

ALLOMÉTRIE DE CROISSANCE CHEZ LE LAPIN

II. — THYMUS

R. BARON, A. VÉZINHET et J. CANTIER

avec la collaboration technique de Suzanne PAOLANTONACCI et Odette MOULIERAC

*Laboratoire de Recherches de la Chaire de Zootechnie,
École nationale supérieure agronomique,
Centre de Recherches de Montpellier,
Institut national de la Recherche agronomique*

RÉSUMÉ

Nous avons étudié la croissance du thymus de la naissance à 182 jours chez le Lapin commun, à partir des données fournies par 87 mâles et 83 femelles.

Les valeurs logarithmiques du poids du thymus (y) et du poids du corps (x) sont ajustables à un polynôme du 4^e degré de forme :

$$\text{Log } y = a_0 + a_1 \cdot \text{Log } x + a_4 \cdot (\text{Log } x)^4,$$

le rapport de Huxley étant alors de la forme :

$$a_1 + 4 a_4 \cdot (\text{Log } X)^3 \cdot$$

Cependant jusqu'à l'âge de 85 jours, correspondant à la puberté, les couples de données logarithmiques peuvent être ajustés avec précision à une droite de pente voisine de 1, tandis qu'ils n'admettent aucun ajustement significatif au-delà.

Au point de vue histologique aucun signe d'involution n'a été observé avant l'âge de 8 mois-1 an.

INTRODUCTION

Ce travail se situe dans le cadre d'une étude de la croissance relative des principaux organes et tissus chez le Lapin (CANTIER *et al.*, 1969).

Plusieurs remarques nous paraissent conférer un intérêt particulier à la caractérisation du développement relatif du thymus dans l'espèce considérée ; elles portent sur :

— le rôle attribué à cette glande dans la physiologie du développement général de l'organisme et du développement relatif de certaines glandes endocrines chez la plupart des espèces (LUCIEN *et al.*, 1927 ; ODINET, 1934 ; COMSA, 1959 ; SZENT-GYÖRGYI *et al.*, 1962 ; METCALF, 1964 ; HAND *et al.*, 1967) ;

- les interactions du thymus ou de certains extraits thymiques d'une part et des glandes endocrines ou de leurs hormones, notamment la STH, d'autre part, mises en évidence par de nombreux travaux, dont, parmi les plus récents, ceux de COMSA (1958 *a* et *b*, 1959, 1965) sur le Cobaye et le Rat, LUNDIN (1958) sur le Rat, TAKE-MOTO *et al.* (1962) sur le Rat et la Souris, DOUGHERTY *et al.* (1963), TRAININ *et al.* (1966), PIERPAOLI et SORKIN (1967, 1969) sur la Souris, VÉZINHET (1969) sur l'Agneau; d'où la tendance actuelle à reconnaître à cet organe des fonctions endocriniennes;
- les controverses dont a fait l'objet l'évolution post-natale du thymus dans de nombreuses espèces, particulièrement chez l'Homme (WORMS et KLOTZ, 1935; COMSA, 1959);
- l'absence, totale à notre connaissance, de références récentes sur la croissance du thymus chez le Lapin.

I. — MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les animaux utilisés sont issus de la population de lapins communs de notre laboratoire (PRUD'HON, 1967).

Les courbes de croissance pondérale globale individuelle sont établies à partir des résultats des pesées hebdomadaires (CANTIER *et al.*, 1969).

Les animaux ont été retenus selon des critères d'échantillonnage précédemment définis (CANTIER *et al.*, 1969); mais nous avons en outre prélevé le thymus d'un groupe supplémentaire d'animaux, de sorte que nous disposons finalement de 170 individus (87 mâles et 83 femelles), sacrifiés à des âges s'échelonnant de 1 à 182 jours.

Au cours de la dissection, menée selon le processus décrit par CANTIER et VÉZINHET (1968), le thymus de chaque lapin est prélevé au niveau du médiastin antérieur (BENSLEY'S, 1960; WHITEHOUSE, 1962), pesé et fixé dans le liquide de Bouin-Hollande.

Trente et un de ces thymus, provenant de 17 mâles et 14 femelles répartis de 9 à 182 jours selon 9 stades (CANTIER *et al.*, 1969), sont soumis à une étude histologique: chaque pièce est coupée à 7 μ ; toutes les 150 coupes, une coupe est prélevée et colorée au trichrome de Gabe; sur chacune de ces coupes sont effectués, à divers grossissements, l'évaluation subjective de la surface relative des formations conjonctivo-adipeuses et du parenchyme thymique, et l'examen de l'aspect de la corticale, de la médullaire et des corpuscules de Hassal.

A chacun des 9 stades de la croissance, la surface relative des formations conjonctivo-adipeuses et du parenchyme est déterminée par planimétrie sur écran dépoli pour 3 coupes provenant d'un seul et même thymus (coupe médiane et coupes situées à une distance de chacune des deux extrémités de la pièce, égale au dixième de la longueur totale de celle-ci).

Il est à remarquer que le Lapin, contrairement à de nombreux autres mammifères, ne possède pas de thymus cervical; l'organe que nous lui avons assimilé dans le travail précédemment cité, s'est avéré être un gros ganglion lymphatique réuni au thymus médiastinal par un filet connectif.

II. — RÉSULTATS

Une analyse graphique des données obtenues montre que chez le Lapin mâle et femelle l'évolution du poids du thymus en fonction de l'âge présente jusqu'à 182 jours une allure sigmoïdale (fig. 1); cette évolution a été ajustée au modèle de Gompertz:

$$Y = Y_0 \cdot \exp \left[\frac{B_0}{\beta} \cdot (1 - e^{-\beta t}) \right], \quad (1)$$

dont les paramètres prennent ici les valeurs rassemblées dans le tableau 1.

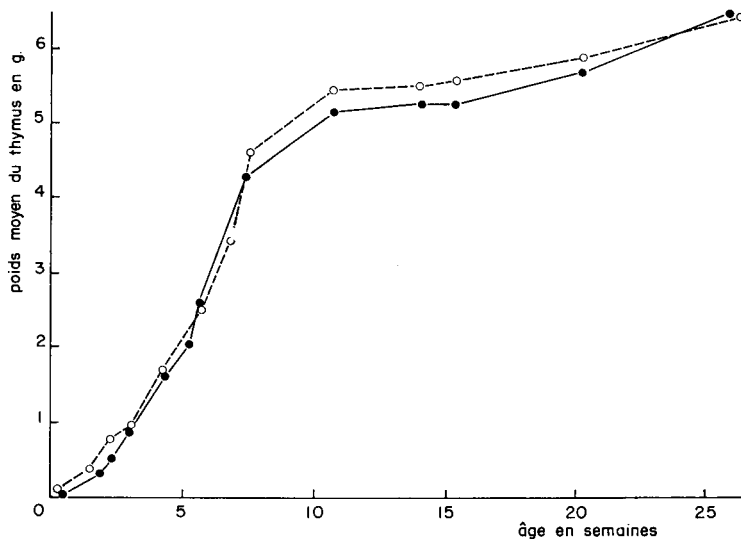


FIG. 1. — Poids moyens, par groupes de lapins de même âge, des thymus de 87 mâles et 83 femelles

● mâle
○ femelle

TABLEAU I

Valeurs des paramètres de l'ajustement au modèle de Gompertz de l'évolution, de la naissance à 182 jours, du poids du thymus en fonction de l'âge, chez le Lapin

	Y_0 (g)	Y_A (g)	t_i (j)	Y_i (g)	$\frac{Y_i}{Y_A} \times 100$	B_0	β
♂	0,10	5,98	36	0,32	5,2	0,159 9	0,039 39
♀	0,13	5,59	34	0,36	6,4	0,147 0	0,039 04
♂ + ♀	0,12	5,78	35	0,34	5,9	0,151 1	0,038 93

Y_0 : Poids du thymus à la naissance (en grammes).
 Y_A : Poids du thymus à 182 jours (en grammes).
 t_i : Age à l'inflexion (en jours).
 Y_i : Poids du thymus à l'inflexion (en grammes).

Or l'analyse des données précédemment recueillies (CANTIER *et al.*, 1969) montre que, dans cette espèce, le poids vif vide évolue également au cours de la croissance selon le modèle de Gompertz, ainsi que LAIRD (1965) et LAIRD *et al.* (1965) l'avaient déjà signalé pour d'autres espèces. Le tableau 2 donne les paramètres de l'ajustement correspondant :

$$X = X_0 \cdot \exp \left[\frac{C_0}{\gamma} \cdot (1 - e^{-\gamma t}) \right] \quad (2)$$

TABLEAU 2

Valeurs des paramètres de l'ajustement au modèle de Gompertz de l'évolution, de la naissance à 182 jours, du poids du corps vif vide en fonction de l'âge chez le Lapin

	X_0 (g)	X_A (g)	t_i (j)	X_i (g)	$\frac{X_i}{X_A} \times 100$	C_0	γ
♂	51	3 128	48	1 151	36,8	0,121 1	0,029 44
♀	55	3 298	51	1 213	36,8	0,113 4	0,027 7
♂ + ♀	54	3 217	49,5	1 182	36,8	0,116 7	0,028 50

X_0 : Poids du corps vif vide à la naissance (en grammes).
 X_A : Poids du corps vif vide à 182 jours (en grammes).
 t_i : Age à l'inflexion (en jours).
 X_i : Poids du corps vif vide à l'inflexion (en grammes).

Nous constatons que les rapports des valeurs à l'inflexion et à l'asymptote sont très différents pour le poids du thymus et le poids corporel, ce qui traduit un fort décalage dans le temps des courbes de Gompertz.

Par différenciation logarithmique, on tire de (2) l'expression de la vitesse de croissance spécifique du poids vif vide :

$$\frac{dX}{X \cdot dt} = C_0 \cdot e^{-\gamma t} \quad (3)$$

Afin de tester l'évolution, pour le thymus, du coefficient d'allométrie au sens de Huxley

$$\frac{dY}{Y \cdot dt} / \frac{dX}{X \cdot dt} \quad (4)$$

nous avons ajusté les valeurs logarithmiques de Y et X, à un polynôme du 4^e degré :

$\text{Log } Y = a_0 + a_1(\text{Log } X) + a_2(\text{Log } X)^2 + a_3(\text{Log } X)^3 + a_4(\text{Log } X)^4$,
 et avons constaté par régression progressive multiple (TOMASSONE, 1967) que la précision maximum était donnée par la formulation suivante :

$$\text{Log } Y = a_0 + a_1 \cdot \text{Log } X + a_4 \cdot (\text{Log } X)^4 \quad (5)$$

Le tableau 3 donne les paramètres et l'estimation de la précision de cet ajustement :

TABLEAU 3

Régression polynomiale Log. poids du thymus|Log.
poids du corps vif vide, de la naissance à 182 jours, chez le Lapin

	a_0	$a_1 \pm s_{a_1}$	$a_4 \pm s_{a_4}$	Écart- type résiduel	Corré- lation multiple	Test global d'ajustement
♂	— 7,767	1,422 ± 0,120	— 0,0004 ± 0,0001	0,322	0,956	F (2,84) = 454,01**
♀	— 7,399	1,369 ± 0,107	— 0,0004 ± 0,000 09	0,331	0,964	F (2,80) = 538,84**
♂ + ♀	— 7,518	1,384 ± 0,078	— 0,0004 ± 0,000 07	0,326	0,960	F (2,167) = 1 001,38**

** P < 0,01

Le rapport de Huxley, représenté par la dérivée (Log Y)' Log X est, dans ces conditions, de la forme :

$$a_1 + 4 a_4 \cdot (\text{Log X})^3 \cdot \quad (6)$$

Le thymus du Lapin peut ainsi être rapproché des organes étudiés par BARTON et LAIRD (1969) dans d'autres espèces, dont le coefficient d'allométrie varie progressivement tout au long de la croissance, par suite de l'important décalage dans le

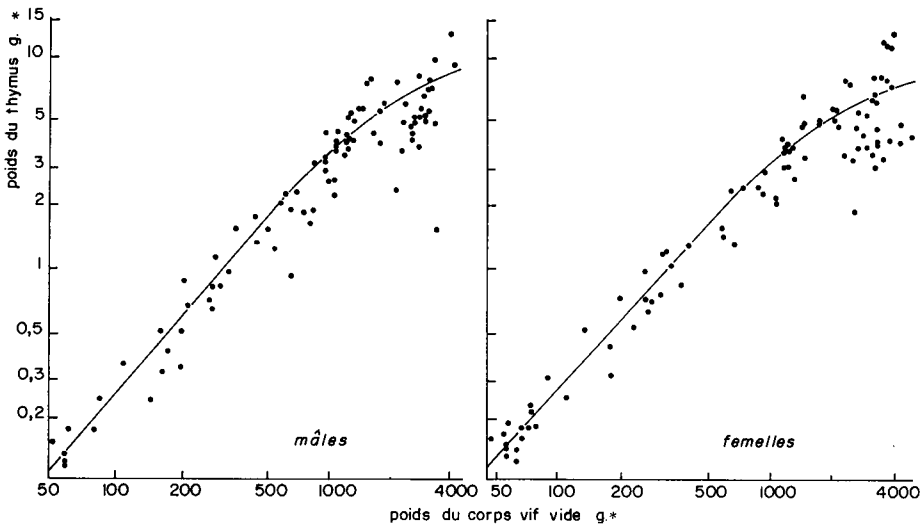


FIG. 2. — Évolution pondérale du thymus en fonction du poids vide chez le lapin de la naissance à 182 jours

* Échelle logarithmique.

temps des courbes de Gompertz représentatives de l'évolution du poids de l'organe et du poids corporel pris comme variable de référence. Pour le thymus du Lapin, on ne peut donc, en toute rigueur, définir une droite (ou une succession de droites) d'allométrie au sens de Huxley ; la figure 2 donne la courbe représentative de l'ajustement polynomial (5) pour l'ensemble des couples de données (Log Y, Log X) de la naissance à 182 jours, et la figure 3 donne l'évolution en fonction du poids vif vide et pendant la même période, du rapport de Huxley estimé par (6).

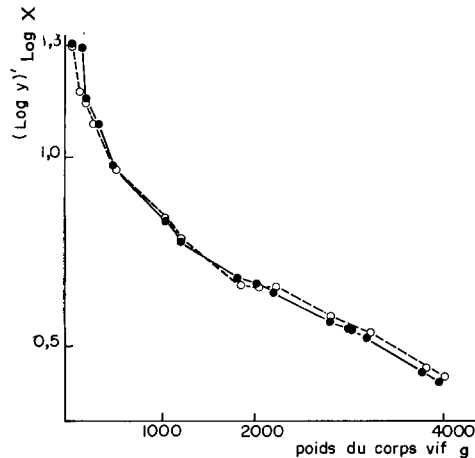


FIG. 3. — Évolution du rapport de Huxley en fonction du poids vide pour le thymus du lapin de la naissance à 182 jours
● mâle
○ femelle

TABLÉAU 4

Régression linéaire Log. poids du thymus / Log. poids du corps vif vide de la naissance à 85 jours, chez le Lapin

	A	B \pm s _B	Écart-type résiduel	Corrélation multiple	Test global d'ajustement
♂	- 6,504	1,102 \pm 0,031	0,241	0,976	F (1,59) = 1220,61**
♀	- 6,175	1,052 \pm 0,024	0,206	0,987	F (1,52) = 1988,93**
♂ + ♀	- 6,327	1,087 \pm 0,026	0,222	0,984	F (1,111) = 1732,37**

** P < 0,01

Cependant on constate que, dans les deux sexes, la variabilité du poids du thymus reste sensiblement constante depuis la naissance jusqu'à un poids d'environ 2 100 g, alors qu'à partir de ce stade elle s'accroît brusquement et considérablement pour devenir environ trois fois supérieure. Dans ces conditions le sous-ensemble des couples

de données logarithmiques correspondant à la gamme de poids vifs vides inférieurs à 2 100 g peut être ajusté à une droite :

$$\text{Log } Y = A + B \cdot \text{Log } X \quad (7)$$

avec une précision supérieure à celle de l'ajustement polynomial (5) appliqué à l'ensemble des couples de données. Le tableau 4 donne les paramètres de l'ajustement (7).

Par contre, pour le sous-ensemble des couples de données correspondant à la gamme de poids vifs vides supérieurs à 2 100 g, l'ajustement à une droite ne présente aucune signification ; le tableau 5 donne les paramètres de l'ajustement rectilinéaire le plus précis :

TABLEAU 5

Régression linéaire Log. poids du thymus/Log. poids du corps vif vide, de 85 jours à 182 jours, chez le Lapin

	A	B ± s _B	Écart-type résiduel	Corrélation multiple	Test global d'ajustement
♂	- 14,656	1,401 ± 3,221	0,841	0,225	F (1,36) = 1,47 NS
♀	- 15,530	1,332 ± 3,670	0,852	0,212	F (1,40) = 1,83 NS
♂ + ♀	- 15,201	1,380 ± 3,430	0,851	0,217	F (1,76) = 1,70 NS

Il découle de ces constatations que chez le Lapin mâle et femelle, le poids du thymus serait quasi-isométrique au poids vif vide, de la naissance à l'âge de 85 jours correspondant au poids vif de 2 400 g. De cet âge à celui de 182 jours, où la croissance peut être considérée comme achevée (CANTIER *et al.*, 1969), le poids du thymus n'admettrait aucun coefficient d'allométrie par rapport au poids vif vide et présenterait une variabilité considérable.

On peut observer qu'il en était autrement pour les organes et tissus précédemment étudiés (CANTIER *et al.*, 1969), dont le développement différentiel pouvait être ajusté avec une précision élevée à une droite ou à une succession de droites de régression, les variabilités restant sensiblement constantes tout au long de la croissance.

Quant à l'étude histologique, elle ne nous a permis de déceler aucune modification dans la structure thymique depuis la naissance jusqu'à 182 jours : le parenchyme conserve la même répartition en lobules compacts, volumineux, arrondis, au contour régulier ; la capsule conjonctive reste mince, pratiquement dépourvue d'infiltrations adipeuses, notamment au niveau des cloisons interlobulaires qui demeurent peu nombreuses ; l'importance relative de la corticale et de la médullaire reste inchangée, ainsi que leur aspect respectif, sombre par suite de la grande densité des thymocytes pour la première, clair pour la seconde ; il n'apparaît en outre, quel que soit l'âge, aucune différence dans le nombre, le volume, la structure des corpuscules de Hassal.

L'analyse des résultats de mesure planimétrique confirme ces appréciations subjectives ; en effet, le rapport

$$\frac{\text{Surface des formations conjonctivo-adipeuses}}{\text{Surface du parenchyme}} \times 100$$

au niveau d'une coupe, présente aux divers stades de la croissance les valeurs moyennes, faibles et non significativement différentes, suivantes :

9 j	21 j	30 j	39 j	52 j	74 j	106 j	140 j	182 j
2,93 ± 5,08	5,60 ± 0,60	4,23 ± 4,76	2,33 ± 3,21	3,87 ± 2,20	3,96 ± 5,23	1,50 ± 1,30	4,43 ± 3,16	2,50 ± 0,50

En outre la variabilité de ce rapport est, quoique importante, toujours inférieure inter-stades (coefficient de variation = 63 p. 100 pour la coupe médiane et 100 p. 100 pour les deux coupes extrêmes), qu'intra-thymus (coefficient de variation moyen pour les 9 stades = 101 p. 100).

III. DISCUSSION

Il est intéressant de noter que les rares travaux traitant, chez d'autres espèces que le Lapin, de l'évolution différentielle du thymus au cours de la croissance, y décèlent également deux phases.

Ainsi BERTALANFFY et PIROZYNSKI (1952) trouvent, chez le Rat albinos, une phase de subisométrie, de coefficient 0,954, à laquelle succède à partir de 100 g de poids corporel une phase d'allométrie très minorante de coefficient 0,022. Il convient cependant de remarquer que les couples de données rapportés graphiquement par ces auteurs peuvent être répartis d'après leur distribution en deux sous-ensembles, les points représentatifs en étant manifestement plus dispersés après, qu'avant le poids corporel de 100 g. De sorte que le développement pondéral différentiel post-natal du thymus se déroulerait chez le Rat d'une façon sensiblement analogue à celle que nous avons constatée chez le Lapin : une période où la croissance de l'organe paraît obéir assez rigoureusement à une loi entraînant sa quasi-isométrie par rapport à la croissance corporelle, précéderait une phase de large indépendance de l'évolution du thymus par rapport à celle du corps, conférant une ample indétermination à tout modèle tendant à la caractériser. Cependant, la durée de la première période serait, relativement à la durée totale de la croissance, plus longue chez le Lapin que chez le Rat : nos résultats montrent en effet qu'elle prend fin chez le premier vers un poids corporel représentant 57 p. 100 du poids adulte chez le mâle et 51 p. 100 chez la femelle ; chez le second elle cesserait, d'après les données auxquelles nous faisons référence, dès que le poids corporel atteint 25 p. 100 de sa valeur adulte.

Chez l'Homme, BRODY (1945) décompose également le développement pondéral différentiel du thymus en deux phases. Au cours de la première, qui prend fin au poids corporel de 40 kg représentant 57 p. 100 du poids adulte, la vitesse de croissance spécifique relative de la glande est nettement inférieure à celle que nous observons pendant la même période chez le Lapin, le coefficient d'allométrie y prenant les valeurs approximatives successives de + 0,50 jusqu'au poids de 12 kg, + 0,30 de 12 kg à 20 kg et + 0,04 de 20 kg à 40 kg. Au cours de la seconde, le coefficient d'allométrie dont la valeur peut être estimée à - 0,50, traduit une régression du thymus, qui commencerait donc au poids corporel de 40 kg.

En définitive, si les trois espèces manifestent une analogie quant à l'allure biphasique du développement relatif du thymus, il apparaît entre elles, dès la première phase, des différences importantes tenant à la précocité moyenne de cet organe, nettement moindre chez le Lapin que chez le Rat et surtout chez l'Homme. Chez le Lapin, le poids du thymus représente à la naissance 0,258 p. 100 du poids vif, et 0,260 p. 100 lorsque le corps atteint 57 p. 100 de son poids adulte chez le mâle et 51 p. 100 chez la femelle. Chez le Rat, le poids du thymus représenterait à la naissance 0,370 p. 100 du poids vif, et 0,350 p. 100 lorsque le corps atteint 25 p. 100 de son poids adulte. Chez l'Homme enfin, le poids du thymus représenterait approximativement à la naissance 0,43 p. 100 du poids corporel, puis 0,28 p. 100, 0,15 p. 100 et 0,075 p. 100, lorsque le corps atteint respectivement 17 p. 100, 29 p. 100 et 58 p. 100 de son poids adulte.

On peut incidemment observer que, dans notre population, n'est pas confirmée la proposition de LUCIEN *et al.* (1927), suivant laquelle chez le Lapin le poids relatif du thymus serait, comme chez l'Homme, maximum à la naissance.

Quant à l'étude comparative entre les trois espèces, de la seconde phase du développement différentiel de la glande, elle pose à nouveau la question souvent débattue touchant ce qu'HAMMAR nommait dès 1921 « la vieille théorie de l'involution d'âge du thymus ». PEPPER (1961), rappelle en effet que d'après de nombreux auteurs, le poids de cette glande régresserait à partir de la puberté, parfois même plus précocement, dans plusieurs espèces domestiques ou de laboratoire.

Chez la Souris, PEPPER (1961) trouve elle-même que le thymus présenterait un développement pondéral maximum à l'âge de 35 jours, après lequel il régresserait, d'abord brutalement puis de plus en plus lentement.

Chez le Rat albinos, l'interprétation que BERTALANFFY et PIROZYNSKY (1952) donnent de leurs résultats, les amène à admettre une légère régression pondérale du thymus à partir de la puberté qu'ils placent au poids corporel de 100 g.

Chez l'Homme enfin, après de nombreuses et longues controverses, au cours desquelles l'âge où le thymus atteint son développement maximum fut successivement situé vers la naissance, la deuxième année puis la quatrième année, LUCIEN *et al.* (1937) se rangèrent, à la suite d'une analyse bibliographique détaillée et de travaux personnels, à l'hypothèse de RONCONI (1910), de SOKOLOFF (1910) et de HAMMAR (1922) le fixant à la période 11-15 ans. Après la puberté le poids de la glande marquerait une diminution d'abord rapide puis de plus en plus lente, qui se poursuivrait pendant la majeure partie de la vie. ODINET (1934) et WORMS et KLOTZ (1935) confirmèrent ces conclusions, qui paraissent étayées par l'analyse différentielle de BRODY (1945) rapportée ci-dessus. Mais plusieurs de ces études insistent sur la très grande variabilité pondérale affectée par le thymus humain dès la naissance et tout au long de la vie.

Or, chez le Lapin, l'analyse de nos résultats ne permet pas de fixer le stade de la croissance où le thymus atteindrait son développement moyen maximum, la variabilité pondérale de la glande après 85 jours enlevant toute signification biologique au calcul de moyennes de poids thymiques à un âge ou à un poids corporel donnés. Seule paraît soutenable l'interprétation selon laquelle à l'âge de 85 jours — ou au poids corporel de 2 400 g — prendrait fin la période où le développement du thymus serait sous la dépendance de déterminismes suffisamment stricts pour qu'il présente une allure quasi isométrique sensiblement identique chez tous les animaux de la

population. Entre ce stade et la fin de la croissance, le développement pondéral thymique différerait selon les individus, la valeur de sa vitesse spécifique relative pouvant soit être conservée plus ou moins longtemps, soit être diminuée plus ou moins précocement, plus ou moins brutalement et plus ou moins intensément, et dans certains cas s'annuler ou devenir négative, ce qui correspond à une régression anatomique de l'organe.

Il apparaît donc que le problème de la régression anatomique du thymus serait plus complexe chez le Lapin que dans certaines autres espèces. Cependant HAMMET faisait remarquer dès 1926 que l'évolution du thymus en fonction de l'âge pourrait affecter des allures différentes pour diverses populations d'une même espèce. Utilisant pour sa part un lot de rats albinos élevés dans des conditions d'alimentation, d'environnement et de prophylaxie soigneusement appropriés, il constatait la persistance de l'accroissement pondéral du thymus jusqu'au stade « adulte jeune » ; il émettait alors l'hypothèse que la faible et transitoire déplétion thymique qu'il observait néanmoins chez certains individus au poids de 100 g, était une conséquence des perturbations physiologiques de la puberté, tandis que seule l'action dépressive de facteurs exogènes empêcherait ultérieurement la glande de recouvrer ses potentialités de croissance.

Or, l'extrême sensibilité avec laquelle le poids du thymus réagit aux agressions, principalement d'ordre alimentaire et pathologique affectant l'organisme, et son aptitude à la restauration après de telles involutions dites « accidentelles », ont été démontrées par tous les travaux mentionnés jusqu'ici, dans les diverses espèces considérées ; la grande variabilité post-pubertaire des données de certains auteurs s'expliquerait ainsi, au moins chez le Rat — mais aussi peut-être chez d'autres espèces s'il était possible d'y étudier l'évolution thymique dans un environnement, notamment pathologique, rigoureusement standardisé — par l'hétérogénéité des conditions d'élevage des populations utilisées. Le Lapin ne serait donc pas la seule espèce où le caractère hasardeux d'une interprétation de l'évolution anatomique du thymus au cours de sa seconde phase à partir de valeurs pondérales moyennes puisse être dénoncé. Cette réserve devrait sans doute être étendue à la première phase du développement de la glande, lorsque les auteurs insistent sur l'extrême dispersion relevée dans les poids thymiques quel que soit l'âge des sujets considérés. Chez l'Homme en particulier, l'extrême diversité des conditions de vie, des antécédents et des circonstances précédant la mort peuvent modifier considérablement, parfois dans le sens d'une hypertrophie, plus souvent dans le sens d'une involution, un organe si sensible à l'action des stress (infections, intoxications, interventions thérapeutiques, surmenage, inanition...), qu'il peut perdre en 48 heures 30 à 40 p. 100 de son poids (ODINET, 1934).

La plupart des auteurs ayant traité de l'involution thymique ont d'ailleurs associé à ces manifestations anatomiques, intéressant le poids et le volume de la glande, des modifications de structure histologique ; elles résident essentiellement en la prolifération et l'infiltration adipeuse de la capsule et de la charpente conjonctive, la rétraction des lobules de parenchyme en îlots séparés, le rétrécissement et l'éclaircissement de la corticale par suite de la destruction des thymocytes, l'assombrissement de la médullaire par suite de l'augmentation des formations lymphoïdes, l'augmentation en nombre et en volume et l'altération des corpuscules de Hassal.

Or, chez le Lapin, l'examen de thymus provenant d'individus sacrifiés aux

divers stades de la croissance ne nous a pas permis de déceler de signe caractéristique d'involution concernant notamment la surface relative des différents constituants (cortex, médullaire, tissu conjonctivo-adipeux interstitiel), quels que soient d'autre part le sexe de l'animal et le poids de l'organe.

Cependant, PEPPER (1961) affirmant que chez la Souris âgée l'involution thymique ne s'accompagne pas d'infiltration graisseuse, nous avons examiné quelques thymus provenant de lapins ayant largement dépassé l'âge de 182 jours auquel prend fin la période de croissance que nous envisageons : nous avons constaté qu'entre 8 mois et 1 an, et quel que soit l'état anatomique de l'organe, se manifestent dans notre population tous les signes classiques d'involution histologique du thymus, y compris la dégénérescence graisseuse.

Chez le Lapin donc, les modifications de la structure histologique du thymus n'apparaîtraient qu'au cours de la période 8 mois-1 an, n'interférant en rien jusque-là avec son évolution anatomique. Les commentaires faits plus haut sur celle-ci paraissent donc applicables à l'évolution du parenchyme thymique lui-même, la dispersion des résultats pondéraux au cours de la seconde phase ne pouvant être imputée à la variabilité de la teneur en tissus de prolifération et d'infiltration des thymus des différents individus.

Deux remarques s'imposent enfin, dans le cadre de l'étude synthétique de l'allo-métrie de croissance chez le Lapin (CANTIER *et al.*, 1969) :

— Le stade où la seconde phase du développement thymique succède à la première se situe dans la période de remaniement général, au cours de laquelle ont lieu les modifications du taux relatif de développement de la plupart des principaux tissus et organes précédemment étudiés.

— L'analogie de développement déjà constatée entre les sexes s'affirme pour le thymus : les ensembles de couples de données (Log. poids du thymus, Log. poids du corps vif vide) sont parfaitement superposables, les paramètres qui les caractérisent ne sont pas significativement différents, les poids corporels correspondant au passage de la première à la deuxième phase sont identiques, chez le mâle et la femelle.

CONCLUSION

Dans une étude précédente (CANTIER *et al.*, 1969), nous signalions un fort accroissement du coefficient d'allo-métrie des organes sexuels primaires de la Lapine aux poids vifs vides de 2 180-2 250 g correspondant aux âges de 87-91 jours ; pour le mâle, nous observions un phénomène analogue bien que moins accusé, aux poids de 1 600-1 755 g correspondant aux âges de 60-70 jours, mais nous ne décelions la présence de spermatozoïdes dans les canaux déférents qu'à partir de la douzième semaine soit 84 jours de vie post-natale.

Dans les deux sexes, on pourrait donc, chez le Lapin comme chez les espèces mentionnées plus haut, fixer approximativement à la puberté l'âge du passage de la première à la seconde phase du développement thymique.

Cependant il serait aussi sommaire de faire de ce stade le début d'une involution obligatoire de la glande, que de considérer l'involution du thymus du Lapin comme toujours légère et très tardive dans la vie adulte, ainsi que l'ont fait BLUMREICH et JACOBY (1896), SÖDERLUND et BACKMAN (1909), et COMSA (1959). On peut seulement

affirmer qu'à partir de la puberté l'évolution pondérale du thymus devient très variable, alors qu'elle s'effectuait jusque-là selon un rythme de croissance un peu supérieur à celui du corps et sensiblement identique pour tous les individus.

Plusieurs hypothèses peuvent alors être avancées :

— ou bien la puberté entraîne une modification des facteurs — probablement endocriniens, parmi lesquels un travail de VÉZINHET (1969) chez l'Agneau permet de supposer l'intervention de la STH — qui contrôlaient la croissance thymique depuis la naissance ;

— ou bien elle provoque l'échappement de la croissance thymique à ce contrôle ;

— ou bien, comme le pensait HAMMET (1926) pour le Rat, elle accroît la sensibilité de la glande à l'action déprimante des facteurs exogènes.

Dans les trois cas, la grande variabilité post-pubertaire de l'évolution du thymus s'expliquerait par des différences de milieu, notamment pathologique, entre individus. Dans les meilleures conditions, le thymus continuerait à se développer au même rythme que le corps jusqu'à l'âge adulte où il pourrait rester encore longtemps floride. Quant aux signes d'involution histologique ils n'apparaîtraient dans tous les cas qu'après l'âge de 8 mois-1 an.

Seule une étude menée sur des lapins gnotoxéniques sinon axéniques permettrait de déterminer la valeur éventuelle respective de ces hypothèses, dont la confirmation impliquerait que l'on ne peut, en matière d'évolution thymique, extrapoler les conclusions d'une population ou d'un individu à d'autres, même à l'intérieur d'une même espèce.

Reçu pour publication en juillet 1970.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. CABANIE et ROUVIER d'avoir effectué la lecture critique de notre manuscrit.

SUMMARY

GROWTH ALLOMETRY IN THE RABBIT. II. — THYMUS

Thymus growth from birth to 182 days of age was investigated from 87 male and 83 female rabbits.

Thymus weight variation according to age is of sigmoidal pattern adjustable to the Gompertz model, and so is body weight.

The logarithmic values of thymus weight (y) and body weight (x) were adjusted to a polynomial of the fourth degree $\text{Log } y = a_0 + a_1 \text{Log } x + a_4 (\text{Log } x)^4$.

The Huxley ratio is :

$$a_1 + 4a_4 (\text{Log } x)^3$$

Up to 85 days of age, which corresponds to puberty, couples of logarithmic data can be accurately adjusted to a curve with a slope near to 1, whereas after 85 days, there is no significant rectilinear adjustment.

From the histological viewpoint, no involution of thymus was noticed prior to 8-12 months of age.

In view of these facts, it seems that, in the rabbit, as in other species, thymus growth follows two successive patterns with a change-over at puberty. Before puberty, rabbit thymus growth seems to parallel body growth; after puberty, it seems much dependent upon individual variations.

These facts can be tentatively accounted for by various hypotheses, among which is HAMMET'S contention (1926) that puberty increased thymus sensitivity to the depressing effect of exogenous factors.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BARTON A. D., LAIRD A. K., 1969. Analysis of allometric and non-allometric differential growth. *Growth.*, **33**, 1-16.
- BENSLEY'S B. A., 1960. *Practical anatomy of the rabbit*. 391 pp. 8^e éd. Ed. Craigie E. H. University of Toronto Press. Toronto.
- BERTALANFFY L., PIROZYNSKI W. J., 1952. Ontogenetic and evolutionary allometry. *Evolution*, **6**, 387-392.
- BLUMREICH, JACOBY, 1896. Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus. *Pflügers. Arch.*, **64**.
- BRODY, 1945. *Bioenergetics and growth*, 575-642. Reinhold. New York.
- CANTIER J., VÉZINHET A., 1968. Guide pour la dissection et l'identification des principaux muscles de la carcasse chez le Lapin. *Ann. Biol. anim. Biochim. Biophys.*, **8**, 107-139.
- CANTIER J., VÉZINHET A., ROUVIER R., DAUZIER L., 1969. Allométrie de croissance chez le Lapin (*Oryctolagus cuniculus*). *Ann. Biol. anim. Biochim. Biophys.*, **9**, 5-39.
- COMSA J., 1958 a. Influence of the thymus on the reaction of the rat to anterior pituitary corticotropic hormone. *Nature*, **182**, 57.
- COMSA J., 1958 b. Influence of thymus on the reaction of the rat to anterior pituitary growth hormone. *Nature*, **182**, 728.
- COMSA J., 1959. *Physiologie et physiopathologie du thymus*. 152 pp. Douin, Paris.
- COMSA J., 1965. Influence de l'hormone thymique sur l'action des hormones hypophysaires. *Ann. Endocr.*, **26**, 525-534.
- DOUGHERTY T. F., BERLINER M. L., SCHNEEBELI G. L., BERLINER D. L., 1963. Hormonal control of lymphatic structure and function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **113**, 825-843.
- HAMMAR J. A., 1922. *The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus*. Upsala Läkar Forh.
- HAMMET F. S., 1926. Studies of the thyroid apparatus. XXXVII. The role of the thyroid apparatus in the growth of the thymus. *Endocrinology*, **10**, 370-384.
- HAND T., CASTER P., LUCKEY T. D., 1967. Isolation of a thymus hormone, LSH. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **28**, 18-23.
- LAIRD A. K., 1965. Dynamics of relative growth. *Growth.*, **29**, 249-263.
- LAIRD A. K., TYLER S. A., BARTON A. D., 1965. Dynamics of normal growth. *Growth.*, **29**, 233-248.
- LUCIEN M., PARISOT J., RICHARD R., 1927. *Traité d'endocrinologie*. Les parathyroïdes et le thymus. 613 pp. Douin, Paris.
- LUNDIN P. M., 1958. Anterior pituitary gland and lymphoid tissue growth. *Acta endocr. Copenh.*, **28**, suppl. 40, 80 pp.
- METCALF D., 1964. In: DEFENDI V., METCALF D. *The thymus*. 53. Wistar institut press. Philadelphie.
- ODINET M. J., 1934. *Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus*. Thèse Dr Méd. Paris.
- PEPPER F. J., 1961. The effect of age, pregnancy and lactation on the thymus gland and lymph nodes of the mouse. *J. endocr.*, **22**, 335-348.
- PIERPAOLI W., SORKIN E., 1967. Relationship between thymus and hypophysis. *Nature*, **215**, 834-837.
- PIERPAOLI W., SORKIN E., 1969. Effect of growth hormone and anti growth hormone serum on the lymphatic tissue and the immune response. *Antibiotica. Chemother.*, **15**, 122-134.
- PRUD'HON M., 1967. L'appétit du Lapin alimenté à sec. *Bull. tech. Inf. Ingrs. Servs. agric.*, **219**, 1-16.
- RONCONI, 1910. Comportamento del timo nell' Uomo nelle varie età della vita. *Archs. itak. Biol.*
- SÖDERLUND G., BACKMAN A., 1909. Studien über die Thymus involution. Die Altersveränderungen der Thymusdrüse beim Kaninchen. *Archiv. Mikr. Anat.*, **73**, 699-725.
- SOKOLOFF D., 1910. *Le thymus chez l'homme*. Saint-Petersbourg.
- SENT-GYÖRGYI A., HEGYELI A., McLAUGHIN J. A., 1962. Constituents of the thymus gland and their relation to growth, fertility, muscle and cancer. *Proc. natn. Acad. Sci., U. S. A.*, **48**, 1439-1442.

- TAKEMOTO H., YOKORO K., FURTH J., COHEN A. I., 1962. Adrenotropic activity of mammo-somatotropic tumors in rats and mice. *Cancer Res.*, **22**, 917-924.
- TOMASSONE R., 1967. *Programme de régression progressive multiple* (Fortran). Station de Biométrie de Nancy.
- TRAININ N., BEJERANO A., STRAHILEVIC H. M., GOLDRING D., SMALL M., 1966. A thymic factor preventing wasting and influencing lymphopoiesis in mice. *Isr. J. Med. Sc.*, **2**, 549-559.
- VÉZINHET A., 1969. Effets de l'hypophysectomie et d'un traitement chronique à l'hormone somatotrope sur l'évolution pondérale du thymus de l'Agneau. *C. r. Soc. Biol.*, sous presse.
- WHITEHOUSE R. H., GROVE A. J., 1962. *The dissection of the rabbit*. 183 pp. 5^e éd. Univ. Tutorial Press Londres.
- WORMS G., KLOTZ H. P., 1935. *Le thymus*. 152 pp. Masson. Paris.
-