

lapins on extirpe le grand épiploon. De deux à six semaines après l'opération, on injecte une culture de staphylocoque de virulence moyenne dans la cavité péritonéale. On inocule en même temps un animal témoin, ayant le même poids et ayant subi une laparotomie préalable. Les deux animaux sont donc dans des conditions semblables. Or, si on a introduit une quantité de culture légèrement inférieure à celle qui est mortelle, on verra survivre le témoin, tandis que l'animal privé d'épiploon succombera en deux ou trois jours.

Il ne faut pas conclure, cependant, que l'extirpation de l'épiploon a complètement aboli la résistance du péritoine; l'animal supporte encore l'introduction de microbes fortement atténués. On peut donc se passer de l'épiploon, mais le péritoine se trouve alors moins résistant. Ainsi se trouve constituée une triple barrière défensive contre les microbes exaltés dans le tube digestif; s'ils tendent à traverser les parois intestinales, ils trouveront de nombreuses productions lymphoïdes capables d'arrêter leur marche. S'ils triomphent de cette première barrière, ils pourront s'engager dans les chylifères; mais ils seront alors arrêtés par les ganglions mésentériques; s'ils s'engagent dans la veine porte, ils arriveront dans le foie qui peut les fixer et les faire périr; enfin, s'ils traversent les parois intestinales, comme ils tendent à le faire, surtout chez les jeunes enfants, ils seront rapidement détruits dans le péritoine dont l'action protectrice dépend, pour une notable part, du grand épiploon. Aux trois portes d'entrée des infections gastro-intestinales, nous trouvons donc trois systèmes de défense. Il semble seulement qu'avec l'âge, les infections digestives devenant plus rares, les parois de l'intestin plus résistantes, les protections péritonéales ont moins de raison d'être: l'épiploon perd ses caractères actifs et se laisse infiltrer de graisse.

Il est probable que d'autres parties du péritoine doivent jouer un rôle analogue. Il est probable que des systèmes semblables doivent se retrouver dans toutes les séreuses. Les franges synoviales, les houppes qu'on a décrites sur la plèvre représentent sans doute des organes lymphoïdes ayant la même destination que le grand épiploon. Mais aucune expérience n'ayant été entreprise sur ce sujet et aucun fait probant n'ayant été cité, nous laisserons cette question de côté.

CHAPITRE V

PATHOLOGIE DU THYMUS

L'étude du thymus a suscité un nombre considérable de travaux. On en trouvera un exposé remarquable dans la thèse de M. Ghika⁽¹⁾ qui a étudié avec soin l'anatomie, l'embryologie, la physiologie et la pathologie de cette glande. C'est la meilleure monographie que nous possédions et c'est, en même temps, un travail original plein de faits nouveaux. Nous y avons fait de nombreux emprunts pour la rédaction de ce chapitre.

(1) C. GHIKA. *Étude sur le thymus*. Thèse de Paris, juillet 1901.

NOTIONS D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE NORMALES

Sans entrer dans les détails de l'anatomie, nous rappellerons que le thymus existe chez presque tous les vertébrés. Il se développe aux dépens de l'épithélium des fentes endodermiques branchiales. Chez les mammifères l'organe tout entier dérive de la troisième fente. Il comprend quatre parties distinctes, paires et symétriques: le nodule thymique, la vésicule, la tête et la queue du thymus. Le nodule thymique naît d'un épaississement de la paroi ventrale de la branche externe de la fente. Pour Prenant, il constitue la glande carotidienne et s'annexe plus tard à la tête du thymus. Pour Simon et Jacobi, il s'unit aux parathyroïdes externes. La vésicule thymique provient d'un diverticule dorsal de la même branche, prend part à la formation de la tête (Prenant) ou s'annexe au groupe des parathyroïdes (Simon et Jacobi). La tête du thymus née de bourgeons émanés de la troisième fente s'accroît aux dépens de la vésicule et peut-être du nodule, devient très volumineuse, embrasse la glande carotidienne et adhère à la sous-maxillaire. Cette portion disparaît de bonne heure, tandis que la queue s'allonge rapidement. C'est d'abord un tube creux qui descend dans le cou et forme une série de bourgeons qui poussent de bas en haut. Ce bourgeonnement est surtout actif à la partie inférieure, de telle sorte qu'à un moment l'organe est constitué par deux lobes qui plongent dans le médiastin et, chez quelques animaux, de deux lobes supérieurs cervicaux réunis aux précédents par de minces cordons. C'est la disposition que nous avons décrite avec M. Ghika chez le chat. Chez la plupart des animaux, la portion crâniale du thymus disparaît de bonne heure et le corps de la glande perd rapidement toute connexion avec les parties inférieures. Ces connexions persistent cependant chez le mouton (Prenant).

Au début du développement, le thymus a une structure épithéliale; plus tard il devient entièrement lymphoïde.

Trois théories ont été émises pour expliquer cette transformation: la théorie de la substitution admet que les éléments lymphatiques venus du dehors refoulent et détruisent les cellules épithéliales primitives. Dans la théorie de la juxtaposition, on soutient que les deux variétés de cellules vivent côte à côte. Enfin la théorie de la transformation directe, qui nous semble établie par les recherches que M. Ghika a faites dans notre laboratoire, invoque une transformation, par bourgeonnement et cinèse, des éléments épithéliaux en cellules lymphoïdes.

Sur des fœtus humains de trois mois, cette transformation est absolument complète, et il ne reste plus trace de la structure épithéliale primitive.

L'organe est entouré d'une capsule lâche formée de cellules jeunes à noyaux allongés. Il comprend deux lobes distincts, divisés en un certain nombre de lobules. Chaque lobule est composé lui-même d'un grand nombre de follicules tout à fait comparables aux follicules lymphatiques. On y distingue un réseau fibrillaire mal délimité, qui paraît formé d'une substance amorphe semée de quelques noyaux allongés.

Dans les mailles circonscrites par ce réseau sont enfermées de nombreuses cellules: celles-ci constituent la partie fondamentale de la glande. Elles ont, presque toutes, l'aspect de lymphocytes, c'est-à-dire qu'elles sont constituées par des éléments dont le noyau seul est distinct; d'autres, infiniment moins

nombreuses, ont un noyau plus pâle, souvent vésiculaire, entouré d'une minime couche de protoplasma. Il n'existe à cette période aucune formation rappelant de près ou de loin les corpuscules de Hassall. L'absence de ces corpuscules, à une époque où la glande a une structure exclusivement lymphoïde, semble bien démontrer, contrairement à l'opinion de His, que les corpuscules de Hassall ne dérivent pas de la glande épithéliale primitive.

Nous n'avons pu constater le moment précis de l'apparition de ces éléments. Sur un fœtus de 6 mois 1/2, ils étaient parfaitement constitués et très nombreux. A partir de cet âge et jusqu'à l'époque où se produit la phase de régression, le thymus ne subit plus de modification de structure appréciable. Le réseau fibrillaire, facile à distinguer sur des coupes colorées au triacide, acquiert une grande ténuité. Les cellules enfermées dans les mailles de ce réseau sont un peu plus différenciées qu'à la période précédente. Les lymphocytes en forment encore la partie fondamentale; à côté d'eux on rencontre quelques polynucléaires neutrophiles ou plus rarement éosinophiles, des mononucléaires non granuleux, des mastzellen, des mononucléaires granuleux ou myélocytes éosinophiles, basophiles ou neutrophiles, de rares cellules géantes, des éléments ressemblant à des globules rouges à noyau. Ces dernières cellules sont toujours peu nombreuses et se trouvent surtout au voisinage des vaisseaux. On voit enfin des cellules épithélioïdes et de grandes cellules étoilées à noyau vésiculaire.

Les corpuscules de Hassall, situés presque tous au centre du lobule, ont un aspect extrêmement variable : tantôt ils sont formés par une énorme cellule unique; la chromatine du noyau y dessine les figures les plus variées : corps mûriforme, étoile, anneau circulaire, grains isolés; tantôt ils sont constitués par un amas de petites cellules épithélioïdes; d'autres fois, ils prennent des dimensions énormes et sont bourrés de grosses cellules à protoplasma très réfringent; ou bien enfin, et c'est là l'aspect le plus fréquent, ce sont des formations tout à fait analogues aux globes épidermiques du cancer : lames épithélioïdes imbriquées autour d'un corps sphérique central, reste d'une cellule plus ou moins atrophiée.

Au fur et à mesure que l'on examine des sujets plus âgés, le thymus se montre de moins en moins volumineux. Bientôt il est noyé dans une masse cellulo-graisseuse abondante, mais ne disparaît pas complètement. Il en reste quelques îlots autour desquels les cellules endothéliales et les cellules des tissus adventices prolifèrent et donnent des cellules épithélioïdes irrégulièrement disséminées ou réunies en amas. Les corpuscules persistent longtemps, mais disparaissent chez les sujets très âgés.

Le thymus, chez les animaux, a une structure très analogue à celle que nous venons de décrire chez l'homme; les formes cellulaires qu'on y rencontre sont les mêmes; chez le lapin, le cobaye, le rat, les lymphocytes sont cependant plus petits. La seule différence essentielle qui mérite d'être signalée réside dans le nombre et l'aspect des corpuscules de Hassall. Chez ces animaux, en effet, ces corpuscules sont extrêmement rares, composés le plus souvent d'une grosse cellule unique. Chez le rat nouveau-né, on n'en constate pas. Deux jours après la naissance on en distingue quelques-uns. Entre le huitième et le quinzième jour, ils deviennent un peu plus abondants, mais restent encore peu nombreux, même chez le rat adulte.

Le chat, au contraire, a des corpuscules très nets et, s'il est toujours facile

de différencier, sur une coupe, un thymus d'enfant d'un thymus de lapin, de cobaye ou de rat, il est au contraire à peu près impossible de distinguer un thymus humain d'un thymus de chat. Notons encore que cet animal possède deux glandes distinctes, composées chacune de deux lobes : une glande thymique cervicale et une glande intra-thoracique.

Le thymus disparaît beaucoup plus vite chez l'homme que chez les divers animaux que nous avons examinés à ce point de vue. Nous ne l'avons jamais vu faire défaut chez le lapin et le rat; par contre, chez certains cobayes il est tellement atrophié qu'on a beaucoup de peine à le trouver; ce résultat est contraire aux idées généralement admises; on estime, en effet, que le thymus persiste indéfiniment chez le cobaye.

Chez les chats nouveau-nés, les corpuscules de Hassall sont formés par

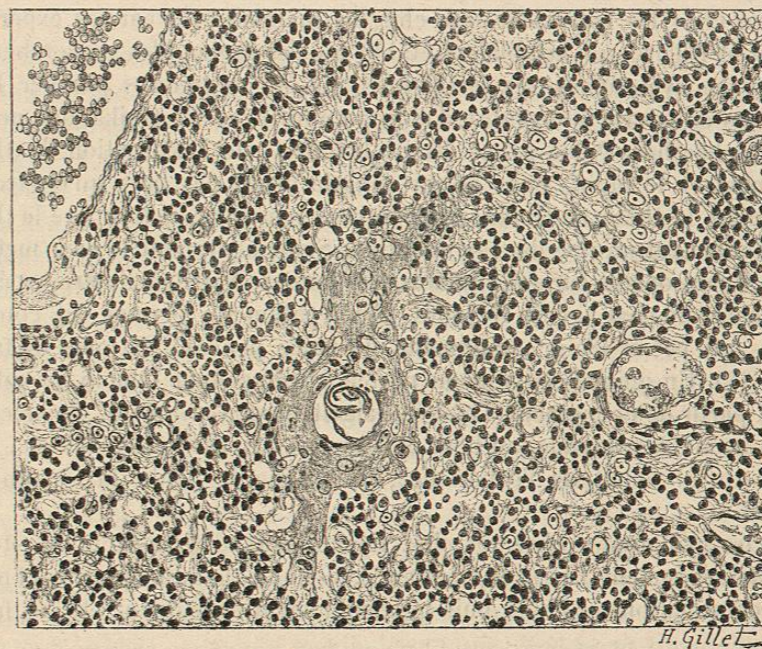


FIG. 78. — Chat normal d'un mois.

Réticulum bien visible. Nombreux lymphocytes. Cellules de charpente à grand noyau clair et à nucléole distinct. Gros corpuscules de Hassall kystiques; débris de strates épithélioïdes au centre; paroi formée par des cellules à gros noyau clair, se continuant avec les cellules semblables du réticulum. Nombreux vaisseaux remplis de globules sanguins.

des cellules encore jeunes, dont le noyau se colore aisément. Certains de ces corpuscules nous ont paru se mettre en rapport avec les vaisseaux du voisinage par des trainées cellulaires, sortes de lames protoplasmiques semées de noyaux. Ces faits cadrent bien avec la théorie de Ranvier sur l'origine vasculaire des corpuscules de Hassall. Si, comme le pense Afanassief, l'atrophie régressive du thymus résulte de l'oblitération progressive des vaisseaux aux dépens desquels se forment ces corpuscules, on s'explique aisément la rareté de ces éléments chez les animaux dont le thymus persiste presque toute la vie.

Notions de physiologie. — Les récents travaux sur les sécrétions internes des glandes, de celles notamment qui sont dépourvues de canal excréteur, conduisent à se demander si le thymus ne joue pas un rôle important dans la nutrition.

On peut invoquer d'abord certains faits de physiologie comparée : chez les

grenouilles et les animaux hibernants, le thymus est volumineux pendant l'été, tandis que pendant l'hiver il devient petit. La pathologie nous apprend que cette glande, bien développée chez les enfants abondamment nourris, s'atrophie chez les enfants mal soignés, malpropres ou cachectiques. Mais on peut aussi bien soutenir que l'atrophie du thymus est l'effet et non la cause des troubles nutritifs. Si quelques auteurs ont prétendu que la destruction du thymus est incompatible avec la vie, les observations de Clark, Friedleben, Trisetheau tendent, au contraire, à démontrer que des enfants sans thymus peuvent vivre, même sans présenter de troubles particuliers.

Il fallait donc, pour trancher le problème, avoir recours à l'expérimentation. Aussi a-t-on pratiqué bien des fois l'extirpation de la glande. Ou bien on a abordé le problème par l'autre côté; on a recherché les effets des injections d'extraits, de l'ingestion ou des greffes. Les résultats ont été fort disparates, aussi bien chez les batraciens que chez les mammifères; car les expériences d'Abelous et Billard, qui semblaient établir que les grenouilles succombent toujours avec des symptômes très particuliers, ont été contredites par Ver Eecke. Nous avons donc cru intéressant d'entreprendre avec M. Ghika une nouvelle série de recherches. Nous avons étudié les effets de l'extirpation du thymus chez le chat et le lapin. Sans entrer dans le détail des faits qu'on trouvera exposés dans la thèse de Ghika, nous croyons pouvoir conclure que le thymus joue véritablement un rôle dans la nutrition. Seulement, pour le bien mettre en évidence, il faut opérer sur des animaux très jeunes. Notre meilleure expérience a été faite sur un chat âgé de 15 jours. L'extirpation du thymus fut complète. L'animal, qui pesait 485 gr., augmenta de poids pendant 22 jours de façon à atteindre 655. Un animal de la même portée, gardé comme témoin, pesait alors 890 gr. A partir de ce moment, l'opéré maigrit progressivement. Il succomba, dans une cachexie profonde, au bout de 55 jours. Il pesait alors 450 gr., 55 gr. de moins qu'au début de l'expérience, tandis que le poids du témoin atteignait 1090.

Parmi les symptômes observés chez les animaux déthymés, nous citerons, outre l'amaigrissement, l'arrêt de croissance, les anomalies du squelette et notamment les déformations costales, puis le tremblement, la stupeur et une fatigue précoce.

Ces diverses manifestations peuvent être très légères ou faire complètement défaut. C'est que des suppléances se produisent, d'autres organes hématopoétiques deviennent capables de remplacer le thymus, au moins dans certains cas. C'est une question sur laquelle il nous faudra revenir à plusieurs reprises. Disons seulement que chez les animaux privés de thymus nous avons trouvé la moelle osseuse rouge et proliférée: l'examen histologique démontrait son activité vicariante.

Si le thymus agit comme glande à sécrétion interne, il possède aussi une importante fonction cytopoétique. Sa structure, analogue à celle de tous les tissus adénoïdes, conduit à se demander s'il ne sert pas à former des globules blancs.

Les recherches expérimentales entreprises sur ce sujet ont donné des résultats assez contradictoires. Hewson qui, le premier, soupçonna le rôle hématopoétique de la glande, lia en masse les vaisseaux lymphatiques et y constata une accumulation de petites cellules qu'il considéra comme devant former les noyaux des globules rouges. Friedleben, Tarulli et Lo Monaco ont noté, à la

suite de l'extirpation du thymus, une diminution des globules rouges et une augmentation des globules blancs. Mais Langerhans et Savaliew, Carbone n'ont obtenu que des résultats négatifs. Les expériences que nous avons faites avec Ghika nous ont seulement montré que l'extirpation du thymus est suivie d'une anémie légère et que la leucocytose est très variable: elle tient probablement à la plaie opératoire. Il faut remarquer d'ailleurs que si le thymus sert à la formation des globules blancs, son extirpation devrait en diminuer le nombre et non l'augmenter. Seulement il est bien évident que les autres organes hématopoétiques, notamment la moelle des os, étant en activité, pourraient remplacer la glande absente; dès lors, les résultats paraîtront tout à fait contradictoires.

MODIFICATIONS DU THYMUS DANS LES INFECTIONS.

Si l'expérimentation et l'hématologie ne nous fournissent que des résultats incertains, l'étude histologique de la glande conduit à des conclusions beaucoup plus nettes. Dans un grand nombre de circonstances physiologiques ou pathologiques, on observe des proliférations cellulaires tout à fait comparables à celles que nous avons décrites dans la moelle des os.

Nous avons constaté tout d'abord que l'inanition prolongée est suivie de proliférations cellulaires exactement comme dans la moelle osseuse. Des modifications semblables s'observent dans les intoxications et les infections. Nous avons pu les étudier chez les animaux intoxiqués par le phosphore ou l'oxyde de carbone, chez d'autres inoculés avec les microbes les plus divers (streptocoque, staphylocoque, pneumobacille, colibacille, bacille de l'entérite dysentérique, bacille du charbon, de la diphtérie), et nous avons retrouvé les mêmes modifications en examinant le thymus d'enfants ayant succombé à la variole, la rougeole, l'érysipèle, la coqueluche, la syphilis, la tuberculose.

Cette étude des modifications du thymus dans les infections est toute nouvelle⁽¹⁾. Les seuls renseignements qu'on trouve dans les auteurs se réduisent à quelques examens macroscopiques. Berdoens parle d'un thymus volumineux, dur, chez un homme de 52 ans mort de tuberculose. Harder signale un thymus noir et induré chez un jeune homme de 15 ans, également tuberculeux. Péan constata une hypertrophie du thymus et de petits épanchements sanguins chez un enfant mort de rougeole hémorragique. Enfin, dans un travail récent, Jacobi, examinant au microscope le thymus de 9 enfants ayant succombé à la diphtérie, trouva, dans un cas, des lésions de dégénérescence cellulaire; dans les huit autres cas et dans un autre publié par Trisetheau l'organe était sain.

On pourrait donc conclure que le thymus ne réagit pas dans les infections ou qu'il subit parfois des dégénérescences partielles. Cette opinion ne nous semble pas acceptable.

Le thymus est constamment modifié au cours des divers processus infectieux.

A l'œil nu on constate souvent que l'organe est augmenté de volume, gorgé de suc, rouge et congestionné. Il peut même être le siège d'hémorragies sous-capsulaires et parenchymateuses. D'autres fois au contraire, il est pâle et anémié.

⁽¹⁾ ROGER et GHIKA. Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du thymus. XIII^e Congrès intern. de médecine. Section de pathologie générale, p. 219. — *Journal de phys. et de path. gén.*, sept. 1900.