44.
- Thyroxine, 52.
- Transplantation de, 44.
- Trichose, caractère sexuel... :
 influencée par l'ablation des glandes génératives, 180, 182.
 par l'insuffisance pituitaire, 150, 152.
- Tumeurs malignes, rapports avec les sécrétions internes, 45.
 de la pinéale, 164.
 de la pituitaire, 147, 151 et s.
 du testicule, 183.
 de la thyroïde, 45.
- Utérus, effets des extraits de... sur la sécrétion lactée, 199.
 effet de l'ablation des ovaires sur, 189.
 effet des extraits pituitaires sur, 124.
 effet des extraits surrénaux sur, 93.
 influence sur le développement des glandes mammaires, 199.
 sécrétion interne de, 199.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Préface de M. le Professeur Pierre MARIE	V
Préface de l'auteur	VI
CHAPITRE PREMIER	
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	
	1
Les sécrétions internes et les organes producteurs	1
Nature des principes actifs des sécrétions internes	5
Groupement des principales glandes endocrines	9
Méthode d'étude des fonctions des glandes endocrines	10
CHAPITRE II	
CORPS THYROÏDE ET PARATHYROÏDES	
	14
Structure et développement du corps thyroïde	16
Structure et développement des parathyroïdes	20
CHAPITRE III	
CORPS THYROÏDE ET PARATHYROÏDES (suite)	
	27
Effets de l'ablation des parathyroïdes	27
Addendum des traducteurs	34
Effets de l'extrait parathyroïdien	37
Rapports des parathyroïdes avec les autres glandes endocrines	37
CHAPITRE IV	
CORPS THYROÏDE ET PARATHYROÏDES (suite)	
	39
Effets de l'ablation et de l'atrophie dégénérative de corps thyroïde. — Hypothyroïdisme	39
CHAPITRE IV	
CORPS THYROÏDE ET PARATHYROÏDES (suite)	
	46
Effets de l'augmentation de la sécrétion du corps thyroïde. Hyperthy- roïdisme	46
Effets produits par l'administration d'extrait ou de suc thyroïdien	46
Etude clinique	48
SCHAFFER, Glandes. — 2 ^e édit.	
	14

CHAPITRE VI

CORPS THYROÏDE ET PARATHYROÏDES (*suite*) 52

Nature des substances autacoïdes produites par le corps thyroïde	52
Rapport du corps thyroïde avec les autres organes	54
Influence du système nerveux sur la sécrétion thyroïdienne	58

CHAPITRE VII

THYMUS 61

Structure et développement du thymus.	61
Fonctions du thymus.	63

CHAPITRE VIII

CAPSULES SURRÉNALES 65

Morphologie	66
Structure de l'écorce.	68
Fonctions de l'écorce.	69
Addendum des traducteurs.	72
Structure de la moelle	77
Vaisseaux et nerfs des capsules surrénales.	78

CHAPITRE IX

CAPSULES SURRÉNALES (*suite*) 79

Effets de l'ablation des capsules surrénales. Epinéphrectomie	79
Nature de l'autacoïde fourni par la zone médullaire.	81
Effets de l'injection intraveineuse d'extraits surrénaux.	82
Effets de l'administration sous-cutanée et buccale	96

CHAPITRE X

CAPSULES SURRÉNALES (*suite*) 99

Preuves du passage de l'adrénaline dans le sang	99
Influence des nerfs sur la sécrétion	101
Rapport des capsules surrénales avec les autres glandes endocrines et les glandes à sécrétion interne	103

CHAPITRE XI

LE CORPS PITUITAIRE 107

Structure du corps pituitaire	107
---	-----

CHAPITRE XII

LE CORPS PITUITAIRE (*suite*) 118

Le principe ou les principes actifs du corps pituitaire	118
Effets des extraits du lobe postérieur	118

Table des Matières	211
Action sur le métabolisme et les états pathologiques	133
Les effets variés obtenus avec les extraits du lobe postérieur sont-ils dus seulement à un ou plusieurs autacoïdes?	134
CHAPITRE XIII	
LE CORPS PITUITAIRE (<i>suite</i>)	139
Effets de l'ablation complète : hypophysectomie.	139
Effets de l'ablation partielle et de ses lésions	140
Effets produits par les greffes et par l'ingestion de glande pituitaire	145
CHAPITRE XIV	
LE CORPS PITUITAIRE (<i>suite</i>)	147
Etude clinique	147
CHAPITRE XV	
LE CORPS PITUITAIRE (<i>suite</i>)	157
Rapports du corps pituitaire avec les autres glandes endocrines.	157
CHAPITRE XVI	
GLANDE PINÉALE	161
Structure de la glande pinéale.	161
Effets des injections d'extraits de glande pinéale.	163
Effets de l'extirpation. — Les relations entre la glande pinéale et les glandes sexuelles	164
CHAPITRE XVII	
LES SÉCRÉTIONS INTERNES DE LA MUQUEUSE INTESTINALE ET DU PANCRÉAS	168
Les sécrétines	168
La sécrétion interne du pancréas. — Les îlots de Langerhans	170
Effets de l'ablation chirurgicale du pancréas. — Diabète	172
Nature de l'autacoïde pancréatique	173
Rapports de la sécrétion interne du pancréas avec les autres glandes endocrines	175
CHAPITRE XVIII	
LES SÉCRÉTIONS INTERNES DE GLANDES GÉNITALES CHEZ LE MALE	178
Les cellules interstitielles du testicule	178
Effets de la castration	180
Nature et origine de l'autacoïde testiculaire	182
Effets des extraits du testicule.	183
CHAPITRE XIX	
LES SÉCRÉTIONS INTERNES DE GLANDES GÉNITALES CHEZ LA FEMELLE	184
Les cellules interstitielles de l'ovaire	184

Le corps jaune	185
Effets de l'ablation et de la réimplantation des ovaires	188

CHAPITRE XX

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DES GLANDES GÉNITALES CHEZ LA FEMELLE (<i>suite</i>)	191
Effets des extraits ovariens (hile de l'ovaire, follicules de de Graaf, corps jaune)	191
Action sur le métabolisme produite par le corps jaune	196
Sécrétion interne de l'utérus	199
Sécrétion interne de la glande mammaire	201
Sécrétion interne du placenta	201

Les notes de l'auteur sont imprimées sans crochets.

Les notes des traducteurs sont imprimées entre crochets [].