

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES FONCTIONS DU THYMUS. COM-  
PORTEMENT DE LA COURBE GLYCÉMIQUE ALIMENTAIRE  
DANS LES LAPINS THYMECTOMISÉS (\*).

**I. DI MARCO et F. MARCONI**

(*Institut de Clinique médicale de la R. Université de Roma*  
*dirigé par le Prof. FRUGONI*).

RÉSUMÉ DES AA.

(Avec 5 figg. d. l. t.)

La physiopathologie du thymus exige des études et des recherches destinées à éclaircir la place du thymus dans le système neuro-végétatif. On a des données cliniques et expérimentales en faveur d'une fonction endocrine du thymus; mais il ne faut pas négliger les objections, soulevées par ceux qui ne croient pas pouvoir attribuer au thymus une place bien établie parmi les glandes à sécrétion interne. Il est difficile de prendre position dans un champ si controversé. Pourtant l'examen attentif de la littérature et les résultats de nos recherches nous ont convaincus que le thymus joue un rôle non négligeable dans le système neuro-végétatif.

Nous avons suivi une nouvelle voie pour l'étude du thymus, considéré comme un organe faisant partie du système régulateur du métabolisme des carbo-hydrates. Nous nous sommes servis de l'étude des variations de la courbe glycémique alimentaire dans les animaux thymectomisés, dans le but de surmonter, entre autres, les difficultés d'interprétation qui se présentent toutes les fois qu'on emploie l'extrait de thymus. En effet la différence de préparation, et, par conséquent, la diverse composition de ces extraits, peut porter à des résultats discordants entre eux.

*Technique.* — Pour nos recherches nous avons employé des lapins de la même nichée et de petite taille (gr 500-1000) que nous avons maintenus, pendant les expériences, dans les mêmes conditions d'ambient et d'alimentation.

---

(\*) *Archivio di Scienze biologiche*, XXI, 381-398, 1935 (XIII). — Pour la bibliographie voir la Note complète.

Pour éviter les difficultés qu'on rencontre lorsqu'on prélève divers échantillons de sang dans l'espace de quelques heures à des lapins de petite taille, comme il était nécessaire pour nos recherches, nous avons cru opportun employer, pour la détermination de la glycémie, la microméthode de HAGEDORN-JENSEN, et de nous servir, pour les prélèvements, non des pipettes de 0,10 cc, mais des cartines du commerce pour la glycémie, qui avaient déjà été employées par DRESLKE et ROTHANN et par L. BARELLI. On tenait à jeun le lapin pendant 20 hh. <sup>(1)</sup> et ensuite on procédait, pour la détermination de la glycémie à jeun, au prélèvement du sang, moyennant piqûre de la veine marginale de l'oreille.

La quantité de sang absorbé par la cartine était déterminée par pesée, avec la balance à torsion.

Nous avons toujours employé entre 80-100 mg de sang. Après cela, avec un cathéter de NELATON, n. 14, on introduisait dans l'estomac, en sol. aqueuse (environ 10 cc d'eau), une quantité de glucose qui correspondait à 3 gr *pro chilo*. Toujours avec les mêmes modalités on pratiquait les prélèvements successifs, 30' - 1 h. - 1 h, 30' - 2 hh. - 3 hh. - 4 hh. après la fin de l'introduction de la glucose. Après avoir obtenu la 1<sup>ère</sup> courbe glycémique alimentaire dans l'animal intègre, le plus souvent après un intervalle de quelques jours, on procédait à la détermination d'une 2<sup>de</sup>, et quelquefois d'une 3<sup>ème</sup> courbe, pour avoir un indice des variations physiologiques qui ont lieu indépendamment de toute intervention. Nous avons vu que l'entité de ces variations a toujours été très limitée.

Nous avons préféré de procéder à la résection d'environ 8 mm de la 2<sup>de</sup> côte de gauche, à partir de l'insertion sternale et puis, en prolongeant la brèche opératoire en haut et en bas, respectivement dans le 1<sup>er</sup> et dans le 2<sup>d</sup> espace intercostal de gauche, et en soulevant et en tirant un peu en dehors et vers la droite le sternum, nous sommes parvenus à avoir une ouverture suffisante pour isoler et extirper complètement le thymus. En suite nous avons pratiqué la suture musculaire, aponeurotique et sous-cutanée. L'asepsie a toujours été rigoureuse et nous pouvons dire que nous n'avons perdu aucun lapin par infection opératoire (médiastinite, péricardite, pleurésie purulente, suppuration de la blessure).

Les courbes glycémiques, après thymectomie, étaient faites à la distance de 15-20-30 jours de l'intervention chirurgicale, et, quelques fois, même à la distance de 3 mois. Pour être sûrs des résultats obtenus, nous avons répété souvent chaque expérience et, toutes les fois, les animaux ont présenté un comportement et ont donné des résultats presque identiques.

---

(<sup>1</sup>) La durée du jeûne doit être possiblement égale dans tous les cas, et non bien longue, pour éviter le phénomène déjà remarqué par HOFMEISTER, selon qui on a une courbe glycémique alimentaire d'autant plus élevée que la période du jeûne a été plus longue. La faim influencerait, en lui nuisant, sur la capacité glycopexique de la cellule hépatique, tandis que la genèse de l'insuline causerait un état de torpeur qui ne lui permettrait pas de réagir immédiatement, et en manière convenable, à l'hyperglycémie. On viendrait ainsi à créer le diabète par faim (*Hungerdiabetes*).

*Expériences et résultats.* — Représentons maintenant, par des graphiques, quelques unes des expériences que nous avons faites. L'axe des abscisses correspond au temps, exprimé en heures, écoulé depuis l'introduction de la glucose; l'axe des ordonnées correspond aux valeurs

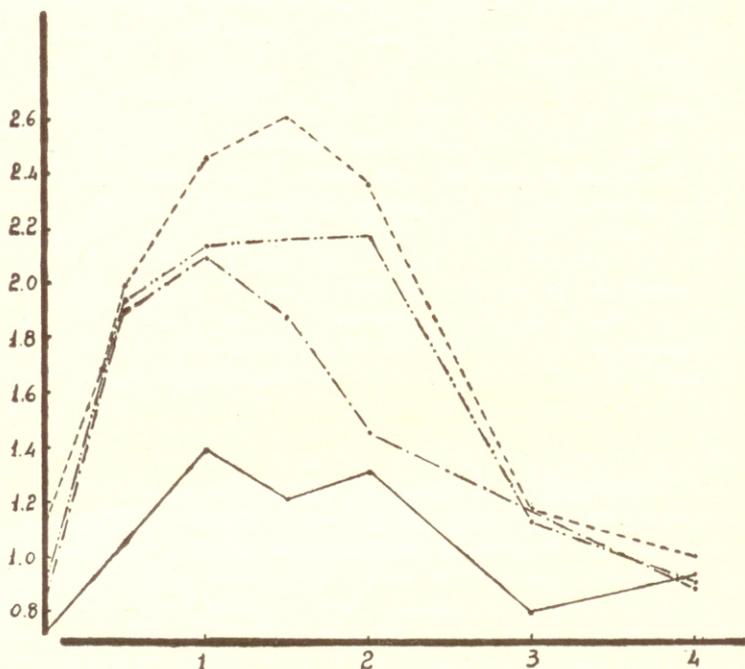


Fig. 1

glycémiques en gr  $\%$ . La ligne continue représente la courbe glycémique avant la thymectomie; la ligne, composée exclusivement de segments, représente la courbe glicémique 5 jours après l'intervention; la ligne, formée de segments alternés avec un point, représente la courbe à 15 jours de distance et la ligne, composée d'un segment alterné avec deux points, représente la courbe à 30 jours de distance de la thymectomie.

Étant donné que le prélèvement du sang, pour la détermination de la glycémie à jeun, n'a précédé que de quelques minutes l'administration de la glucose, nous n'avons pas cru opportun de noter séparément, dans les graphiques, le moment du premier prélèvement et celui de l'administration de la glucose, mais nous les avons faits coïncider.

Dans le lapin n° 9, de g 815 (fig. 1) la courbe glycémique avant la thymectomie part d'une valeur initiale de g  $0,73\%$  et atteint son acmé de g  $1,4\%$  1 h. après l'administration de la glucose; après 1 h. et  $\frac{1}{2}$ , la glycémie descend à g  $1,22\%$  pour remonter à g  $1,32\%$  après 2 hh.. Après 3 hh., on a la valeur la plus basse, soit g  $0,81\%$  et après 4 hh., on a une tendance à remonter (g  $0,94\%$ ).

Si l'on compare les valeurs de cette courbe avec celles que COSTA (*Pathologica*, XXVI, 1934, p. 515) a trouvées, on voit clairement qu'elles sont assez d'accord. Mais, dans les courbes enregistrées après thymectomie, les choses changent complètement, surtout pour ce qui concerne la hauteur des valeurs glycémiques.

En effet, après 5 jours, partant d'une valeur initiale de  $0,86\%$ , on atteint un maximum de g  $2,61\%$  après 1 h. et  $\frac{1}{2}$ , pour redescendre, après 2 hh., à g  $2,37\%$ ; après 3 hh., on a une chute brusque à g  $1,18\%$ ; ensuite, après 4 hh., on arrive lentement à g  $1,01\%$ . Quinze jours après la thymectomie, nous trouvons un comportement analogue: glycémie initiale g  $1,13\%$ ; maximum g  $2,10\%$  après 1 h., et valeur terminale g  $0,90\%$ . Un mois après, nous trouvons: valeur initiale  $0,86\%$ ; entre la 1<sup>ière</sup> et la 2<sup>de</sup> heure, on a presque "un plateau", de g  $2,14\%$  à g  $2,18\%$ ; la valeur terminale est de g  $0,91\%$ . Si l'on voulait construire avec ces données, avant et après la thymectomie, le triangle hyperglycémique de LABBÉ et THÉPENIER, selon la formule bien connue  $\frac{S \times G}{2}$  (où S indique la durée de la réaction jusqu'au retour de la valeur glycémique initiale, et G le maximum d'élévation au-dessus de la glycémie initiale (g et fractions de g), on verrait facilement que l'aire du triangle hyperglycémique avant la thymectomie serait inférieure, et de beaucoup, à l'aire de chaque triangle après la thymectomie.

Dans le lapin n° 10, de g 1050 (fig. 2) le comportement des courbes montre quelque particularité qui mérite d'être prise en considération. Tandis qu'avant la thymectomie la courbe, partant d'une valeur initiale de g  $1,01\%$ , atteint, après 1 h. et  $\frac{1}{2}$ , un maximum de g  $1,91\%$ , pour retomber, à la 4<sup>ième</sup> h., à g  $0,82\%$ , c'est-à-dire au-dessous de la valeur initiale; 5 jours après la thymectomie, le comportement de la glycémie ne présente aucune modification importante, on a même un maximum glycémique (g  $1,85\%$ ), un peu inférieur à celui qu'elle atteint avant la thymectomie (g  $1,91\%$ ).

Pour expliquer cela on peut penser que le système végétatif de l'animal a pourvu, moyennant une augmentation de l'activité des or-



Fig. 2

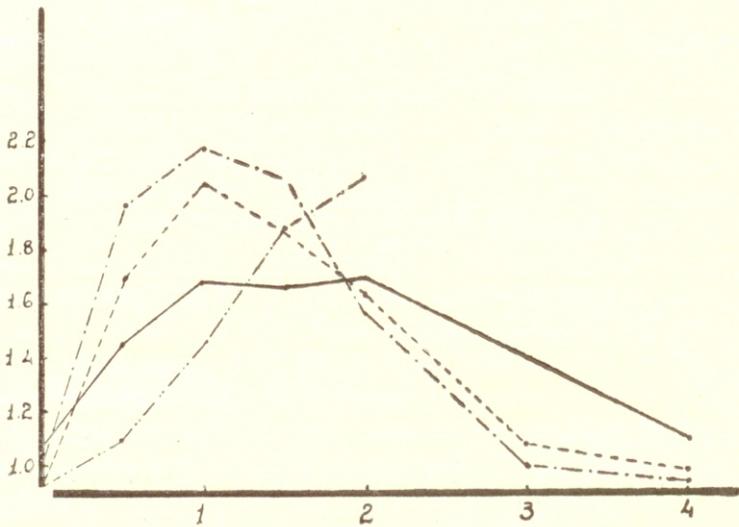


Fig. 3

ganes et des appareils qui, dans la régulation du métabolisme des carbo-hydrates, expliquent une action synergique avec l'action thymique, tendant à rétablir l'équilibre altéré par l'ablation du thymus. Toutefois, après 15 jours, la courbe s'élève, 1 h. après l'administration de la glucose, à g 2,36<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, partant d'une glycémie à jeun de g 0,85<sup>0</sup>/<sub>00</sub> et ayant, après 4 hh., une valeur terminale de g 1,05<sup>0</sup>/<sub>00</sub>.

Pour contrôler les effets de la thymectomie à distance nous avons voulu soumettre ce même lapin à une expérience avec charge de glucose, 90 jours après l'opération. D'une glycémie initiale de g 0,93<sup>0</sup>/<sub>00</sub> la courbe s'élève, après 1 h., à g 2,75<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, puis l'on a la phase descendante avec g 2,63<sup>0</sup>/<sub>00</sub> après 1 h. et <sup>1</sup>/<sub>2</sub>, g 2,56<sup>0</sup>/<sub>00</sub> après 2 hh., g 1,42<sup>0</sup>/<sub>00</sub> après 3 hh. Les pouvoirs de réparation, mis en action par l'organisme immédiatement après la thymectomie, s'épuisent peu à peu et la courbe prend le comportement caractéristique de celle des lapins thymectomisés.

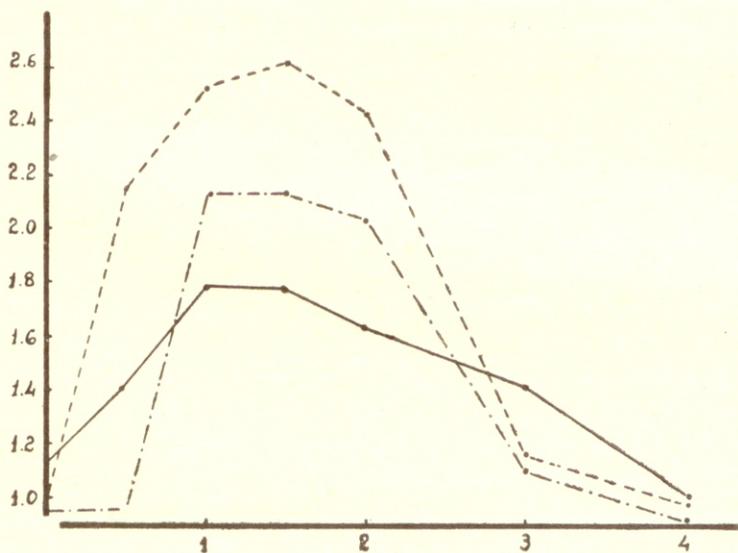


Fig. 4

Dans la fig. 2, avec une ligne, composée de segments alternés avec deux points, au lieu d'indiquer la courbe enregistrée 30 jours après l'ablation du thymus, on indique celle qu'on a enregistrée 90 jours après.

Aussi dans la fig. 3 (lapin n° 21, de g 710) on a, pour ainsi dire, le comportement typique. Une heure après l'administration de la glucose

nous avons, avant la thymectomie, une glycémie de  $g\ 1,69^{0/00}$ ; 5 et 15 jours après, nous avons respectivement les maximum de  $g\ 2,05^{0/00}$  et de  $g\ 2,18^{0/00}$ . Un détail est néanmoins digne d'être remarqué. Un mois après l'opération, le niveau le plus élevé de la courbe ( $g\ 2,07^{0/00}$ ) est atteint avec du retard, c'est-à-dire 2 hh. après. COSTA aussi a remarqué ce même phénomène dans quelques unes de ses expériences. Sans recourir à des hypothèses complexes, nous pouvons aussi penser que cela peut dépendre uniquement d'un retard dans l'absorption de la glucose, à cause de particulières conditions locales.

Le lapin n° 22 de  $g\ 810$  (fig. 4) ne nous présente aucune différence remarquable de comportement. Les courbes glycémiques, après thymectomie, dépassent de beaucoup, en hauteur, la courbe glycémique obtenue avant l'opération.

Les mêmes considérations servent aussi pour les lapins n° 5 de  $g\ 950$  et n° 6 de  $g\ 590$ . Pour les deux figures graphiques respectives nous renvoyons à la note complète.

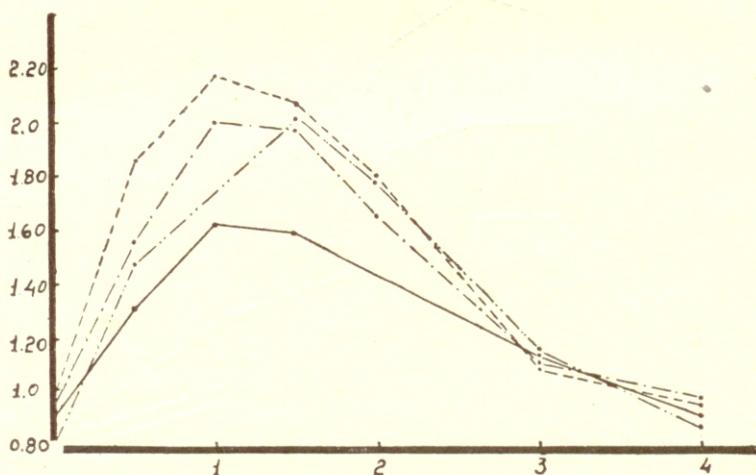


Fig. 5

Le tableau suivant résume les données des expériences qu'on a prises en examen tout particulièrement.

Pendant nos nombreuses recherches nous avons eu quelques lapins qui, après la thymectomie, ont présenté des courbes glycémiques dans lesquelles le maximum n'a dépassé que de bien peu, ou rien, le

Lapin N. et poids		Glycémie en g ‰						
		à jeun	après 30'	après 1 h	après 1 h.30'	après 2 hh.	après 3 hh.	après 4 hh.
N. 5 kg 0,950	Avant thymectomie	0,83	1,67	1,77	1,50	0,98	0,80	0,77
	5 jours après „	0,98	1,53	1,89	2,23	1,97	0,89	0,77
	15 „ „ „	0,82	1,22	1,40	1,85	2,13	1,35	—
	30 „ „ „	0,66	1,41	1,62	2,04	1,72	1,17	0,85
N. 6 kg 0,590	Avant thymectomie	0,77	1,10	1,25	1,56	1,16	1,06	0,86
	5 jours après „	1,11	2,23	2,31	1,43	1,23	1,16	0,99
	15 „ „ „	1,09	1,57	1,92	1,65	1,23	0,99	1,11
N. 9 kg 0,815	Avant thymectomie	0,73	1,06	1,40	1,22	1,32	0,81	0,94
	5 jours après „	0,86	2,00	2,46	2,61	2,37	1,18	1,01
	15 „ „ „	1,13	1,90	2,10	1,89	1,46	—	0,90
	30 „ „ „	0,86	1,94	2,14	2,17	2,18	1,14	0,91
N. 10 kg 1,050	Avant thymectomie	1,01	1,20	1,89	1,91	1,84	1,35	0,82
	5 jours après „	1,08	1,51	1,85	1,72	1,25	1,06	1,04
	15 „ „ „	0,85	1,78	2,36	2,30	1,57	1,17	1,05
	90 „ „ „	0,93	2,50	2,75	2,63	2,56	1,42	—
N. 21 kg 0,710	Avant thymectomie	1,06	1,46	1,69	1,66	1,70	1,41	1,11
	5 jours après „	0,94	1,70	2,00	1,87	1,64	1,09	0,93
	15 „ „ „	1,00	1,96	2,18	2,05	1,57	1,00	0,97
	30 „ „ „	0,92	1,10	1,47	1,89	2,07	—	—
N. 22 kg 0,810	Avant thymectomie	1,12	1,42	1,79	1,78	1,63	1,41	1,01
	5 jours après „	0,95	2,15	2,53	2,62	2,43	1,16	0,98
	15 „ „ „	0,95	0,96	2,12	2,13	2,04	1,10	0,91
N. 25 kg 0,815	Avant thymectomie	0,90	1,46	1,73	1,65	1,11	0,97	0,83
	5 jours après „	0,95	1,83	1,79	1,51	1,31	0,93	0,93
	15 „ „ „	0,71	1,73	1,78	1,45	1,16	0,84	0,79
	30 „ „ „	0,84	1,42	1,76	1,85	1,42	0,96	0,86

maximum des courbes enregistrées avant l'opération (voir dans la note complète le graphique). L'interprétation que nous avons donnée pour le comportement de la courbe 5 jours après la thymectomie (lapin n° 10 de la fig. 2) peut servir aussi pour ces cas, qui sont pourtant très rares.

Si nous faisons la moyenne des valeurs particulières obtenues dans nos expér., nous pouvons construire le graphique de la figure 5, duquel on relève clairement comme quoi la courbe glycémique avant la thymectomie est moins élevée que les courbes glycémiques enregistrées après l'opération. Avant la thymectomie on passe d'une valeur initiale de g  $0,92\%$  à un maximum de g  $1,63\%$ , 1 heure après l'administration de la glucose, pour redescendre, après 4 hh., à la valeur initiale. Cinq jours après la thymectomie, la valeur initiale est de  $0,99\%$ ; le maximum de g  $2,18\%$  est atteint après 1 h.; après 4 hh., on a une valeur moyenne ( $0,96\%$ ). Après 15 jours, partant de g  $0,97\%$ , on arrive à un maximum de g  $2,01\%$ , pour avoir ensuite, après 4 hh., g  $0,99\%$ . Trente jour après, la valeur initiale moyenne est de g  $0,81\%$ ; le point le plus élevé de la courbe est atteint après 1 h. et  $\frac{1}{2}$  (g  $2,03\%$ ) et la valeur terminale moyenne est de g  $0,88\%$ , après 4 heures.

En nous basant sur ces expér., nous pouvons donc conclure que, dans la plupart des cas, la thymectomie, pratiquée sur des lapins jeunes, cause une diminution de leur tolérance pour les carbo-hydrates. Mais comment pouvons nous expliquer le comportement divers de la courbe glycémique dans les lapins intègres et dans ceux sans le thymus? Moyennant quel mécanisme d'action le thymus agit-il sur l'échange des carbo-hydrates?

On peut prospecter, à ce propos, plusieurs hypothèses. La plus simple c'est que le thymus produise une hormone insulino-simile, qui, tout comme l'insuline, contribuerait à l'utilisation de la glucose hématique, en permettant et en accélérant le passage de la glucose aux tissus et particulièrement aux muscles. Les cas spontanés d'hypoglycémie, dans des sujets présentant une hypertrophie du thymus, que plusieurs AA. (MACLEAN, SULLIVAN, etc.) ont observés, seraient à l'appui de cette hypothèse. Si l'on objectait que la thymectomie ne détermine pas un diabète, même léger, cette objection ne serait pas assez fondée, puisque nous connaissons l'importance des pouvoirs de réparation du tissu endocrin pancréatique. On doit enlever les  $\frac{6}{7}$  et même les  $\frac{8}{9}$  du pancréas pour que le diabète se manifeste (P. TRENDELENBURG). Même si l'on considérait le thymus comme un organe insulino-simile, il n'y

aurait pas à s'étonner si son ablation ne détermine pas les phénomènes propres du diabète. Pourtant toutes les tentatives qu'on a faites jusqu'ici pour isoler du thymus une hormone hypoglycémisante à l'état pur, du type de l'insuline, n'ont donné aucun résultat univoque.

Analogiquement à ce qui a été démontré par ANSELMINO et HOFFMANN pour l'hypophyse, on pourrait admettre, théoriquement, une substance, ayant origine du thymus, qui stimulerait la sécrétion interne du pancréas. Cette substance venant à manquer, le tissu insulaire pancréatique répondrait avec retard et avec torpeur aux stimulations humérales (hyperglycémie alimentaire). Ici il est à propos de considérer que beaucoup d'AA. modernes pensent que chacune des deux phases de la glycémie alimentaire aurait une signification particulière. La phase de l'augmentation, qui va jusqu'à 1 h. environ après l'introduction de la glucose, nous renseignerait sur la capacité glycolytique du foie et sur les facteurs, surtout neuro-végétatifs, qui la règlent, tandis que la phase de la diminution serait dominée principalement par la sécrétion insulinaire, comme réaction à l'hyperglycémie même. Dans les sujets diabétiques, ou n'importe comment minorés dans la partie endocrine du pancréas, cette seconde phase résulte remarquablement prolongée. Néanmoins, selon les théories modernes, cette hypothèse semble peu probable parce que, de l'examen des courbes glycémiques rapportées, il ne résulte pas qu'il y ait un retard considérable dans la sécrétion insulinaire après la thymectomie.

Une autre hypothèse qui pourrait être prospectée pour expliquer les modifications, causées par la thymectomie sur le comportement des courbes glycémiques, serait celle qui admettrait que, s'il venait à manquer cette hormone vagotonique du thymus, admise par plusieurs AA., la thymectomie déterminerait, dans la régulation du métabolisme des carbo-hydrates, un état de sympathicotisme et plus particulièrement de sympathicotisme hépatique. Dans nos expér. les lapins, privés du thymus, atteignent, même à la distance de quelques mois (v. lapin n° 10), un maximum glycémique plus élevé que celui qu'ils atteignaient avant la thymectomie. Or, même dans la littérature très moderne, F. LANDOGNA CASSONE, G. FANCONI ont signalé que les sujets qui présentent des phénomènes de sympathicotisme réagissent le plus souvent, à l'épreuve avec charge de glucose, avec une courbe glycémique plus accentuée que la courbe normale, tandis que dans les soi-disant

vagotoniques on a le phénomène inverse. En effet l'ergotamine de STOLL qui paralyse électivement le sympathique, même dans les sujets sympathico-toniques, annulerait la réaction hyperglycémique due à l'introduction de glucose.

Nous voulons faire une dernière observation. Si, comme certains AA. modernes, nous devons considérer le thymus seulement comme une partie de l'appareil lymphopoiétique réticulo-endothélial qui est si diffus dans l'organisme, nous ne saurions vraiment expliquer, entre autre, comment l'ablation d'une partie limitée de cet appareil puisse influencer, à la distance de semaines et de mois, sur le comportement des courbes glycémiques après introduction de glucose. La capacité régénérative et les pouvoirs fonctionnels réparatoires de l'appareil lymphopoiétique réticulo-endothélial sont bien remarquables. Il nous semble tout à fait arbitraire de considérer le trauma opératoire comme responsable des modifications susdites, attendu que des opérations, même plus agressives que la thymectomie, ne modifient pas, dans le même sens que la thymectomie, le comportement de la courbe glycémique alimentaire, comme nous l'avons constaté dans des animaux de contrôle. A l'état actuel de nos connaissances on ne peut pas établir laquelle des hypothèses que nous avons prospectées répond le mieux à la vérité.

*Conclusion.* – D'après des considérations embryologiques, anatomiques, anatomo-pathologiques et expérimentales il faut admettre que le thymus explique des actions importantes sur le système neuro-hormonique. Etant donné la grande valeur de la courbe glycémique alimentaire pour l'exploration fonctionnelle de l'appareil régulateur végétatif et du tonus neuro-végétatif surtout, nous nous sommes servis de ce moyen pour nos recherches.

La thymectomie, pratiquée avec une technique particulière, a déterminé dans la plupart des lapins de petite taille (500-1000 g) une modification évidente du comportement de la courbe glycémique après administration de glucose par voie entérale, dans le sens que le maximum, atteint dans la plupart des lapins avant la thymectomie, est nettement inférieur à celui qui est atteint, presque dans un temps égal, après la thymectomie.

Nos conditions expérimentales ayant un caractère particulièrement « physiologique », les résultats de ces recherches peuvent représenter un argument valide pour considérer le thymus comme un organe ayant une fonction non négligeable dans l'échange des carbo-hydrates.

---