

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE L'UNIVERSITÉ DE BRUXELLES (PROFESSEUR A. P. DUSTIN)

RECHERCHE EXPÉRIMENTALE SUR L'INFLUENCE DES GLANDES ENDOCRINES SUR L'HISTOLOGIE DU CARTILAGE DE CONJUGAISON

par

G. CORYN (Bruxelles).

Les affections endocriniennes du squelette présentent, en clinique, des associations tellement variées qu'il est difficile de reconnaître ce qui revient en propre à telle ou telle glande endocrine.

La confrontation des données fournies par la clinique, la radiographie, la biochimie et l'anatomopathologie aboutit à des présomptions très sérieuses, mais bien des points restent discutés.

En réalité, pour obtenir la preuve formelle qu'une modification déterminée du squelette dépend d'une glande endocrine déterminée, on devrait exiger que cette modification du squelette puisse être reproduite expérimentalement chez l'animal par l'ablation d'une glande endocrine ou par l'injection de l'hormone correspondante. De plus, il est indispensable d'avoir recours à l'histologie pour élucider le mécanisme intime qui en est responsable.

Des recherches antérieures nous avaient montré que le cartilage de conjugaison constitue un excellent matériel pour l'étude de cette question; c'est ce qui nous a conduit à rechercher d'une façon systématique les modifications qui s'y développent après l'exérèse de chacune des glandes endocrines ou après l'injection de l'hormone correspondante.

Nous envisagerons dans ce travail l'influence de l'hypophyse, des glandes sexuelles, des parathyroïdes, de la thyroïde. Avant de passer en revue les résultats que nous avons obtenus, nous rappellerons brièvement que l'on peut diviser le cartilage de conjugaison en quatre zones bien distinctes. De l'épiphyse vers la diaphyse, on rencontre successivement :

- 1° la zone du cartilage hyalin;
- 2° la zone du cartilage sérié;
- 3° la zone du cartilage hypertrophique;
- 4° la zone ostéoïde que nous rattachons au cartilage de conjugaison dont elle dépend.

Nous verrons, au cours de cette étude, que chacune de ces zones réagit électivement à l'action d'une hormone déterminée; c'est ainsi que l'hypophyse influence exclusivement le cartilage sérié, les glandes sexuelles influencent exclusivement le cartilage hypertrophique, les parathyroïdes influencent exclusivement la calcification des travées osseuses, la thyroïde influence toutes les zones du cartilage de conjugaison.

D'autre part, nous verrons que chaque fois qu'une modification apparaît dans la zone du cartilage sérié, elle se traduit en clinique par une modification parallèle du rythme de la croissance. Chaque fois qu'une modification apparaît dans le cartilage hypertrophique, elle se traduit en clinique par une accélération ou un retard de l'ossification des cartilages de conjugaison. Quand la zone ostéoïde et les travées osseuses sont influencées, il apparaît une décalcification ou une hypercalcification du tissu osseux. Ces faits permettent de donner aisément une interprétation histologique des anomalies staturales qui caractérisent les différentes affections endocriniennes du squelette.

L'HYPOPHYSE

L'influence de l'hypophyse sur le squelette peut être étudiée expérimentalement soit en pratiquant l'hypophysectomie, soit en injectant de l'hormone de croissance, soit encore en injectant de l'hormone de croissance à un animal préalablement hypophysectomisé.

Pour que l'expérience soit valable, il est indispensable qu'elle porte sur des animaux de race pure, de la même nichée et que l'animal en expérience et le témoin survivent un nombre de jours suffisants. Les animaux devront évidemment être sacrifiés le même jour.

Plusieurs hypophysectomies pratiquées chez le rat, le chat et le lapin se sont montrées inutilisables par suite de la mort prématurée de l'animal opéré ou du témoin. L'expérience dont nous donnons le détail ci-dessous a pu être réussie grâce à la collaboration du docteur Votquenne, sur quatre chiens ratiers de race pure, âgés de six semaines. Deux chiens ont été hypophysectomisés le même jour, deux autres ont été gardés comme témoins, l'un de ceux-ci est mort cinq jours après le début de l'expérience. Un des deux chiens hypophysectomisés a reçu

1 centimètre cube d' « Antuitrine Parke et Davis » par jour pendant dix jours (hormone de croissance).

Le chien hypophysectomisé et injecté est mort le quinzième jour, ce qui a entraîné le sacrifice des deux autres chiens pour que la comparaison des pièces soit valable.

Les deux chiens hypophysectomisés ne semblent pas avoir grandi depuis le moment de l'opération; ils sont sensiblement de même taille tandis que le témoin s'est considérablement développé. Le poids du chien hypophysectomisé est passé de 4 kilos à 2,500 kg.; le poids du chien hypophysectomisé et injecté est resté inchangé à 2,500 kg.; le poids du témoin est passé de 2,800 kg. à 5,500 kg.

L'autopsie a vérifié que l'hypophyse avait été enlevée complètement chez les deux chiens en expérience. Les testicules sont réduits à un nodule graisseux.

On prélève un genou et l'extrémité distale du premier et du deuxième métatarsien des trois animaux.

Macroscopiquement : les extrémités osseuses du témoin sont beaucoup plus grandes et plus dures à couper que celles des animaux hypophysectomisés.

Microscopiquement : le cartilage de conjugaison de l'animal hypophysectomisé (fig. 1, a) est très différent de celui du témoin (fig. 1, b).

En premier lieu, il est moins large chez le chien hypophysectomisé que chez le témoin.

En second lieu, on est immédiatement frappé par le petit nombre de cellules chez le chien hypophysectomisé par rapport au nombre des cellules chez le témoin.

Dans le *cartilage hyalin* : les cellules sont plus rares chez le chien hypophysectomisé que chez le témoin. Elles sont entourées par une couche de substance cartilagineuse plus importante chez le premier que chez le second. La substance cartilagineuse a cependant les mêmes caractères tinctoriaux chez l'un que chez l'autre.

Dans le *cartilage sérié* : chez le témoin, les colonnes sont serrées les unes contre les autres et séparées par une cloison très mince de substance cartilagineuse; chacune des colonnes contient un grand nombre de cellules. Chez le chien hypophysectomisé, les colonnes sont beaucoup moins nombreuses; elles sont séparées par une couche assez importante de substance cartilagineuse, et chaque colonne ne contient qu'un petit nombre de cellules.

Dans le *cartilage hypertrophique* : le nombre des cellules hypertrophiques est plus petit chez l'animal opéré que chez le témoin. De plus, l'hypertrophie, ou tout au moins l'augmentation du volume des capsules, apparaît plus tardivement chez l'opéré que chez le témoin.

Nous verrons au chapitre suivant que cette modification est caractéristique de l'insuffisance des glandes sexuelles; aussi, il s'agit probablement ici d'une conséquence de l'hypogénitalisme provoqué par l'hypophysectomie et que l'autopsie avait reconnu.

Dans la *zone ostéoïde* : les travées ostéoïdes sont plus épaisses; elles pénètrent plus profondément dans la zone ostéoïde, et l'on remarque que les cellules cartilagineuses contenues dans ces travées sont plus nettes

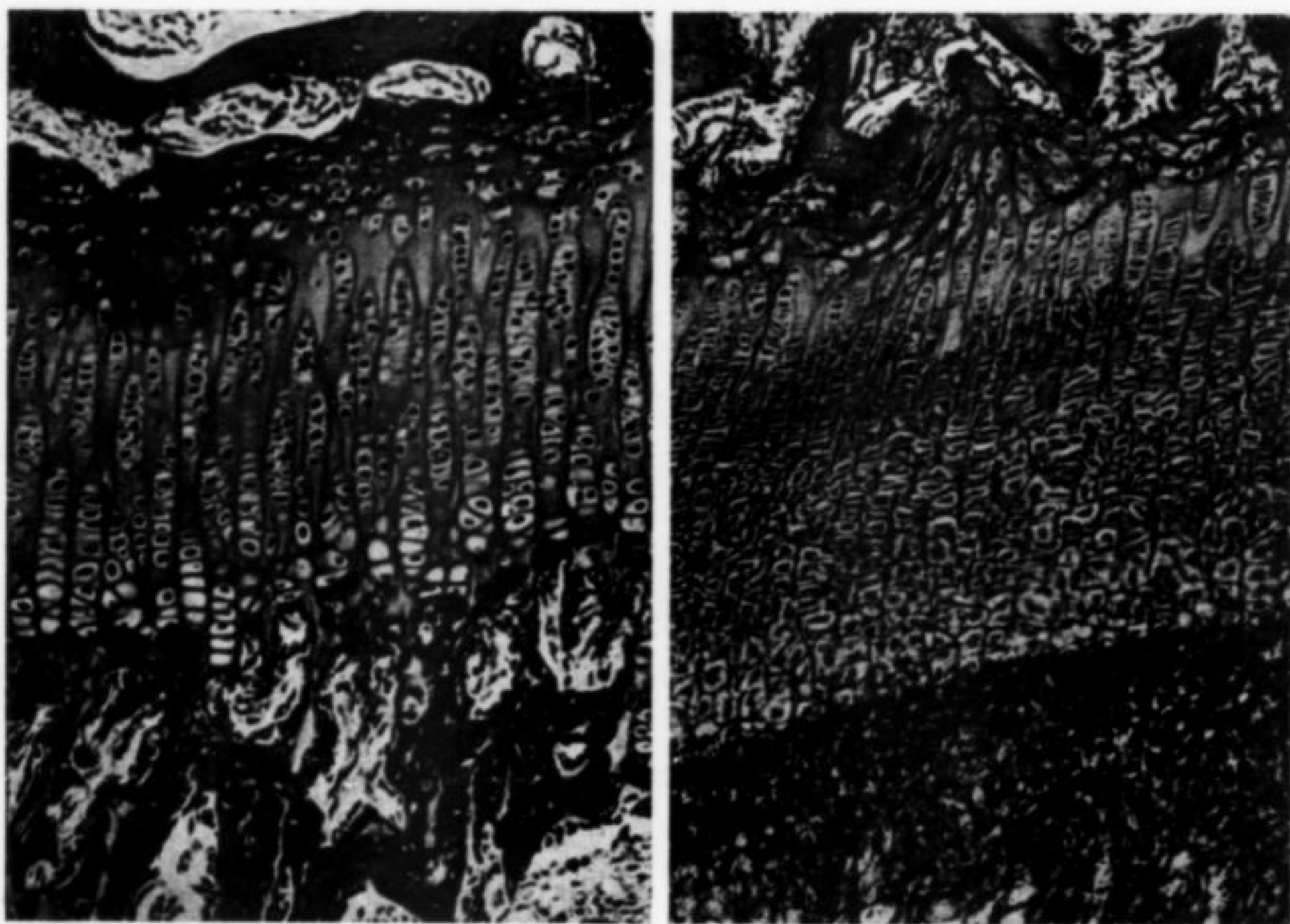


FIG. 1, a. — Chien hypophysectomisé.

Colonnes plus rares.
Cellules moins nombreuses.

(Photo M. Wyns, Université de Bruxelles.)

FIG. 1, b. — Chien normal.

et persistent plus longtemps. Ceci caractérise également l'hypogénitalisme et la même remarque que plus haut doit être faite ici.

L'examen des travées osseuses ne permet aucune conclusion ferme. On ne voit aucune modification au point de vue de leur volume et de leur calcification, ni au point de vue du nombre des ostéoblastes.

Les coupes du cartilage de conjugaison du chien hypophysectomisé et injecté (1 centimètre cube par jour d'Antuitrine G. Parke et Davis, pendant dix jours) montre une image strictement identique à celle du chien hypophysectomisé et non injecté. Les coupes sont tellement semblables

que je juge inutile de les reproduire. Il est manifeste que l'injection d'Antuitrine, aux doses pratiquées, n'est pas arrivée à contrebalancer l'absence d'hormone de croissance causée par l'hypophysectomie. Cette constatation vient confirmer les données fournies par la taille de l'animal et par le volume des extrémités osseuses :

Chien 1	Chien 2	Chien 3
14 avril 1937 :		
4 kg.	2,500 kg.	2,900 kg.
15 avril 1937 :		
Hypophysectomie.	Hypophysectomie. 1 cc. Antuitrine par jour du 21 au 30.	Témoin.
30 avril 1937 :		
Tué.	Mort.	Tué.
2,900 kg.	2,500 kg.	5,500 kg.
Arrêt de la croissance.	Arrêt de la croissance.	Développement normal.
Epiphyses petites.	Epiphyses petites.	Epiphyses normales.
Atrophie sexuelle.	Atrophie sexuelle.	Testicules bien développés.
Cartilage étroit.	Cartilage étroit.	Cartilage plus épais.
Peu de colonnes.	Peu de colonnes.	Colonnes très nombreuses.
Peu de cellules.	Peu de cellules.	Cellules très nombreuses.
Retard de l'hypertrophie.	Retard de l'hypertrophie.	Hypertrophie plus précoce.
Travées ostéoïdes épaisses.	Travées ostéoïdes épaisses.	Peu de travées ostéoïdes.

Dans une seconde expérience, j'ai cherché à voir si l'injection d'Antuitrine G. Parke et Davis à un animal neuf amènerait une augmentation de la taille et une modification histologique au niveau des cartilages de conjugaison.

L'expérience a été poursuivie chez trois lapines de la même nichée âgées de trente jours; l'une des trois a reçu 3/4 de centimètre cube d'Antuitrine par jour pendant trente jours, les deux autres ont été gardées comme témoin; les trois animaux ont été sacrifiés à l'âge de soixante jours. Je n'ai pu constater aucune différence dans la taille. Les coupes des cartilages de conjugaison ne montraient aucune différence; il était impossible de reconnaître si une coupe appartenait au témoin ou à l'animal en expérience.

Lapin 63	Lapin 64	Lapin 65
1 cc. Antuitrine par jour pendant 30 jours.	Témoin.	Témoin.
A 30 jours : 960 gr.	870 gr.	1.110 gr.
A 60 jours : 1.600 gr.	1.505 gr.	2.200 gr.

Pas de modification histologique au niveau des cartilages de conjugaison.

Ces constatations m'amènent à conclure que l'hypophysectomie agit d'une façon certaine sur la multiplication des cellules.

Il ne m'a pas été possible de mettre en évidence l'action de l'injection de l'hormone de croissance qui, aux doses employées, s'est montrée complètement inefficace.

Il est intéressant de comparer ces données expérimentales avec les données fournies par l'anatomo-pathologie du nanisme hypophysaire et de l'acromégalie.

Dans le *nanisme hypophysaire*, le cartilage de conjugaison présente toujours la même image que celui du chien hypophysectomisé, c'est-à-dire que les colonnes du cartilage sérié sont rares et qu'elles contiennent moins de cellules que chez l'individu normal. En d'autres mots, nous retrouvons le même ralentissement de la multiplication cellulaire que chez l'animal hypophysectomisé.

Cependant, les différents protocoles qui ont été publiés (1, 2, 3) décrivent parfois des lésions inconstantes telles que de l'œdème des cellules cartilagineuses, la persistance du noyau, et de la dégénérescence fibreuse et myxomateuse de la substance cartilagineuse. Les sujets chez lesquels les pièces avaient été prélevées présentaient un hypopituitarisme vérifié à l'autopsie, mais associé, soit à un hypogénitalisme manifeste, soit à de l'hypothyroïdie. Nous verrons plus loin que l'hypogénitalisme et l'hypothyroïdie sont capables de faire apparaître ces lésions.

Le fait que ces lésions n'apparaissent pas après hypophysectomie me fait conclure qu'elles sont dues aux troubles endocriniens associés.

Quant au retard de l'hypertrophie des cellules cartilagineuses, des arguments tirés de la clinique permettent de conclure que cette lésion n'apparaît que quand l'hypopituitarisme est associé à de l'hypogénitalisme. Cette étude a été faite ailleurs (4, 5, 6).

Dans l'*acromégalie*, la lésion histologique se caractérise par une reprise de la prolifération cellulaire visible au niveau de tous les cartilages du

(1) ERDHEIM (J.) : « Nanosomia Pituitaria. » (*Beitr. f. Path. Anat. u. allg. Path.*, 62, 302, 1916.)

(2) ALTMANN (F.) : « Hypophysaire Zwerchwuchs bei einem weiblichen Individuum. » (*Beitr. f. Path. Anat. u. allg. Path.*, 85, 205, 1930.)

(3) KOCH (W.) : « Zur frage der hypophysaire Nanosomie. » (*Verh. d. Deutsch. Pathol. gesels.*, 21, 274, 1926.)

(4) CORYN (G.) : « Etude de l'influence des endocrines sur le squelette. » (*Arch. Intern. de Méd. expér.*, V, XI, fasc. 1 et 2, pp. 135-403.)

(5) CORYN (G.) : « Introduction à l'étude des affections endocriniennes du squelette. » (*Presse médic.*, 21 avril 1937.)

(6) CORYN (G.) : « Les affections endocriniennes du squelette. » (*Presse médic.*, 10 et 20 novembre, 25 décembre 1937, 12 février 1938.)

corps. On trouvera, dans le beau travail de Erdheim, toutes les précisions désirables à ce sujet (6 bis).

En résumé, l'hypophyse a une action nette sur la prolifération cellulaire. Les cartilages de conjugaison constituent un excellent matériel pour l'étude de cette question. Il est possible de reproduire expérimentalement chez l'animal les anomalies cliniques et histologiques qui apparaissent dans le nanisme hypophysaire. Les modifications histologiques du cartilage sérié se traduisent en clinique par une accélération ou un ralentissement de la croissance (pour la partie clinique voir 4, 5, 6).

LES GLANDES SEXUELLES

Chez l'enfant, l'hypogénitalisme s'accompagne d'une persistance anormale des cartilages de conjugaison qui détermine des anomalies staturales caractérisées par une croissance excessive des membres par rapport au tronc. L'hypergénitalisme détermine des anomalies staturales inverses.

Le processus histologique qui conditionne ces altérations n'était pas élucidé jusqu'à ce jour, de même, d'ailleurs, que le processus histologique qui provoque l'ossification des cartilages de conjugaison après la puberté.

EXPÉRIMENTATION. — L'expérience a porté sur quatre lapins du même sexe et de la même nichée. Deux lapins ont été castrés à l'âge de trente jours. Un lapin castré et un lapin normal ont reçu 500 unités de folliculine (memformon) par jour pendant trente jours. Tous les animaux ont été sacrifiés à l'âge de soixante jours. Les genoux ont été prélevés.

Les cartilages de conjugaison du lapin castré et du lapin castré et injecté montrent des modifications qui sautent aux yeux quel que soit le grossissement employé. Pour les décrire, il faut se rapporter au cartilage de conjugaison de l'animal normal.

LE CARTILAGE DE CONJUGAISON NORMAL (fig. 2, b). — *Cartilage hyalin* : La zone du cartilage de conjugaison située vers l'épiphyse est occupée par une couche de cartilage hyalin assez épaisse d'environ un quart de la hauteur totale du cartilage. La substance fondamentale est abondante et ne contient qu'un petit nombre de cellules. Celles-ci sont isolées, petites; quelques-unes se disposent en colonnes.

Cartilage sérié : Dans chaque colonne, les cellules sont d'abord très petites et séparées les unes des autres par une cloison de substance fondamentale bien visible.

(6 bis) ERDHEIM (J.) : *Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie*. J. Springer, Berlin, 1931.

Au fur et à mesure que l'on se rapproche du cartilage hypertrophique, les cellules augmentent de volume et la cloison qui les sépare s'amincit. L'augmentation de volume est régulière et progressive. La limite entre la zone sériée et la zone hypertrophique est imprécise : l'hypertrophie ne débute pas à la même hauteur. Chaque colonne contient plus ou moins 20 cellules.

Cartilage hypertrophique : Dans une même colonne, les cellules passent progressivement du stade sérié au stade hypertrophique; les cellules deviennent de plus en plus globuleuses, les capsules de plus en plus volumineuses et plus claires.

Le nombre de cellules hypertrophiques varie de 8 à 12 par colonne. L'attaque du cartilage de conjugaison par les proliférations conjonctivo-vasculaires de la moelle osseuse ne se fait pas au même niveau dans chacune des colonnes.

Zone ostéoïde : Les travées ostéoïdes sont moyennement importantes; les cellules cartilagineuses qu'elles contiennent sont peu nombreuses et leur noyau est rarement bien visible.

LE CARTILAGE DE CONJUGAISON APRÈS CASTRATION (fig. 2, a). — *Cartilage hyalin* : La substance cartilagineuse est peu abondante. Les colonnes sériées débutent à proximité de la face épiphysaire du cartilage de conjugaison.

Cartilage sérié : La zone sériée occupe une partie importante de la totalité du cartilage. Chaque colonne contient un grand nombre de cellules, environ 20 par colonne. Les cellules gardent à peu près le même volume sur toute la hauteur de la colonne, le cartilage sérié est séparé du cartilage hypertrophique par une courte zone de transition, de 3 ou 4 cellules de hauteur, dans laquelle l'hypertrophie apparaît brusquement. La limite entre la zone sériée et la zone hypertrophique est très nette et dessine une ligne régulière.

Cartilage hypertrophique : Les cellules hypertrophiées sont toutes du même volume, leur masse est plus considérable que dans la couche correspondante du cartilage normal. Chaque colonne ne contient que 4 à 8 cellules hypertrophiées. Toutes les colonnes sont attaquées à la même hauteur.

Zone ostéoïde : Les travées directrices sont plus épaisses et pénètrent plus profondément dans la diaphyse que chez le témoin. L'axe des travées est parfois constitué par du cartilage. Les cellules qu'elles contiennent sont plus abondantes et leur noyau est mieux dessiné.

En résumé, l'hypertrophie des cellules du cartilage de conjugaison est retardée, les travées directrices sont plus volumineuses et la résorption de la substance cartilagineuse est plus lente.

FIG.
b,
c,

LE CARTILAGE DE CONJUGAISON APRÈS CASTRATION ET INJECTION DE FOLLICULINE (fig. 2, c). — L'épaisseur totale du cartilage est manifestement diminuée par rapport au témoin normal et au castré.

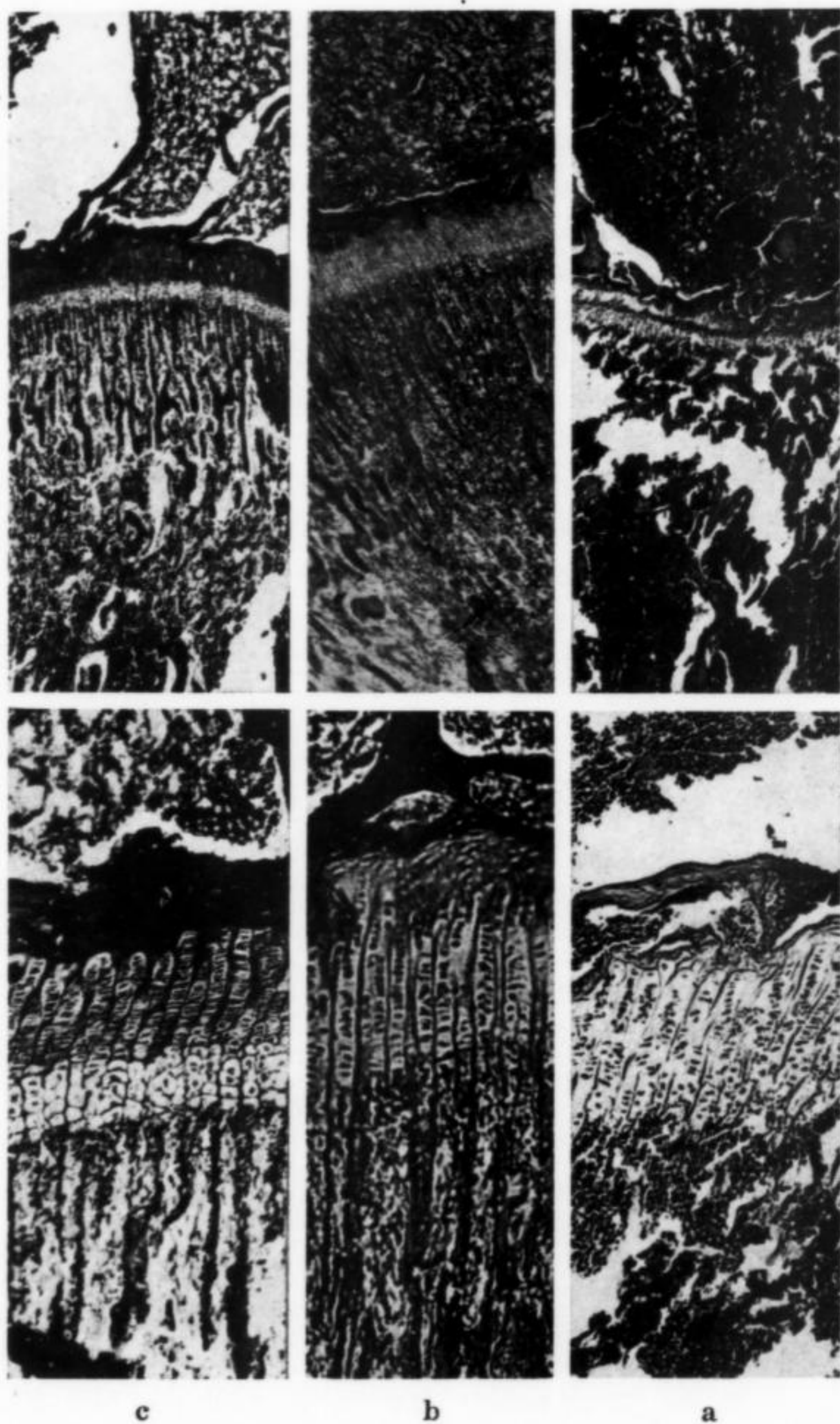


FIG. 2. — a, *Lapin castré*. Retard de l'hypertrophie cellulaire. Cartilage large. Travées directrices abondantes.
b, *Lapin normal*.
c, *Lapin castré et folliculinisé*. Hypertrophie précoce. Cartilage étroit. Travées directrices rares.

Cartilage hyalin : Il n'occupe qu'une petite partie de l'épaisseur totale du cartilage de conjugaison.

Cartilage sérié : A presque disparu. Dans chaque colonne, quelques cellules situées dans l'extrémité qui regarde vers l'épiphyse sont encore au stade sérié. Leur nombre varie de 6 à 8 par colonne. Même à ce niveau, certaines cellules sont déjà hypertrophiées.

Cartilages hypertrophiques : Les cellules sont plus ou moins hypertrophiées sur toute la hauteur de la colonne. Cette hypertrophie est progressive. Les capsules sont souvent volumineuses. Les travées cartilagineuses qui séparent les colonnes les unes des autres sont très minces et n'arrivent pas toujours au contact de la moelle osseuse. La ligne d'érosion est irrégulière et l'attaque paraît énergique. Le nombre de cellules par colonne est difficile à apprécier; il peut être évalué à ± 12 .

Zone ostéoïde : Les travées directrices sont pratiquement inexistantes. La substance cartilagineuse est immédiatement résorbée.

En résumé, l'hypertrophie des cellules est accélérée, les travées directrices sont absentes, la substance cartilagineuse est immédiatement résorbée.

LE CARTILAGE DE CONJUGAISON APRÈS INJECTION DE FOLLICULINE. — La coupe ne présente aucune différence par rapport à celle du témoin normal. A peine peut-on dire que les cellules hypertrophiées sont un peu plus nombreuses et encore cette conclusion n'est pas formelle.

J'arrive à la conclusion que la castration retarde l'hypertrophie de cellules du cartilage de conjugaison, et que cette hypertrophie conditionne la résorption de la substance cartilagineuse. L'injection de folliculine à des animaux castrés accélère cette hypertrophie, tandis que, aux doses pratiquées, elle est presque sans action chez l'animal normal.

La clinique nous montre que, dans l'hypogénitalisme, la croissance se prolonge uniquement dans les os pourvus de cartilage de conjugaison. Il semble donc que l'ossification périostique ne soit pas influencée par les glandes sexuelles (voir 4, 5, 6).

LES PARATHYROÏDES

L'action de l'hormone parathyroïdienne sur le métabolisme du calcium et sur la calcification du squelette a été l'objet de recherches très nombreuses qui ont abouti à une connaissance très exacte de cette question. Je renvoie, à ce sujet, aux travaux publiés dont on trouvera la bibliographie notamment dans les références 4, 7, 8.

(7) JUNG : « L'hyperparathyroïdie. » (42^e Congrès français de Chir., 1933.)

(8) SNAPPER : *Ziekten van het skelet*. Haarlem, De Erven, F. Bonn, 1937.

Les chercheurs ont réussi à reproduire expérimentalement chez l'animal toutes les lésions osseuses que l'on rencontre dans l'ostéite fibrokystique ou maladie de Recklinghausen.

Cependant, un esprit critique est amené à faire deux remarques au sujet de l'ensemble des expériences qui ont été pratiquées.

En premier lieu, les lésions de l'hyperparathyroïdie n'ont jamais pu être reproduites par la simple injection de l'hormone parathyroïdienne. A ma connaissance, tout au moins, toutes les expériences qui ont permis de reproduire les lésions de l'ostéite fibrokystique ont été poursuivies chez des animaux maintenus à un régime carencé en vitamine et en calcium, à qui l'on administrait des quantités variables de parathormone. Il est donc difficile de reconnaître la part qui revient au régime et la part qui revient à l'administration de parathormone dans ces résultats.

Il n'entre pas dans mon esprit de contester les notions admises concernant l'action de la parathormone sur la calcification du squelette; ces notions reposent sur un faisceau de preuves concordantes, mais j'estime, avec Snapper (8) que la façon dont les expériences ont été menées ne permet pas une conclusion aussi formelle que celle qui est généralement adoptée.

Une seconde remarque c'est que si l'influence de l'hormone parathyroïdienne sur les phénomènes chimiques de la calcification des os a été bien étudiée, son influence sur les phénomènes cellulaires de la croissance des os n'a pas retenu l'attention des chercheurs. Il en est de même d'ailleurs de l'influence éventuelle de la parathormone sur la substance cartilagineuse, ce qui paraît extraordinaire quand on pense à la polémique soulevée par l'origine parathyroïdienne des arthrites ankylosantes.

Je n'apporte dans ce chapitre que des résultats négatifs. Il me paraît cependant intéressant de montrer que l'injection de parathormone à des animaux jeunes, dont l'alimentation est normale, n'arrive pas à reproduire les lésions de l'hyperparathyroïdie clinique. Il est possible, évidemment, que les doses administrées n'aient pas été suffisantes.

EXPÉRIMENTATION. — L'expérience a porté sur 5 lapins de la même nichée, 3 mâles (n^{os} 84, 85, 86) et 2 femelles (n^{os} 87 et 88), âgés de quarante-cinq jours le 22 avril 1937.

Le lapin 84 a reçu, pendant quinze jours, 1/2 centimètre cube de parathormone par jour. Il a été sacrifié le 8 mai 1937, ainsi que le lapin 88 (témoin de 84).

Le lapin 85 a reçu, pendant trente-deux jours, 1/2 centimètre cube de parathormone par jour; il a été sacrifié le 23 mai 1937.

Le lapin 86 a reçu 1/2 centimètre cube de parathormone par jour pendant quarante jours. Il a été sacrifié le 7 juin 1937, soit six jours après

la dernière injection. Le lapin 87 a été sacrifié le même jour (témoin de 86).

Le résultat de cette expérience est complètement négatif. Les coupes des animaux en expérience et celles des témoins correspondants ne montrent aucune différence. En particulier, la moelle osseuse n'est pas fibreuse, les travées osseuses ne montrent pas de signes de raréfaction, on ne constate aucune augmentation du nombre des ostéoclastes; dans la corticale, le volume des canaux de Havers n'est pas augmenté.

Je signalerai également qu'il est impossible de trouver une différence quelconque au niveau des cartilages de conjugaison des animaux injectés et des témoins. Il n'y a aucune altération de la substance cartilagineuse.

Je le répète, cette expérience n'infirme en rien les conclusions auxquelles on est arrivé au sujet de l'action de la parathormone sur la calcification du squelette, mais elle met en lumière qu'il est difficile de reproduire les lésions de l'hyperparathyroïdie en injectant de l'hormone parathyroïdienne à un animal dont le régime n'est pas carencé. Cette question mériterait de nouvelles recherches.

LA THYROÏDE

Chez l'enfant, l'hypothyroïdie entraîne un retard de la croissance avec un retard de l'ossification des cartilages de conjugaison, une hypercalcification du squelette et des déformations articulaires. L'hyperthyroïdie entraîne des modifications inverses.

Le processus histologique qui donne naissance à ces altérations était encore assez obscur.

EXPÉRIMENTATION. — Le plan de travail consistait à comparer les cartilages de conjugaison d'un lapin normal avec ceux d'un lapin éthyroïdé, d'un lapin injecté au moyen de la thyroxine, d'un lapin éthyroïdé et injecté au moyen de thyroxine. Quelques difficultés se sont présentées qui nous ont empêché de réaliser la totalité de ce programme.

Les essais préliminaires ont porté sur des lapins âgés de trente jours.

Tous les animaux qui reçoivent des injections de 1/2, de 1/4, de 1/10 de centimètre cube de thyroxine par jour, sont morts dès les premiers jours. La dose de 1/20 de centimètre cube de thyroxine par jour, par voie sous-cutanée, est habituellement bien supportée, mais l'animal maigrit et reste petit.

Les modifications qui apparaissent dans le cartilage de conjugaison sont très nettes, mais leur interprétation est difficile.

La thyroïdectomie totale, pratiquée chez plusieurs lapins âgés de trente jours, a régulièrement entraîné la mort dans les cinq jours qui suivent l'opération (à noter que l'animal ne meurt pas en tétanie).

Pour tourner la difficulté, nous avons pris trois lapins de la même nichée et du même sexe, âgés de trente jours. Deux lapins reçoivent des injections de 1/20 de centimètre cube de thyroxine, soit 0,05 mgr. par jour. L'un des deux est thyroïdectomisé, l'autre ne l'est pas, le troisième est gardé comme témoin normal. L'expérience est poursuivie pendant trente jours; le témoin normal est malheureusement mort au septième jour de l'expérience, les deux autres animaux ont été sacrifiés le trentième jour.

Les modifications apparues dans le cartilage de conjugaison permettent, par comparaison, une interprétation beaucoup plus facile (fig. 3, a, et 3, b).

L'épaisseur du cartilage est beaucoup plus grande chez l'animal éthyroïdé que chez l'animal normal injecté.

Cartilage hyalin : Beaucoup plus abondant chez l'animal éthyroïdé que chez l'autre. On y rencontre beaucoup moins de cellules.

Cartilage sérié : Les colonnes de cellules sont moins nombreuses et moins serrées les unes contre les autres chez l'animal éthyroïdé. Chaque colonne contient moins de cellules que chez l'animal normal injecté.

Cartilage hypertrophique : Chez l'animal éthyroïdé, il n'y a que les toutes dernières cellules de chaque colonne qui sont au stade hypertrophique; on remarque d'ailleurs que, dans le cartilage sérié, les cellules conservent leur forme en coup d'ongle, l'hypertrophie est très lente à apparaître. Chez l'animal normal injecté, au contraire, il semble que l'hypertrophie atteigne la presque totalité des cellules; on rencontre des capsules dilatées et claires jusqu'à l'extrémité supérieure de plusieurs colonnes (fig. 3).

Zone ostéoïde : Chez le lapin éthyroïdé, les travées directrices sont anormalement abondantes et épaisses; elles pénètrent très profondément dans la diaphyse. De nombreuses travées contiennent un axe de substance cartilagineuse dans lequel on distingue de nombreuses cellules avec leur noyau. Chez le lapin normal injecté, la situation est diamétralement opposée : les travées sont grêles et dessinent un réseau beaucoup plus fin; elles pénètrent beaucoup moins loin dans la diaphyse et contiennent rarement de la substance cartilagineuse.

J'interprète ces constatations en disant que la *prolifération* cellulaire est beaucoup moins active après thyroïdectomie. Que la thyroïdectomie retarde l'*hypertrophie* des cellules du cartilage de conjugaison. Ce retard a pour conséquence une résorption moins rapide de la substance cartilagineuse et de travées directrices. L'hyperthyroïdie provoque des modi-

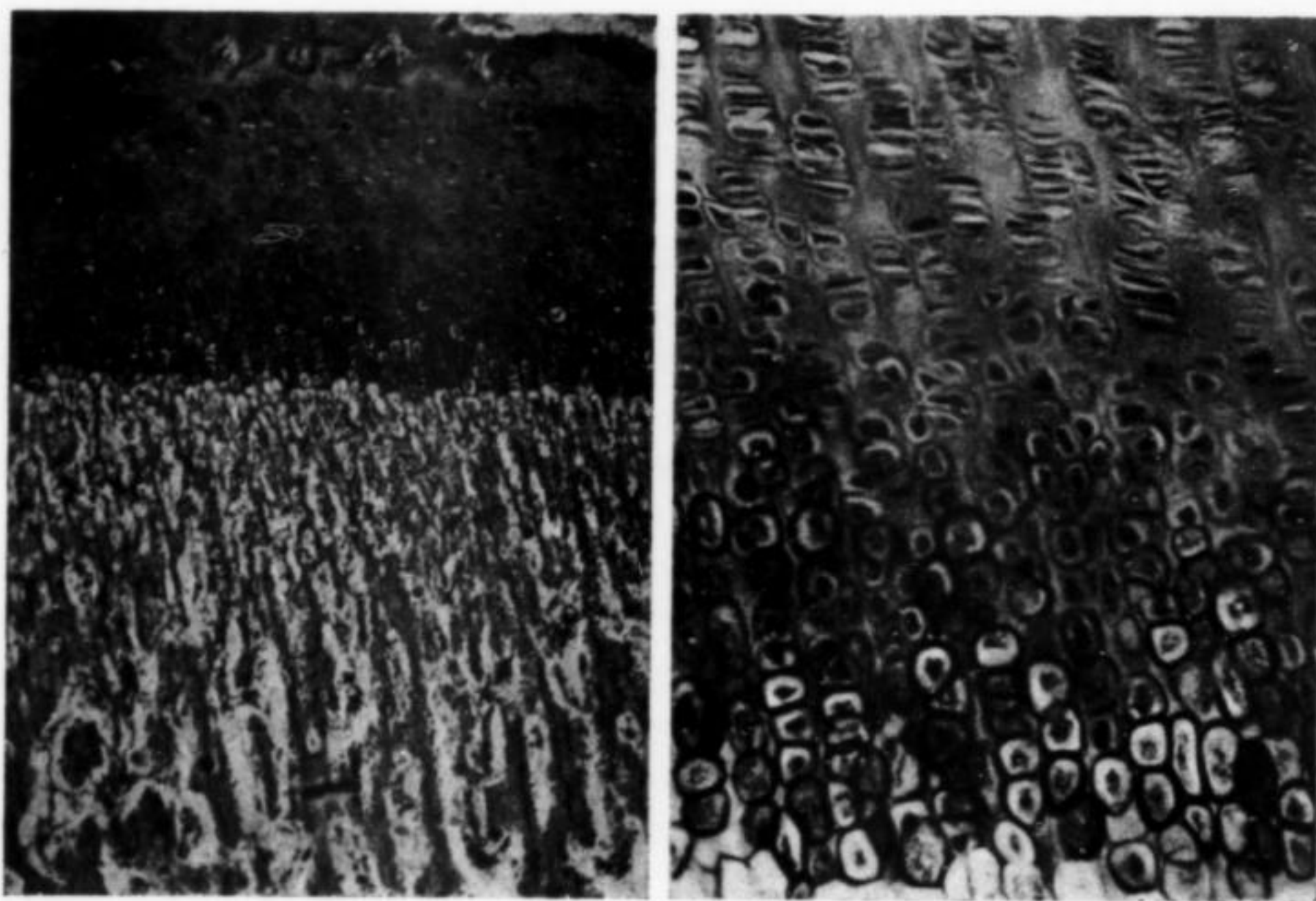


FIG. 3, a. — *Lapin éthyroïdé.*

Peu de cellules. Hypertrophie cellulaire retardée. Cartilage large.
Travées directrices abondantes.

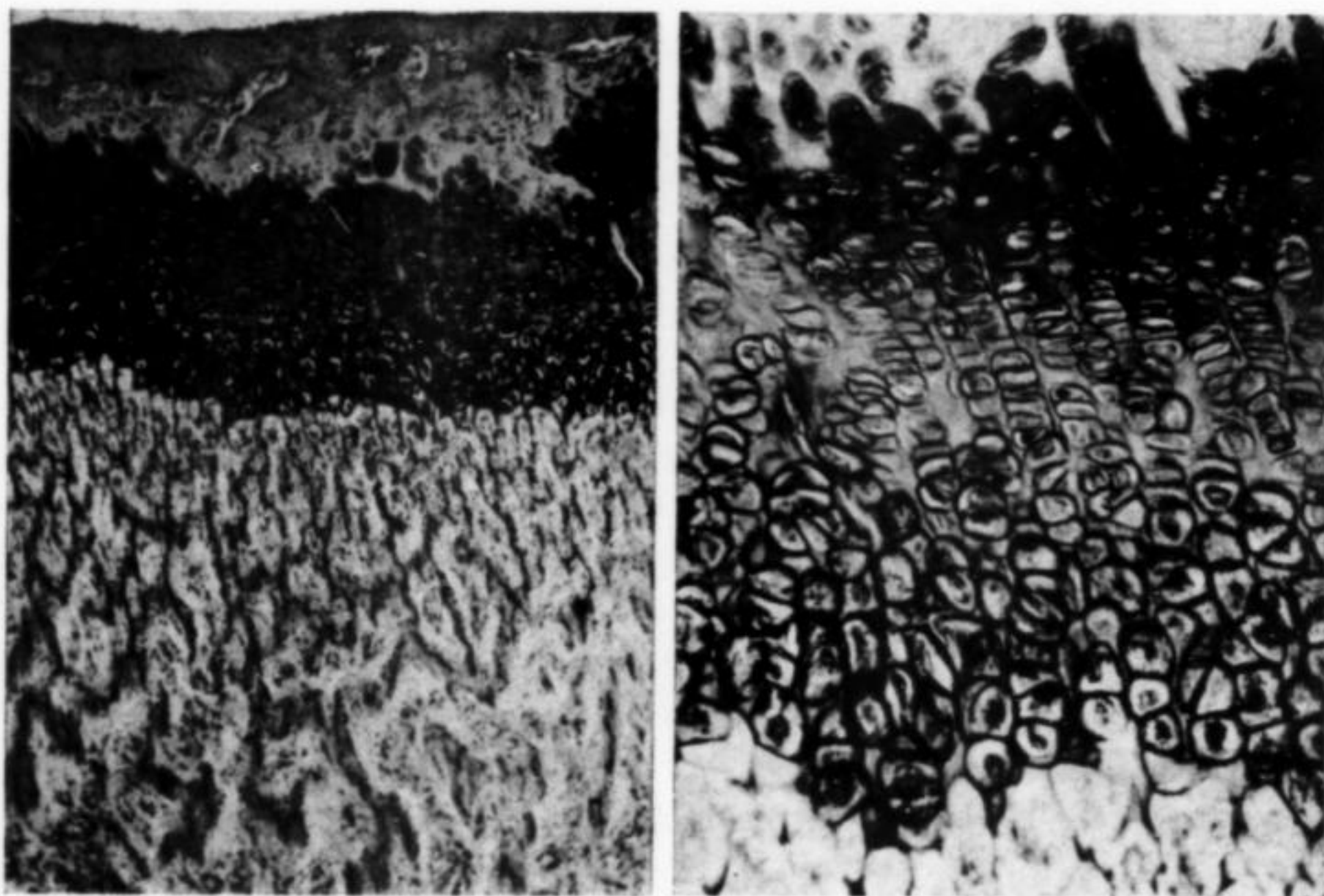


FIG. 3, b. — *Lapin en hyperthyroïdie.*

Beaucoup de cellules. Hypertrophie cellulaire précoce. Cartilage étroit.
Travées directrices grêles.

fications inverses. Nous possédons donc l'explication histologique du retard de croissance et du retard de l'ossification des cartilages de conjugaison que l'on rencontre dans le nanisme thyroïdien.

Les mêmes lésions se retrouvent dans les cartilages de conjugaison des nains crétins et myxœdémateux. Ils ont été très bien décrits par Scholtz, Looser, Frangenheim et Seemen, mais leur interprétation n'avait pas encore été fournie (9, 10, 11, 12).

Nous savons que l'injection d'hormone thyroïdienne à des animaux provoque une croissance rapide, mais qui s'arrête précocement; l'effet varie suivant la dose administrée : de petites doses provoquent une accélération modérée de la croissance qui se poursuit longtemps, tandis que des doses plus importantes provoquent une forte accélération de la croissance, mais qui s'arrête précocement. Il est probable que suivant l'importance de la dose, l'influence s'exerce plus sur la prolifération que sur l'hypertrophie ou inversement. Il serait assez facile de le vérifier expérimentalement.

Les pièces prélevées ne m'ont pas permis de vérifier les constatations expérimentales de Turnball et Hunter sur l'influence de l'administration d'hormone thyroïdienne sur la calcification du squelette. Ces auteurs ont très bien mis en évidence la décalcification ostéoclasique qui apparaît dans ces cas et qui reproduit les lésions anatomopathologiques de l'hypothyroïdie que Askanazy a bien décrites.

RÉSUMÉ

Le cartilage de conjugaison représente un excellent matériel pour l'étude de l'influence des glandes endocrines sur le développement du squelette. Cette étude aboutit également à une compréhension plus exacte des phénomènes cellulaires de l'ostéogénèse enchondrale.

L'hypophyse exerce une influence élective sur la zone sériée du cartilage de conjugaison, c'est-à-dire sur le rythme de la prolifération cellulaire. L'hypophysectomie provoque un ralentissement de la prolifération

(9) SCHOLTZ (W.) : « Klinische und anatomische Untersuchungen über das Kretinismus. » (*Verh. Deuts. Path. Gesels.*, 1929, 352.)

(10) LOOSER (E.) : « Ueber die Ossifikationsstörungen bei Kretinismus. » (*Verh. Deuts. Path. Gesels.*, 1924, 24, 352.)

Kretinismus. Svhintz, Baensch, Friedl, Leipzig, 1931.

(11) FRANGENHEIM (F.) : « Die Angeborenen Systemerkrankungen des Skelets. » (*Ergeb. d. Chir. u. Orthop.*, 4, 1912, 90.)

(12) SEEMEN (H.-V.) : « Osteochondropathia Kretinosa. » (*Arch. f. Klin. Chir.*, 152, 1938, 61.)

cellulaire qui entraîne un ralentissement de la croissance de l'organisme. Le syndrome clinique du nanisme hypophysaire a pu être reproduit expérimentalement et analysé histologiquement.

Les glandes sexuelles agissent électivement sur la zone hypertrophique du cartilage de conjugaison, c'est-à-dire que l'hypertrophie des cellules cartilagineuses est retardée par la castration et accélérée par l'injection de folliculine. L'histologie démontre que la résorption de la substance cartilagineuse et des travées directrices varie dans le même sens que l'hypertrophie cellulaire. Ces constatations fournissent l'explication histologique de la persistance des cartilages de conjugaison qui accompagne l'hypogénitalisme en clinique.

Les parathyroïdes agissent exclusivement sur la calcification des travées osseuses. Les lésions osseuses de l'hyperparathyroïde sont difficiles à reproduire chez l'animal quand le régime n'est pas carencé en calcium et en vitamines.

La thyroïde agit sur tous les stades de l'ostéogénèse enchondrale. L'hypothyroïdie provoque un ralentissement de la prolifération cellulaire et un retard de l'hypertrophie cellulaire dont la preuve expérimentale a pu être fournie dans ce travail. Elle provoque également une hypercalcification du squelette et des lésions dégénératives de la substance cartilagineuse qui ont pu être reproduites expérimentalement par d'autres chercheurs. L'hyperthyroïdie provoque des modifications inverses. Ces constatations fournissent une explication histologique des données recueillies en clinique.
