

# Le problème de la cancérisation par le goudron et les substances cancérigènes chez les Tritons

Autor(en): **Neukomm, S.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mémoires de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **8 (1944-1946)**

Heft 3

PDF erstellt am: **28.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-287470>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Le problème de la cancérisation par le goudron et les substances cancérigènes chez les Tritons

PAR

S. NEUKOMM

(Présenté à la séance du 5 juillet 1944.)

### I. INTRODUCTION

#### 1. — Propriétés particulières des différentes parties de l'organisme du Triton.

Amphibien urodèle, le Triton est ce petit animal dont l'étrange pouvoir de régénération avait déjà attiré l'attention de SPALLANZANI (1768, 55). Depuis cette époque, il n'a cessé d'être un matériel de choix dans l'étude des problèmes de la mécanique embryonnaire et en particulier de la régénération (ABELOOS 1932, 1).

Les innombrables travaux ayant trait à la régénération peuvent être séparés en deux groupes, l'un se rapportant aux processus histogénétiques du phénomène, l'autre à la morphogenèse proprement dite et aux potentialités du blastème<sup>1</sup>. C'est dans ce dernier groupe que l'on trouve l'exposé des recherches qui permirent de dégager la notion des territoires de régénération. Grâce à la méthode des transplantations de blastèmes, on établit peu à peu le fait suivant : c'est que les tissus anciens sont toujours capables, lorsqu'ils sont greffés avec le régénérat, d'orienter l'évolution de celui-ci dans un sens déterminé. Transplanté avec sa base, le régénérat évolue comme s'il était resté

<sup>1</sup> *Nomenclature* : L'amputation d'un membre, chez le Triton, déclenche la régénération de l'organe. Cet organe néoformé est appelé *régénérat*. On entend par *blastème* ou *bourgeon de régénération*, la petite masse de tissus qui obture, dans les premières phases du processus régénératif, la plaie faite par l'amputation. Les tissus, aux dépens desquels se reformera le membre sont appelés *tissus anciens* ; ils constituent la *base* du blastème ou du régénérat (fig. 1), le terme « régénérat » étant donc de préférence utilisé pour désigner des blastèmes âgés de plus de 20 jours.



en place. La base transmet au régénérat le type de différenciation spécifique du territoire. Elle commande la désignation de l'organe. A ce propos, GUYÉNOT et ses collaborateurs (1926-1929, 27) ont démontré que l'organisme est une mosaïque de territoires spécifiques, ayant des potentialités morphogènes dissemblables. Chez les Amphibiens, ce sont les *territoires de régénération* (territoires patte antérieure, patte postérieure, queue, cloaque, crête, museau) (Fig. 2). Le caractère fonda-

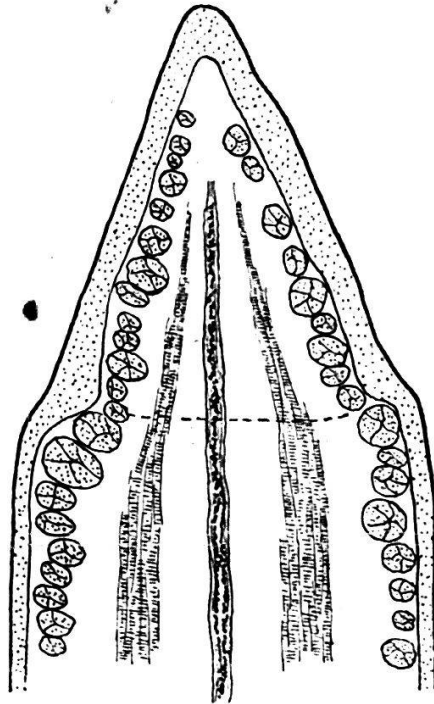


FIG. 1. — Régénérat de 40 jours.  
Epiderme ; glandes ; muscles ; système nerveux.

mental d'un territoire de régénération est la spécificité de ses potentialités morphogénétiques vis-à-vis des autres territoires. Tout organe qui se développe à partir d'un territoire patte antérieure est toujours une patte antérieure.

Ces différents territoires sont parfois contigus, mais souvent aussi séparés par des *territoires neutres*, privés de potentialités morphogénétiques, ne réagissant ni à l'activation par le système nerveux (LOCATELLI 1924, 34 ; GUYÉNOT et SCHOTTÉ 1926, 27 ; BOVET 1930, 8), ni à l'activation traumatique.

Il était donc intéressant d'examiner le comportement de ces divers territoires soumis à l'action cancérigène du goudron.

## 2. — Historique du Cancer chez les Amphibiens.

Les observations de tumeurs spontanées chez les Amphibiens sont rares. On a signalé des adénomes multiples de la peau de la Grenouille (EBERTH, 1868, 24), un carcinome infiltrant les tissus sous-cutanés et les muscles chez la Grenouille (MURRAY 1908, 41), une tumeur de l'ovaire, probablement bénigne (PLEHN 1911, 47), un mélanosarcome chez un Axolotl (TEUTSCHLANDER 1920, 58), un fibrome de la patte antérieure d'une Salamandre géante japonaise (SCHWARZ 1923, 53), un cas d'épithélioma cutané chez la Grenouille verte, de malignité douteuse (MASSON et SCHWARZ 1923, 36).

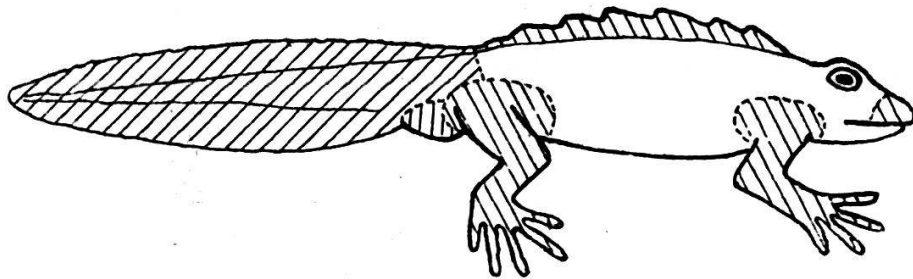


FIG. 2. — Territoires de régénération : surface hachurée.  
Territoire neutre : surface blanche.

VOLTERRA décrit un sarcome à cellules fusiformes dans la patte d'un Anoure exotique — *Ceratophrys ornata* — avec métastases hépatiques multiples (1928, 59). Les productions épithéliales de la peau du *Discoglossus Pictus* OTTH. observées par MONTPELLIER et DIEUZEIDE (1931, 40), ne sont pas sûrement cancéreuses, mais peut-être parasitaires. CHAMPY et Mlle CHAMPY (1935, 12) croient pouvoir attribuer à un ultra-virus l'épithélioma transmissible de la peau du Triton alpestre. Ce résumé des principales observations de tumeurs spontanées chez les Amphibiens ne permet de tirer aucune conclusion importante sur la pathogénie et la biologie des cancers dans cette classe d'animaux en raison de leur rareté et de la difficulté qu'il y a d'apprécier le degré de leur malignité. Aussi a-t-on tenté, dès la parution des importants travaux de YAMAGIWA et ITCHIKAWA (1912-1918, 62), sur la production expérimentale de cancers chez le Lapin et la Souris au moyen du goudron, de répéter ces expériences sur les Amphibiens.

Les premiers essais systématiques dans ce but semblent avoir été tentés par STEFKO (1924, 56). Cet auteur badigeonne au goudron la peau de Grenouilles (*Rana temporaria*) et de Crapauds (*Bufo viridis*) et constate des phénomènes d'intoxication apparaissant plus ou moins rapidement suivant l'importance de la surface recouverte et le rythme des badigeonnages.

« A l'autopsie, on trouve toujours une dégénérescence graisseuse du myocarde, du foie et parfois des reins. Aux endroits badigeonnés, on observe une néoformation de la couche basale des glandes muqueuses et une infiltration, après rupture de la membrane basale, des tissus sous-cutanés par des cellules rondes. La réaction du stroma est marquée par une dilatation des vaisseaux. On aurait donc un basaliome adénoïde de Krompecher » (STEFKO, 56).

CHAMPY et VASILIU (1923, 13) n'obtiennent aucune formation de caractère néoplasique chez *Molge cristatus* ; les badigeonnages chez cet animal provoquent des ulcérations cutanées et une rapide cachexie.

Les mêmes essais, repris par MARTELLA (1935, 35) puis par nous-même (1937), chez le Triton crêté, n'eurent pas plus de succès. Nous procédions de la manière suivante :

Des Tritons étaient badigeonnés tous les 2 jours avec du goudron liquide provenant du centre anti-cancéreux romand. Ce goudron avait déjà été essayé pour la production de tumeurs et s'était montré actif. Au bout d'une quinzaine de jours, donc après 8 à 10 badigeonnages, il apparut à l'endroit traité des ulcérations qui ne montrèrent, par la suite, aucune exubérance particulière.

Devant ce résultat nous reprîmes ces expériences en appliquant cette fois le goudron sur des blastèmes de régénération de membres, pensant obtenir ici une activation de la croissance ; mais, comme dans la première série d'expériences, le résultat fut négatif et au lieu d'une tumeur, nous avons obtenu un moignon plus ou moins décharné qui ressemblait à un membre brûlé.

Nous avons presque abandonné l'espoir d'utiliser le goudron dans le but sus-mentionné lorsqu'au printemps 1940, nous apprîmes les expériences faites en Italie par G. KOCH et les deux frères SCHREIBER (1938, 31). Ces auteurs injectaient sous la peau du dos des Tritons des solutions très diluées de goudron et de benzopyrène dans de l'huile d'olive pure.

Au bout de 6 à 8 jours déjà, il apparut des ulcérations au point d'injection et les coupes histologiques montrèrent la formation de néoplasies épithéliales, que KOCH et SCHREIBER

interprétèrent comme des tumeurs cancéreuses. Il semble, a priori, que cette interprétation soit correcte, puisque ces trois expérimentateurs croient avoir démontré l'existence de métastases dans le cœur et dans le poumon.

Le récent isolement des principes cancérigènes du goudron par KENNAWAY et ses collaborateurs : COOK, HASLEWOOD, HEWETT, HIEGER, MAYNEORD (1930-1941, 14), avait d'autre part mis à la disposition des chercheurs une série de substances pures, dont le benzopyrène déjà utilisé par KOCH et les SCHREIBER.

DURAN-REYNALS (1939, 20) injecte à 261 Grenouilles et à 18 petits Lézards des quantités variables de dibenzanthracène, de benzopyrène et de méthylcholanthrène et ne constate le développement d'aucune tumeur à l'endroit de l'injection. D'autre part, chez des Grenouilles — *Rana pipiens* — porteuses d'adénocarcinome du rein, il ne trouve aucune accélération de la vitesse de croissance de ces tumeurs. Les modifications histologiques observées furent toutes du type nécrotique. Il semble que ces résultats doivent être rapportés à la trop forte concentration des produits injectés, le pouvoir toxique ayant annihilé le pouvoir cancérigène.

BRIGGS (1940, 9) essaie de provoquer l'apparition de tumeurs dans le tissu conjonctif sous-cutané de têtards de *Rana pipiens*. Sur 154 animaux traités par le méthylcholanthrène, 12 seulement gardent le produit et 3 de ces derniers présentèrent des tumeurs sous-cutanées au voisinage du point d'injection. Une seule tumeur, cependant, montre des signes évidents de malignité avec envahissement de la musculature et du poumon.

En résumé, les expériences faites par les divers auteurs cités ci-dessus montrent la possibilité de provoquer chez les Amphibiens des cancers expérimentaux comparables aux cancers provoqués par la même méthode chez les Mammifères. Il ressort d'autre part de ces recherches que le goudron ou les corps cancérigènes purs ne manifestent leur pouvoir que s'ils sont utilisés à des concentrations très faibles. Aussi était-il intéressant de confirmer tout d'abord les résultats de KOCH et des SCHREIBER. C'est à quoi furent consacrées nos recherches préliminaires. Il est nécessaire, toutefois, de remarquer que les expériences sus-citées furent faites dans un territoire neutre, c'est-à-dire un territoire privé du pouvoir de régénération et dans lequel un traumatisme important est suivi d'une cicatrisation banale. Par la suite nous avons alors examiné le comportement des territoires de régénération sous l'influence du goudron.

## II. EXPERIENCES

### A. Action du goudron sur des territoires neutres.

#### 1<sup>re</sup> SÉRIE D'EXPERIENCES.

*Expériences préliminaires* : Les animaux traités sont au nombre de 5, tous femelles. J'emploie, comme le préconisent KOCH et les SCHREIBER, une solution de goudron dans l'huile d'olive pure à 0,25 %.

Le 14 février 1940, chaque Triton reçoit sous la peau de la région dorsale, légèrement en dehors de la ligne de pigment jaune crânio-caudale, une injection de 0,15 à 0,2 cc. de la solution goudronneuse. Dans la plupart des cas, tout le matériel injecté ne reste pas en place, et l'on voit sourdre au point d'injection une bulle huileuse au reflet verdâtre. Ces injections seront répétées 4 fois à 2 jours d'intervalle. 7 jours après la 1<sup>re</sup> inoculation, tous les animaux présentent, sur le dos ou sur les flancs, de petits nodules qui répondent sans doute à des collections d'huile injectée. Ce sont ces petites excroissances qui, dès à présent et dans les jours qui suivront, serviront de matériel histologique.

Après prélèvement de la peau dans ces zones, je place un ou deux points de suture pour hâter la cicatrisation des plaies et éviter l'infection. Contrairement à ce qui se passe habituellement pour les plaies banales des téguments, la cicatrisation est lente. Au bout d'une dizaine de jours, les blessures sont encore rougeâtres, ulcéreuses ; les points de suture ont sauté. Pour la seconde fois, je prélève la zone où ont été faites les injections et où se trouvent les plaies consécutives au premier prélèvement.

#### *Résultats histologiques.*

*Tumeur de 7 jours (3 injections)*. — Les coupes montrent déjà un gros épaissement de l'épiderme. Normalement, ce dernier est formé de 3 à 4 couches de cellules assises sur une membrane basale très nette. Immédiatement sous cette membrane se trouvent les chromatophores. Or, dans la région qui subit l'influence du goudron, nous trouvons un épithélium de 6 à 10 couches de cellules. En quelques points qui paraissent correspondre aux lieux d'injection, la basale a disparu. Une



masse de cellules pénètre dans le derme. A ce niveau encore, les pigments sont en voie de disparition. On constate la présence d'une zone de nécrose avec de grands espaces vacuolaires, un amas de noyaux pycnotiques et hyperchromatiques, quelques débris pigmentaires et quelques globules rouges (Fig. 3).

Il faut noter qu'au sein de la néoplasie, les noyaux, de même que les cellules, paraissent normaux. Les cinèses sont relativement rares.

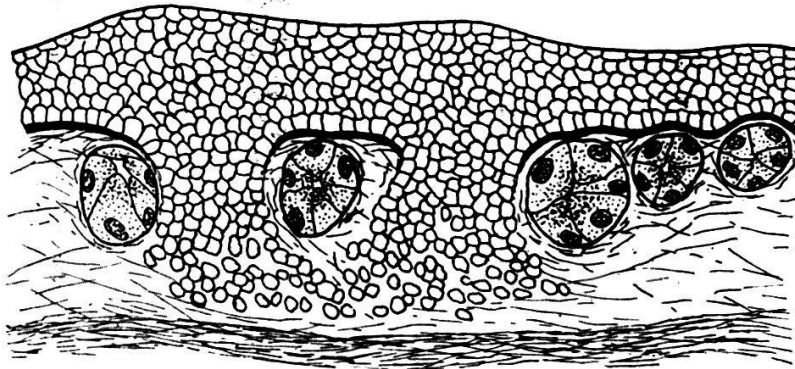


FIG. 3. — Néoplasie épithéliale dans un territoire neutre. Effraction de la basale et invasion du derme (7<sup>e</sup> jour).

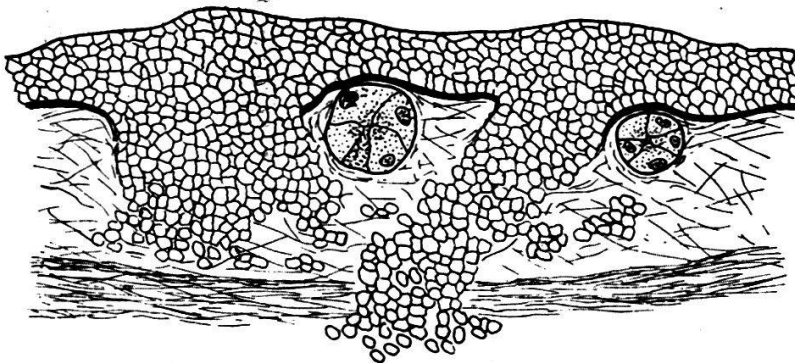


FIG. 4. — Néoplasie épithéliale de 12 jours. Rupture du fascia superficiel et début de l'infiltration des muscles.

*Tumeurs de 12 jours (4 injections).* — On assiste ici à un important envahissement du tissu conjonctif sous-cutané par l'épithélium néoplasique. Les grosses glandes, enfouies dans ce tissu, subissent aussi l'infestation par les cellules épithéliales. Plus profondément encore, le fascia superficiel et les aponévroses musculaires sont déjà traversés. Toutefois, à ce moment, cette effraction des tissus collagènes denses est encore discrète. Une grande quantité de vacuoles sont disséminées

dans la région en évolution. Elles traduisent les localisations de l'huile injectée (Fig. 4).

Nous attirons une fois de plus l'attention sur l'apparence normale du tissu épithélial néoplasique. Rien, en effet, ne saurait nous laisser supposer que la tumeur, dans ces conditions, lutte contre un milieu défavorable à son accroissement.

*Tumeur de 15 jours (4 injections).* — On retrouve ici tous les caractères histologiques déjà décrits pour une tumeur de 12 jours.

Nous n'avons pas continué l'étude de l'évolution des tumeurs produites au delà de 15 jours. Par contre il est intéressant de voir comment évoluent les plaies consécutives au prélèvement des tumeurs. Nous rappelons que ces plaies, 10 à 12 jours après qu'elles furent faites, ne présentaient aucune tendance à se fermer.

Histologiquement la surface de la blessure a été recouverte par les cellules épithéliales. Mais, contrairement à ce qui devait se passer, ces dernières continuent à pénétrer dans l'intérieur des tissus sous-jacents. Partout où l'huile goudronneuse a pu diffuser, au centre comme à la périphérie et même au delà de la zone de cicatrisation, l'épithélium est considérablement épaissi. En maints endroits éloignés de la plaie proprement dite, on assiste à l'effraction des lames collagènes du fascia superficiel par les cellules tumorales. On voit une infiltration dans tous les interstices conjonctifs séparant les faisceaux musculaires.

Il y a eu une hémorragie sous l'épiderme cicatriciel, mais au lieu d'une organisation du caillot, telle qu'on peut l'observer *mutatis mutandis* dans la régénération (voir plus loin page 155), ce dernier est utilisé par les cellules néoplasiques dans leur cheminement vers l'intérieur des tissus.

Dans une autre de ces cicatrices ulcéreuses, en évolution depuis 12 jours, on retrouve tous les caractères décrits ci-dessus. C'est ainsi qu'aux commissures de la plaie, on voit, encore et toujours, l'épithélium néoplasique s'insinuer entre les masses musculaires après avoir traversé toutes les barrières conjonctives. Encore et toujours, le tissu activé ne semble pas présenter une diminution quelconque de sa vitalité. Au contraire, l'exubérance de son extension montre qu'il est bien à son aise dans les endroits infestés.

*Résumé.* — L'injection d'une solution d'huile goudronneuse est rapidement suivie d'une infiltration épithéliale, s'acheminant

dans la profondeur des tissus, jusqu'aux muscles. Toutes les barrières conjonctives du derme et les gaines des muscles sont impuissantes à arrêter cette invasion. Les cellules épithéliales semblent avoir acquis la faculté de digérer les tissus sous-jacents.

## 2<sup>e</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

(Evolution des néoplasies dans le temps)

Au cours de ces expériences, nous examinons systématiquement le comportement des néoplasies dans le temps et dans l'espace. Les fragments histologiques sont prélevés le 10<sup>e</sup>, le 20<sup>e</sup>, 26<sup>e</sup>, 40<sup>e</sup>, 43<sup>e</sup> et 53<sup>e</sup> jour après la dernière injection de goudron ou d'huile d'olive pure.

### *Résultats histologiques.*

#### *A. Injections d'huile d'olive pure.*

Les animaux reçurent 2 injections, à 2 jours d'intervalle. 10 jours plus tard, on constate, dans la majorité des cas, de petites nodosités disséminées dans la peau des flancs, qui par ailleurs est normale. A l'examen microscopique, ces nodosités se révèlent comme correspondant chacune à une gouttelette huileuse enkystée, et il n'est rien, dans les coupes, qui suggère l'idée d'une action particulière de l'huile sur les tissus avoisinant le point d'injection ou de localisation de l'huile. Il y a simplement une légère réaction conjonctive autour des gouttes huileuses.

#### *B. Injection de goudron dilué.*

Comme pour les expériences précédentes, nous avons fait 2 injections, à 2 jours d'intervalle, d'une solution de goudron dans l'huile d'olive pure à 0,5 %. Les résultats histologiques sont les suivants :

*Tumeur de 10 jours :* Tout le tissu conjonctif sous-cutané est envahi par les cellules épithéliales. Les chromatophores, situés sous la membrane basale, ont disparu. L'épiderme s'étend jusqu'aux muscles, après avoir traversé toutes les lames conjonctives et les aponévroses superficielles des muscles.

*Tumeur de 20 jours :* Le tableau histologique, toujours le même, est celui de l'infiltration des tissus profonds par les éléments épithéliaux néoplasiques. Extérieurement, la peau est ulcérée. A ce stade, la dissémination des cellules épithéliales est plus grande qu'au stade précédent.



*Tumeur de 26 jours* : Nous sommes très surpris de ne plus trouver l'infiltration habituelle. Nous avons sous les yeux des coupes qui rappellent exactement le tissu normal injecté d'huile d'olive pure.

*Tumeur de 43 jours* : Ici, l'infiltration est encore visible. Cependant, elle a régressé : ce ne sont plus les larges zones ulcérées et infestées de tumeurs de 20 jours. L'épiderme paraît papillomateux : il y a de multiples petites excroissances conjunctivo-épithéliales dans les régions d'expérimentation.

*Tumeurs de 43 et de 53 jours* : L'aspect histologique des tissus est absolument normal.

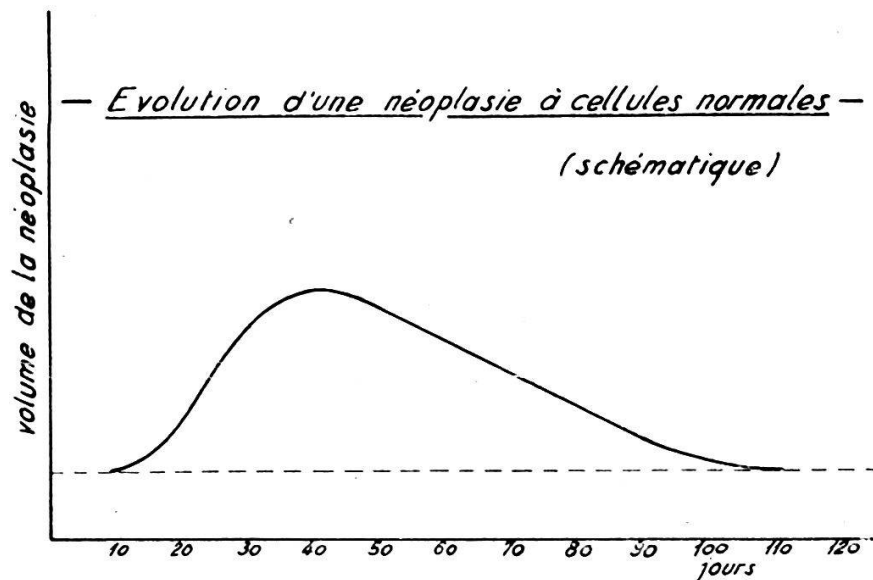


FIG. 5.

*Résumé* : L'huile d'olive pure ne provoque pas, dans l'épithélium, de réaction proliférative visible, contrairement à ce que l'on observe avec le goudron. Les néoplasies ainsi formées évoluent rapidement. On retrouve toujours le même tableau histologique : pénétration dans les tissus dermiques des éléments épithéliaux, malgré les obstacles conjonctifs ; épithélium très épaissi dans la zone injectée. Au cours de son évolution, la néoplasie épithéliale passe par deux phases : une phase d'accroissement, de prolifération et d'infiltration intenses et une phase de régression, à la suite de laquelle les tissus reprennent leur aspect normal. On pourrait traduire le phénomène par une courbe « en clocher » (Fig. 5). S'agit-il donc, à proprement parler, d'une tumeur cancéreuse ? Ce serait plutôt une hyperplasie temporaire. On dirait que les cellules n'ont pas

été sollicitées assez longtemps par le goudron pour acquérir le caractère cancéreux. Nous verrons par la suite que cette interprétation ne semble pas être contraire à la réalité, et qu'un traumatisme surajouté à l'action du goudron déclenche un processus cancéreux de caractère absolument malin (type carcinome basocellulaire).

### 3<sup>e</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

(Action comparée du goudron et des corps cancérigènes purs à diverses concentrations)

En collaboration avec le Dr J. Regamey, nous avons repris les précédentes expériences sur une plus vaste échelle. Nous nous sommes attachés à préciser l'importance de la concentration des solutions cancérigènes et à comparer l'action du goudron, substance complexe, à celle de corps purs tels que le benzopyrène et le méthylcholanthrène (de la Maison Hoffmann-La Roche). L'expérience fut faite avec les solutions suivantes :

solution de goudron dans l'huile d'olive	0,5 ‰
»                   »                   »                   »	1,0 ‰
»                   »                   »                   »	5,0 ‰
»                   benzopyrène                   »                   »	0,5 ‰
»                   méthylcholanthrène                   »                   »	0,5 ‰

Chaque solution fut injectée à 14 Tritons : 8 femelles et 4 mâles *M. cristatus* et 2 *M. alpestris* de sexe quelconque.

#### 1. Goudron 0,5 ‰, 1 ‰ et 5 ‰.

Les animaux reçurent 8 injections, c'est-à-dire environ 2 cc. de la solution huileuse, réparties sur 41 jours. Les injections sont faites dans la peau au milieu du dos. A cet endroit apparaissent dès le 10<sup>e</sup> jour des tuméfactions plus ou moins marquées. Par la suite, la peau traitée s'ulcère, et ces lésions à bords noirs paraissent bientôt avoir été faites à l'emporte-pièce. Dans les grands ulcères, la musculature est mise à nu. Presque toujours, ces lésions sont couvertes d'un enduit blanchâtre formé de végétations microscopiques. Le temps d'apparition des ulcères est sensiblement le même pour les trois groupes d'animaux injectés avec le goudron.

En ce qui concerne l'histologie de la cancérisation par les substances cancérigènes, disons tout de suite qu'il s'agit là d'une étude fastidieuse, car dès le 30<sup>e</sup> jour et aussi longtemps que l'on poursuivra l'examen des tissus soumis à

l'influence de ces corps, on observera les mêmes aspects. Tout d'abord, remarquons que seul l'épithélium de la peau semble réagir aux agents cancérigènes. On ne remarque aucune réaction histologique particulière dans le derme. Il n'y a pas de

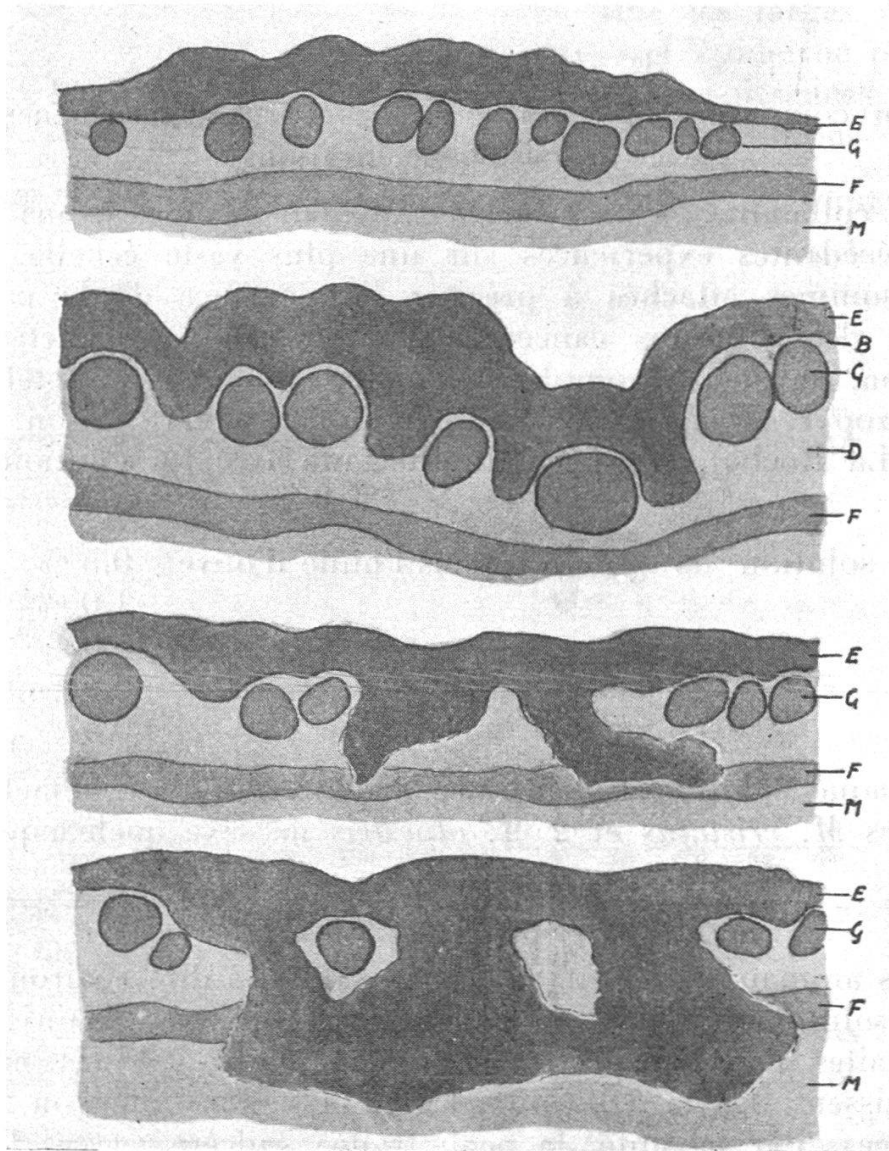


FIG. 6. — Evolution des néoplasies épithéliales du goudron chez les Tritons (4 stades). E = épithélium ; B = membrane basale ; G = glandes ; F = fascia superficiel ; M = muscles ; D = derme.

néoformation de vaisseaux qui sont toujours très rares dans ce tissu chez les Tritons. Nous retrouvons donc la même évolution du processus néoplasique précédemment décrit, processus que nous pouvons décomposer en quatre stades successifs (Fig. 6).

- Stade 1* : épaissement considérable de la peau (E) durant les 6 à 8 premiers jours.
- Stade 2* : infiltration épithéliale interglandulaire (G) qui va du 8<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour environ. La basale (B) est très souvent encore visible à ce stade.
- Stade 3* : infiltration diffuse du tissu cellulaire sous-cutané (D) et effraction du fascia superficiel (F) entre le 15<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour.
- Stade 4* : effraction de toutes les barrières conjonctives et infiltrations des muscles (M) dès le 25<sup>e</sup> jour environ. Dès ce moment, et parfois plus tôt, des ulcérations peuvent se produire par nécrose survenant au sein de la masse épithéliale néoplasique.

## 2. Benzopyrène 0,5 % et méthylcholanthrène 0,5 %.

Fait remarquable, ces substances ne donnent pas d'ulcérations de la peau comme le goudron, du moins jusqu'au 40<sup>e</sup> jour après le début des injections. Les deux groupes d'animaux reçurent 5 injections en 41 jours. Les ulcérations apparurent fort tard, entre le 90<sup>e</sup> et le 100<sup>e</sup> jour après le début des injections. Ceci mis à part, il n'a pas été possible de mettre en évidence un comportement histologique particulier des tissus permettant de caractériser d'une façon ou d'une autre l'action de chacun de ces corps.

En somme, le tableau histologique créé par l'injection du goudron ou des corps cancérigènes purs est toujours le même sur les territoires neutres. Il est tel que nous l'avions vu au cours de nos deux premières séries d'expériences. La seule action différentielle vraiment intéressante porte sur le moment d'apparition des ulcérations cutanées dans les divers lots. Elle est donnée dans le tableau ci-dessous :

Goudron	0,5 %	—	ulcérations	au	40 <sup>e</sup>	jour
»	1,0 %	—	»	»	30 <sup>e</sup>	»
»	5,0 %	—	»	»	30 <sup>e</sup>	»
Benzopyrène	0,5 %	—	»	»	105 <sup>e</sup>	»
Méthylcholanthrène	0,5 %	—	»	»	90 <sup>e</sup>	»

D'autre part, la mortalité a été plus grande et plus rapide dans les deux groupes considérés, ainsi qu'en témoignent les courbes de la fig. 7. Pour l'organisme du Triton, le goudron est

donc plus toxique. Il semble que ce soit la toxicité du goudron qui a entraîné la plus grande rapidité d'apparition des ulcérations chez les animaux traités par cette substance. Nous reviendrons par la suite sur cette question. Il reste à citer, en conclusion de ce travail, un fait extrêmement intéressant. Les injections de benzopyrène et de méthylcholanthrène, qui avaient

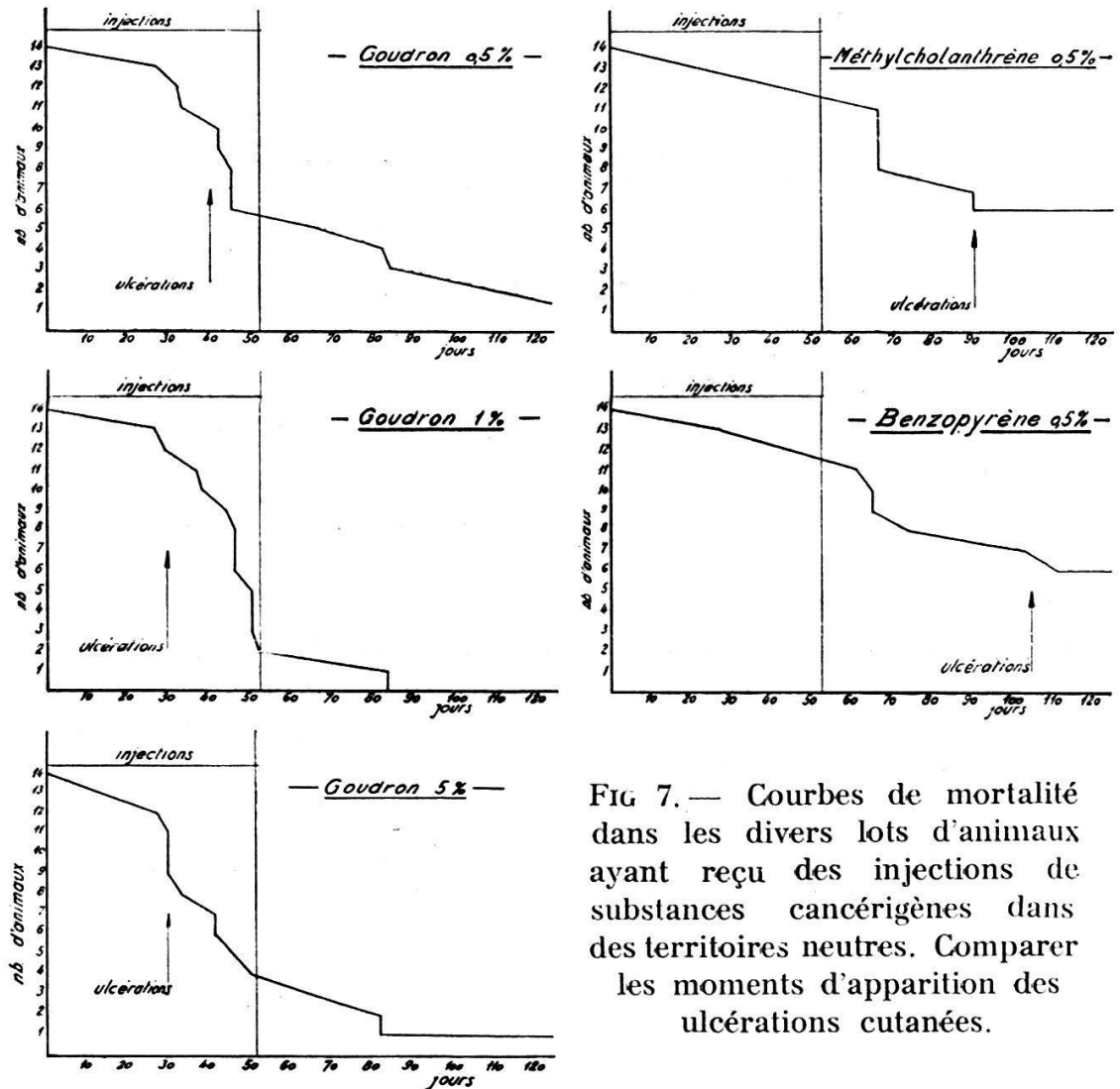


FIG 7. — Courbes de mortalité dans les divers lots d'animaux ayant reçu des injections de substances cancérogènes dans des territoires neutres. Comparer les moments d'apparition des ulcérations cutanées.

été faites sous la peau de la région dorsale des Tritons, avaient entraîné la disparition de la crête dorsale chez les mâles et de la ligne jaune chez les femelles. A leur place, de larges ulcérations étaient apparues qui se sont peu à peu comblées de cellules épithéliales neuves. Alors que nous étions en droit d'attendre soit une reformation de la crête dorsale chez les mâles, soit la réapparition de la ligne jaune sur une cicatrice plane chez les femelles, nous avons vu se constituer tardivement (après 120 jours), chez 5 animaux femelles, une petite crête



du type neutre et chez un animal mâle une ligne pigmentée jaune du type femelle (Fig. 8). On sait que la crête dorsale et la ligne jaune sont des caractères sexuels secondaires dont la manifestation est sous la dépendance des hormones sexuelles ; la castration, chez des individus jeunes, provoque l'apparition, aussi bien chez les femelles que chez les mâles, d'une petite crête du type neutre (J. de BEAUMONT 1929, 4). Rappelons encore la parenté chimique existant entre les substances cancérigènes utilisées et les hormones sexuelles. Il n'était donc pas sans intérêt de signaler ces faits.

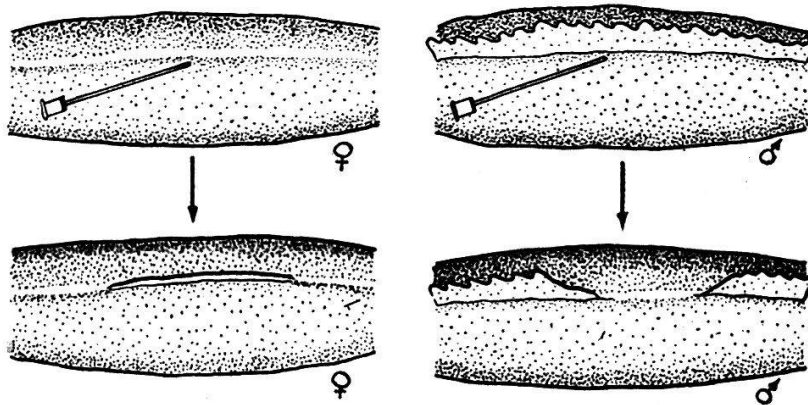


FIG. 8. — Inversion d'un caractère sexuel secondaire après injection de corps cancérigènes.

Nos connaissances sur le comportement biologique des néoplasies épithéliales vont maintenant nous permettre d'aborder plus directement le problème de l'action du goudron sur les territoires de régénération, territoires dont nous avons donné les caractéristiques au début de ce travail.

## B. Action du goudron sur les territoires de régénération.

### 1<sup>re</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES. (Etablissement du blastème)

Les données précises concernant l'établissement du blastème sont relativement peu nombreuses. ABELOOS (1932, 1) consacre un très court paragraphe à la cicatrisation. Pour lui, l'obturation de la plaie est due à une forte contraction de la région lésée, à un coagulum sanguin, à un étalement de la couche épidermique sur la surface de section. Ce dernier processus, remarquable par sa rapidité, se produirait par une sorte de glissement des cellules épithéliales.

Il nous a paru indispensable de reprendre l'étude systé-

matique de l'édification du blastème. Nous avons opéré 60 Tritons, lesquels ont été amputés de l'extrémité de leur queue sur une longueur de 1 à 1,5 cm. Puis après 3 heures, 6 heures, 1 jour, 2 jours, 4 jours... et enfin de 2 en 2 jours, nous avons sectionné la zone d'amputation avec sa base. Fixées au Helly pendant 24 heures, ces différentes pièces furent ensuite débitées en coupes frontales de 5/1000 de mm., puis colorées au Giemsa et montées à l'huile de cèdre. A titre de contrôle, nous avons traité un certain nombre de coupes par l'hématoxyline ferrique-van Gieson.

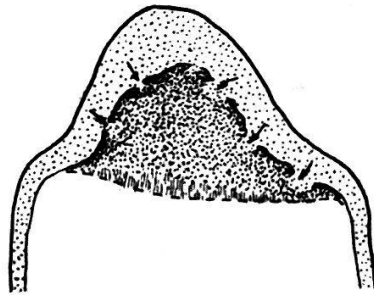


FIG. 9. — Blastème de 3 heures. Début de la digestion du caillot sanguin par l'épithélium.

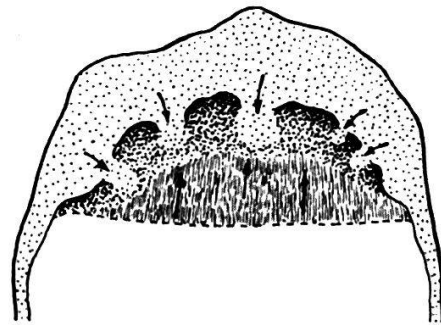


FIG. 10. — Blastème de 8 jours. Digestion du caillot et prolifération du tissu conjonctif.

*Après 3 heures* : La surface d'amputation est déjà recouverte par l'épiderme ; il y a là un processus de cicatrisation extrêmement rapide. Simultanément, il s'est formé un caillot sanguin qui obture les vaisseaux et intéresse toute la partie blessée. Il est remarquable de constater que c'est sur ce caillot que croît l'épithélium et que, par conséquent, la surface d'amputation possède une protection double (Fig. 9). Dans le caillot, on note d'emblée la présence de nombreux globules blancs, des lymphocytes principalement.

*Après 6 heures* : L'aspect des coupes est encore sensiblement le même que précédemment. On voit une sorte d'infiltration du caillot par l'épithélium, les coupes montrant de nombreux cordons épithéliaux à l'intérieur du caillot. Ce dernier renferme des leucocytes abondants (lymphocytes et polynucléaires) et beaucoup d'hématies, la distribution de ces éléments n'offrant rien de bien caractéristique. Conséquences invariables de toute blessure, des signes de dégénérescence apparaissent alors. Auparavant déjà, trois heures après l'intervention, ils s'étaient manifestés de façon discrète. Dès maintenant, ils ne peuvent plus

passer inaperçus et, dans les heures qui suivront, ils éclateront dans toute leur ampleur.

*Après 1 jour :* La dégénérescence est active. Des segments de muscle, intéressés par la blessure, perdent leur aspect histologique normal, et apparaissent alors comme des masses irrégulières très fortement colorables (Planche I). Les leucocytes, et parmi eux de nombreux polynucléaires infiltrent toute la zone basale de la surface d'amputation.

L'épithélium néoformé montre plusieurs figures de mitoses. Dans la région où le système nerveux et la colonne vertébrale affleurent à la surface de section, ce même épithélium est très mince. A partir de ce point central, il s'épaissit régulièrement. Nous sommes enclin à admettre que l'axe rigide que représente le rachis tronqué constitue une surface sur laquelle l'épiderme nouveau vient s'appuyer, sans que le liquide sanguin puisse s'accumuler entre ces deux formations. Par contre, en dehors de la colonne vertébrale, les parties molles subissent une certaine rétraction et un volumineux caillot peut dès lors se former entre ces parties et l'épiderme de régénération.

*Après 3 jours :* La dégénérescence s'atténue. Dans le territoire en évolution, on trouve encore beaucoup de leucocytes, des débris cellulaires de toutes sortes, des noyaux isolés et pycnotiques provenant vraisemblablement des faisceaux musculaires et des diverses autres cellules dégénérées. Le caillot est déjà profondément transformé ; il renferme des hématies en moins grand nombre. Il est envahi presque complètement par la prolifération épithéliale. Il n'y a plus de limites nettes entre l'épithélium et les tissus sous-jacents.

*Après 7 jours.* — Les symptômes de dégénérescence s'atténuent fortement dans la couche basale. Cependant, celle-ci renferme encore quelques petits amas d'hématies extravasées, de nombreux leucocytes et quelques reliques mal caractérisées des tissus anciens traumatisés par l'intervention. Entre l'épithélium ancien et l'épithélium nouveau, nous avons à faire à un territoire annulaire où de nombreuses mitoses se rencontrent. En ce qui concerne plus spécialement l'épiderme néoformé, nous avons noté qu'il renferme dans son épaisseur devenue considérable une certaine quantité d'hématies.

*Après 10 jours :* L'épithélium atteint son maximum d'épaisseur. Il forme un gros bourgeon à l'extrémité de la queue ; histologiquement, il présente une zone moyenne contrastant par sa texture lâche avec la surface formée d'éléments plus serrés. Dans cette couche moyenne, les cellules ont l'aspect nettement fibroblastique des cellules conjonctives cultivées in



vitro. D'autre part, la face interne de l'épiderme, dépourvue de basale nette, est constituée par des cellules épithéliales, dessinant des saillants poussant vers l'intérieur, cellules dont le grand axe est généralement dirigé vers le centre du blastème et qui, par les pseudopodes qu'elles émettent, semblent « prendre racine » dans le territoire de la base que nous avons vu tout d'abord être le siège des phénomènes dégénératifs. Les mitoses ne sont pas rares. Quant au secteur situé au-dessous de l'épithélium, il nous montre une trame mésenchymateuse très lâche, semée de noyaux qui paraissent nus infiltrée encore par de nombreux éosinophiles et autres polynucléaires, par des lymphocytes et des cellules d'aspect épithélial, groupées ou isolées. Tout cela donne une allure caractéristique à ce tissu très complexe (Fig. 10).

En résumé, dans ces coupes pratiquées 10 jours après l'opération, nous voyons déjà que les noyaux ont pris une importance assez grande, par leur nombre d'abord, ensuite par l'effacement progressif des limites cytoplasmiques, qui ne réapparaîtront que plus tard lors de la régénération proprement dite. D'autre part, nous voyons que les leucocytes, et tout particulièrement les éosinophiles ont augmenté en nombre dans le territoire blastématique.

*Après 15 jours :* Les phénomènes amorcés au stade précédent deviennent toujours plus accentués. La pénétration de l'épithélium dans le conjonctif est encore plus marquée. Les cellules basales de l'épithélium ont émigré si profondément dans le mésenchyme, qu'il est difficile de discriminer les deux tissus. Les éosinophiles sont toujours très nombreux. Au niveau des vertèbres, les cellules conjonctives profondes s'alignent et entourent les cartilages, autour desquels elles constituent un manchon, paraissant progresser vers le secteur du blastème. La zone comprise entre l'épithélium néoformé et la base ancienne reçoit donc un double apport cellulaire, soit de matériel épidermique provenant de celui-là et des éléments conjonctifs émigrant de celle-ci.

*Après 17 jours :* La région située immédiatement au-dessous de la surface d'amputation est devenue, grâce à la double colonisation précitée, un véritable blastème dont les éléments vont maintenant proliférer activement et, par leur différenciation, remplacer les organes primitivement lésés. Le blastème est donc surtout caractérisé par la teneur plus grande en noyaux que dans les autres territoires et par la disparition des limites entre l'épithélium et le conjonctif. La Planche II montre que

les noyaux épithéliaux peuvent entrer dans le tissu conjonctif où leur rôle exact devrait être précisé.

On constate deux mouvements cellulaires : 1° un mouvement basipète de l'épithélium qui infiltre le caillot ; 2° un mouvement basifuge, plus tardif, post-dégénératif, des tissus conjonctifs qui vont au-devant de l'épithélium (Fig. 11).

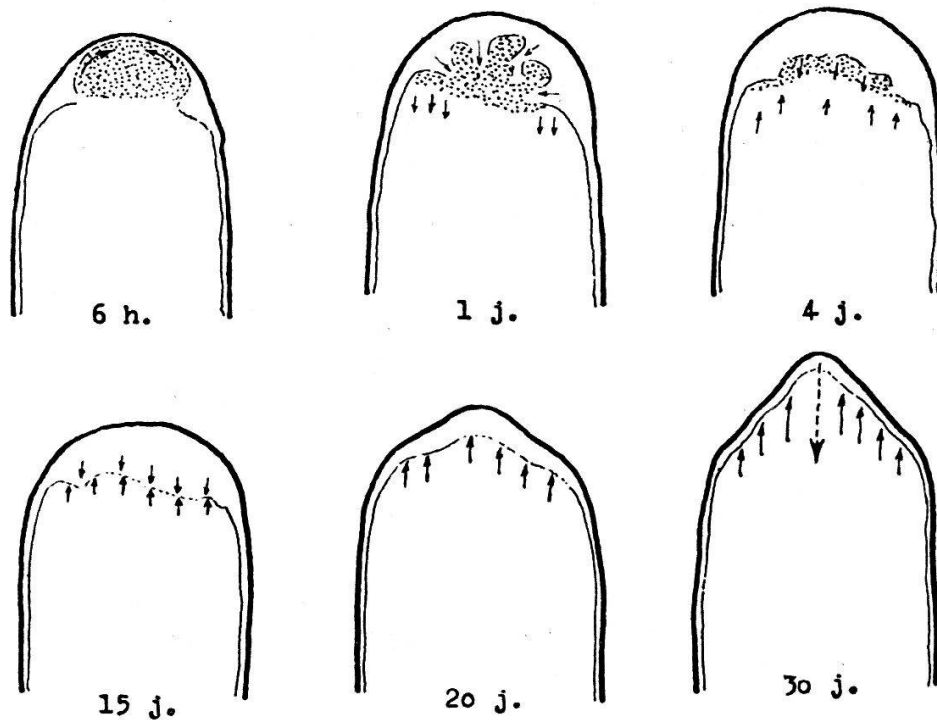


FIG. 11. — Schémas des mouvements tissulaires au début de la régénération. Flèche pointillée : différenciation.

*En résumé*, nous voyons que la première phase des phénomènes conduisant à l'établissement du blastème de régénération consiste en une cicatrisation consécutive à l'amputation. Cette cicatrisation est très rapide et se fait simultanément par deux processus distincts : la formation d'un caillot sanguin et l'étalement, par-dessus ce caillot et les tissus lésés, de la couche épithéliale de l'épiderme. Puis on observe au niveau de la base, évidentes conséquences du traumatisme opératoire, des phénomènes dégénératifs étendus, tandis que dans une partie plus distale du futur blastème, l'infiltration du caillot par l'épiderme se poursuit avec une intensité accrue.

Vers le 10<sup>e</sup> jour (animaux dans l'eau à température de 15 à 18 degrés), le blastème commence à se former : les limites entre les cellules deviennent très indistinctes, semblent même disparaître complètement, pour réapparaître plus tard, et la membrane basale habituellement interposée entre l'épi-

derme et le derme ne peut plus être mise en évidence. Dans les anciens tissus, le sang extravasé est presque totalement résorbé. Beaucoup de leucocytes, particulièrement d'éosinophiles se rencontrent encore, ainsi que des noyaux isolés et très fortement colorables.

Vers les 15<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jour, lorsque le blastème sera formé, l'aspect des coupes devient plus ordonné ; les noyaux sont moins colorables et les limites cellulaires réapparaissent.

Au 17<sup>e</sup> jour, le régénérat et sa base montrent un grand nombre d'éléments cellulaires étroitement juxtaposés et dont l'origine épithéliale ou mésenchymateuse ne peut être établie avec certitude ; nous avons en effet constaté que les cellules épithéliales immigrées perdent leur physionomie histologique habituelle et ressemblent alors beaucoup à des fibroblastes. Le sang du coagulum de cicatrisation a à peu près disparu ; déjà des vaisseaux apparaissent, et c'est alors que débute la régénération proprement dite (Planche III).

Ainsi le blastème s'édifie principalement grâce au concours de trois tissus : l'épithélium, le caillot sanguin, les tissus conjonctifs de la base.

## 2<sup>e</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

(Action du goudron sur des blastèmes de 20 jours)

Des injections de goudron sont faites dans de jeunes blastèmes de queue âgés de 20 jours, par 2 fois et à 10 jours d'intervalle, au moyen d'une seringue de verre très fine. La zone d'injection se trouve dans le tiers proximal du régénérat, et le goudron est ainsi porté dans les tissus dermiques très voisins de l'épiderme. Ce dernier est alors soulevé par la goutte d'huile goudronneuse (Fig. 12 a).

Nous prélevons les blastèmes après 10 j., 40 j., 43 j. et 53 j. après la première injection, c'est-à-dire que le premier et le second blastème utilisés pour les examens histologiques ne reçurent qu'une seule injection. Extérieurement, 20 jours après la première dose, tous les blastèmes sont plus ou moins plissés et noirâtres. Au point de vue histologique, nous avons observé ce qui suit (Fig. 12) :

10 jours après l'injection (1 injection) : L'aspect général du blastème est normal et correspond bien à un régénérat de 30 jours dans lequel le cartilage commence de se différencier. Cependant, la direction de l'axe du régénérat n'est pas pareille à l'axe de la queue : il semble qu'un des côtés de cette dernière ait crû plus rapidement que l'autre (Fig. 12 b).

20 jours après l'injection (1 injection) : Histologiquement, on ne trouve rien d'anormal. En revanche, la forme du régénérat attire l'attention par son aspect exubérant, étalé et lobé (voir les dessins). Il y a plusieurs axes disposés en éventail et qui s'inclinent plus ou moins par rapport à l'axe des

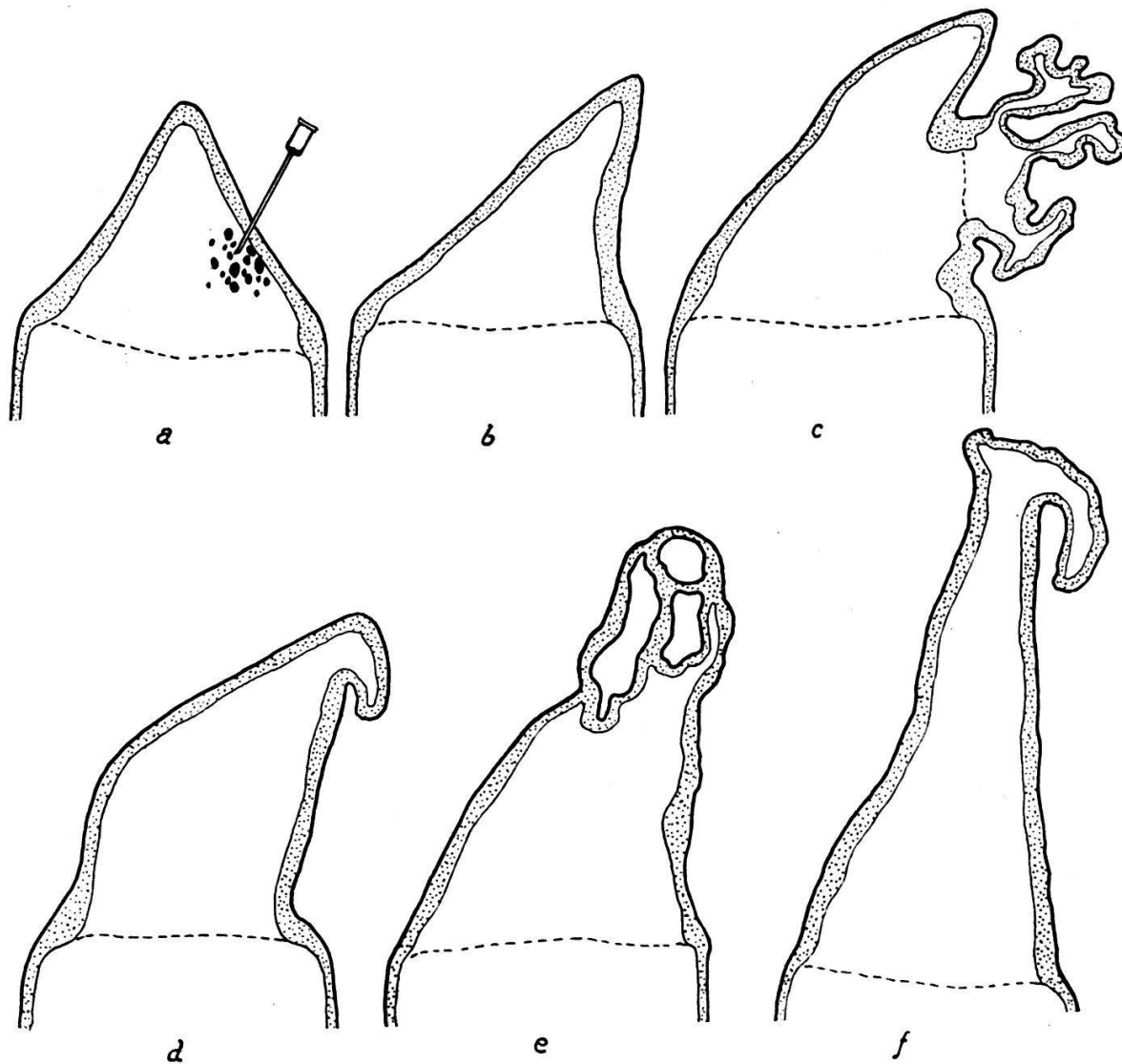


FIG. 12. — Evolution d'un blastème de 20 jours dans lequel une petite quantité de goudron a été injectée.

tissus anciens. Le cartilage formé est incurvé en virgule. Pas d'infiltration épithéliale dans le tissu blastématique (Fig. 12 c).

26 jours après la 1<sup>re</sup> injection (2 injections) : La structure histologique ne montre rien de particulier. La différenciation correspond à celle d'un régénérat normal plus jeune. Comme pour les régénérats précédents, l'axe des tissus néoformés

més est oblique par rapport à l'axe normal de la queue (Fig. 12 d).

*40 jours* (2 injections) : Ce blastème présente une masse de tissu assez considérable. Son degré de différenciation n'a pas fait de progrès sensible depuis le 26<sup>e</sup> jour.

*43 jours* (2 injections) : Mêmes remarques que pour le précédent. Cependant, l'injection a créé, au sein des tissus néoformés, des vésicules, tapissées d'un épithélium séparé du conjonctif blastématique par une basale très nette. La conséquence de ce fait est que la masse du conjonctif blastématique se trouve réduite. Il n'y a qu'une ébauche de cartilage. A ce point de vue, la différenciation ne se trouve pas à un stade très avancé (Fig. 12 e).

*53 jours* (2 injections) : Le régénérat n'a pas repris sa position normale. D'autre part, la différenciation est arrivée au stade qui habituellement se rencontre dans des régénérats de 50 jours, donc encore au-dessous de ce qu'elle devrait être, les tissus évoluant depuis 73 jours (Fig. 12 f).

*Résumé* : Contrairement à ce qui se passe dans des tissus complètement différenciés, l'injection de goudron dans les tissus jeunes d'un blastème de 20 jours ne provoque pas d'infiltration épithéliale. La réaction de l'épithélium qui prolifère est simultanément suivie d'une exubérance du conjonctif blastématique, et aboutit à la création de formes anormales du régénérat. Tout se passe comme si le tissu conjonctif ayant récupéré un potentiel d'activité nouveau opposait à l'épithélium une barrière infranchissable. Ce dernier, sollicité cependant par le goudron, prolifère, son extension étant alors automatiquement suivie d'une extension du tissu conjonctif.

Cette expérience met en évidence des propriétés nouvelles du tissu conjonctif blastématique. Elle montre aussi que la différenciation histologique a été retardée du fait de la prolongation du temps de prolifération des tissus conjonctifs. Ceci confirme donc ce que de nombreux auteurs, et en particulier les biologistes s'occupant de la culture des tissus, ont dit des rapports existant entre la prolifération et la différenciation (EPHRUSSI, 1932, 25). Toutefois, s'adressant au seul blastème de 20 jours, cette expérience est incomplète en ce sens que l'on peut admettre a priori un autre comportement des blastèmes plus ou moins âgés. Aussi avons-nous repris systématiquement la même investigation dans des blastèmes d'âges différents ; cette deuxième expérience n'est donc qu'un cas particulier de notre troisième série de recherches sur les territoires de régénération.



3<sup>e</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

(Action du goudron sur des blastèmes de  
5, 9, 16, 20, 30, 36, 52 jours)

Ces expériences ont été conduites de la façon suivante : la solution diluée de goudron à 0,5 % est injectée par deux fois dans des blastèmes de 5 j., 9 j., 16 j., 20 j., 30 j., 36 j. et 52 j.

50 Tritons *M. cristatus* sont amputés de la queue le 8. 5. 41. Le 12. 5., 6 Tritons amputés reçoivent une injection de goudron dilué à 0,5 % dans l'huile d'olive. Un de ces animaux sert de témoin et reçoit par conséquent de l'huile d'olive. Une 2<sup>e</sup> injection est faite le 15. 5., donc 3 jours après la 1<sup>re</sup>,

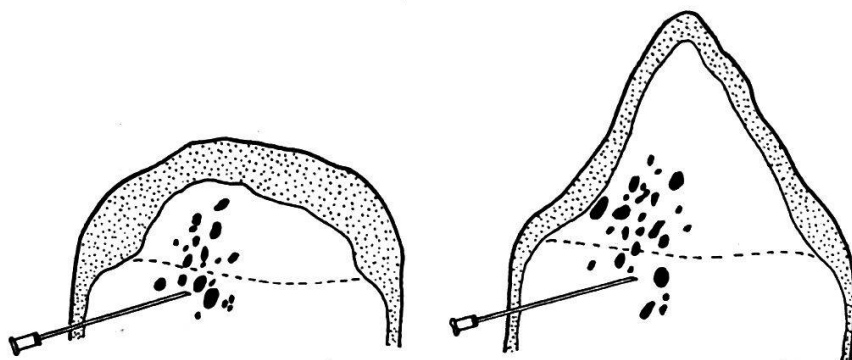


FIG. 13. — Injection de goudron dans des blastèmes d'âges différents.

et dorénavant ces animaux ne seront plus touchés (Lot A).

Avec 6 animaux présentant des blastèmes de 9 j., nous procédons aux mêmes manipulations que ci-dessus, et de même encore pour des animaux à blastème de 16 j., 20 j., etc. (Lot B, C, D,...).

Des contrôles histologiques ont été faits à intervalles réguliers et de la même façon pour chaque groupe d'animaux.

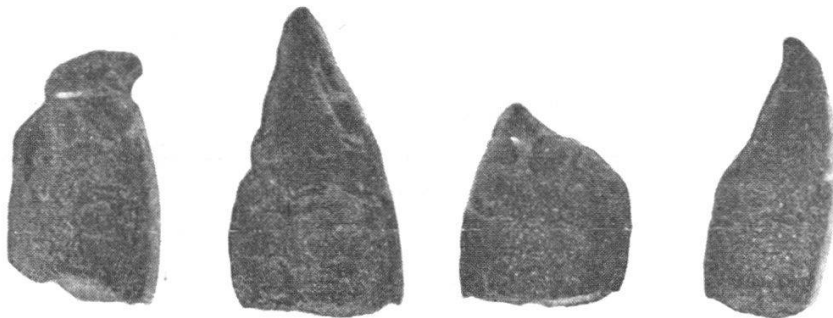
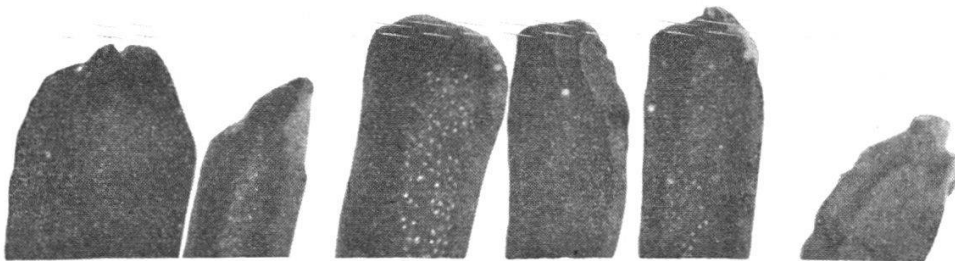
Notons que les injections ont été faites de telle sorte que le matériel cancérogène vienne toujours soulever l'épithélium blastématique, formant ainsi de petites vésicules semi-transparentes sur la surface de section. Ceci revient à dire que toute la zone des tissus participant à la régénération a été imprégnée de goudron (Fig. 13).

Rien de particulier n'apparaît durant les 30 premiers jours qui suivent l'amputation, que ce soit dans le lot A ou dans le lot D. l'un injecté depuis 25 jours, l'autre depuis 10 jours. Mais à partir de ce moment, dans les petits régénérats injectés

tés, beaucoup plus pigmentés que les régénérats témoins, sur-



a) Moulage en terre glaise d'un régénérat de 38 jours.



b) Troubles structuraux apportés dans des régénérats par l'injection de substance cancérigène.

FIG 14.

viennent des modifications de la forme. Ils se plissent, s'enroulent sur eux-mêmes et prennent de plus en plus un aspect

fripé (Fig. 14). Après le 45<sup>e</sup> jour environ, ces anomalies morphologiques se régularisent progressivement, et après 80 jours d'évolution, elles se sont presque entièrement effacées. Cependant la surface de ces régénérats n'est pas encore complètement plane et lisse : il subsiste de petites excroissances allongées « veinant » l'organe. La pigmentation est restée plus forte que chez les témoins.

Nous avons contrôlé la croissance des régénérats et ces mesures sont données dans le tableau suivant :

Lots	43 jours		63 jours		77 jours	
	Témoins	Injectés	Témoins	Injectés	Témoins	Injectés
A	4	3,5	10	8,5	12	10,5
B	3,5	2,2	8	7,5	9	9
C	4	4	6	6,3	10	9,6
D	3	4	9	7,7	12	—
E	4	3,5	11	8	12	9,6
F	—	—	—	4	—	9,6
G	—	—	12	7,7	13	7,3
Moyenn.	3,7	3,4	9,3	7,1	11,1	9,3

Si l'on traduit les résultats précédents par des courbes, nous mettons mieux en évidence la « dépression » qui exprime un ralentissement considérable de la croissance des blastèmes de 9 à 16 jours (Lots B et C) (Fig. 15).

### *Résultats histologiques.*

Toutes les pièces prélevées en vue de l'examen histologique ont été fixées par le liquide de Bouin. Les coupes ont 10 microns d'épaisseur et furent colorées par l'hémalum — éosine — orange G.

*Lot A :*

*Injections de goudron dans les blastèmes de 5 jours.*

(Le nombre de jours indiqué est compté à partir de la 1<sup>re</sup> injection.)

*8 jours :* Le blastème se forme. L'épithélium néoformé est épaissi normalement. La région dans laquelle s'édifie le blastème est le siège d'une forte éosinophilie (Fig. 16).



28 jours : La masse conjonctive blastématique a augmenté. Elle est bordée d'un épithélium formé de 7 à 10 couches de cellules à gros noyaux arrondis, à protoplasme clair, turgescents.

Dans la base du blastème se manifeste un processus néoplasique important, très actif, partant de l'épithélium et infil-

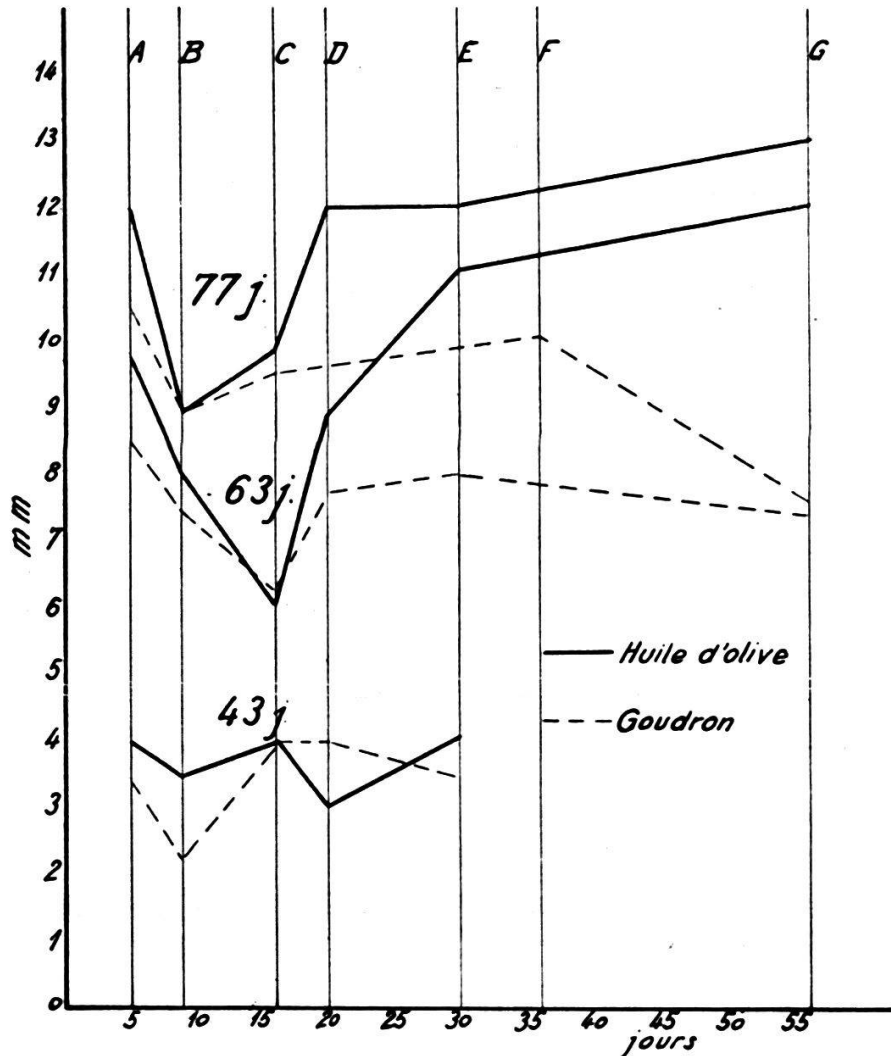


FIG. 15. — Comparaison des longueurs atteintes par les régénérats injectés d'huile d'olive et de goudron à des moments différents. Retard de croissance dans les blastèmes de 10-15 jours.

trant le tissu cellulaire sous-cutané. Il s'agit du cas décrit plus loin (4<sup>e</sup> série d'expériences).

Remarque importante : Les tissus du blastème sont bien limités ; l'épithélium repose sur une basale intacte partout. L'infiltration épithéliale commence exactement à la limite des tissus anciens et des tissus blastématiques (Fig. 17).

39 jours : Le régénérat est irrégulier : des excroissances sont nées à différents endroits. L'épithélium est d'épaisseur très

variable d'un point à l'autre. Le système nerveux régénéré pénètre dans le tissu conjonctif du blastème jusqu'à quelques millimètres de l'épithélium (Fig. 18).

Au point d'injection du goudron, dans les tissus anciens, une grosse infiltration de l'épithélium vers la profondeur est visible. En cet endroit s'est formé un ulcère.

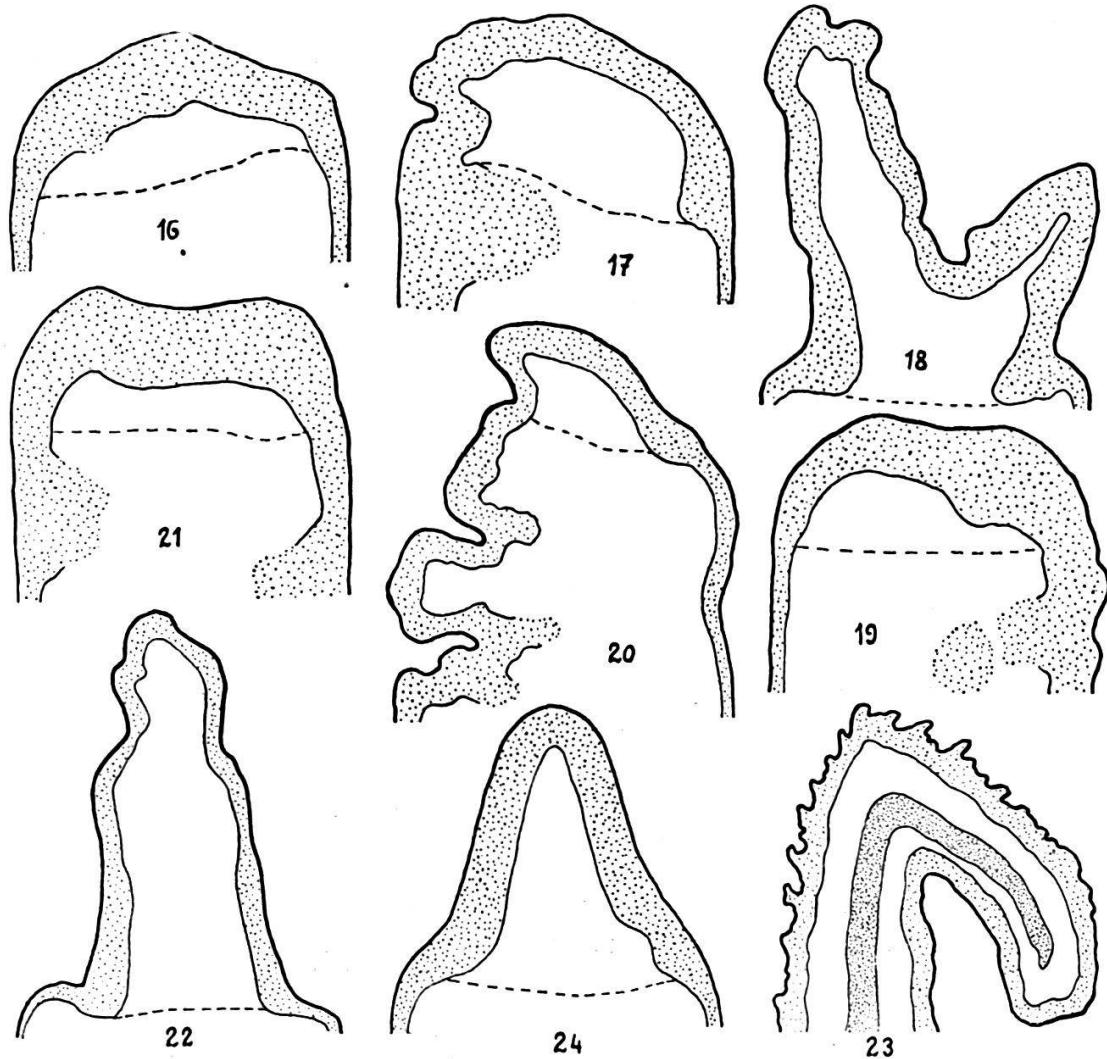


FIG. 16-24. — Voir explication dans le texte.

88 jours : La forme du régénérat s'est régularisée. Histologiquement, la différenciation de chaque tissu a abouti normalement. Dans la partie la plus distale du régénérat, l'épithélium présente des villosités nombreuses, légèrement hyperkératosiques. Quelquefois cette partie distale est recourbée de 140 à 170 degrés sur l'axe de la queue. Chez le témoin, le régénérat est absolument normal.

*Lot B :**Injections dans les blastèmes de 9 jours.*

*7 jours :* Le blastème est légèrement plus saillant que celui du lot A de 8 jours. L'épithélium, très épaissi dans la zone de régénération, reprend son épaisseur normale (3 à 4 couches de cellules) sur les tissus anciens. Dans ces derniers se développe une néoplasie épithéliale se traduisant par une infiltration légère des tissus sous-cutanés (Fig. 19).

*34 jours :* Le régénérat est plus ou moins incliné par rapport à l'axe normal du membre. Epithélium et tissus conjonctifs du régénérat sont bien délimités. Dans les tissus anciens, l'infiltration épithéliale est considérable. Dans le voisinage de celle-ci, il y a formation de papilles épidermo-dermiques. Une forte éosinophilie se remarque dans toute la région touchée par le goudron (Fig. 20).

*82 jours :* Le régénérat, morphologiquement et histologiquement, est normal. Comme pour le lot A (88 jours) la partie distale du régénérat présente un épithélium à verrucosités, mais celles-ci sont légèrement moins marquées.

*Lot C :**Injections de goudron dans des blastèmes de 16 jours.*

*7 jours :* Le blastème est peu proéminent (voir les courbes de croissance). L'épithélium est très épaissi et l'on note des troubles de la kératinisation. L'éosinophilie du territoire est considérable. Dans les tissus anciens, l'épithélium est infiltrant (Fig. 21).

*27 jours :* Le régénérat présente de grosses irrégularités morphologiques. L'épithélium, régulièrement épaissi (6 à 9 couches de cellules), est turgescant (Fig. 22), le tissu conjonctif lâche et très vascularisé ; on note le début de la différenciation des muscles et des glandes dans la région la plus proche des tissus anciens. Dans ces derniers, au point d'injection, l'épithélium a constitué une néoplasie.

*75 jours :* Le régénérat est normal dans sa forme, sauf dans la partie distale où il s'incurve brusquement de 180 degrés sur l'axe normal. Dans cette même région, on trouve encore du cartilage qui s'est différencié jusque dans la partie la plus mince de l'organe. Dans les tissus anciens, l'infiltration épithéliale déclenchée par l'injection est en régression (kystes arrondis ou formations tubulaires à parois épaisses et à lumière très large).

Dans un autre cas, la partie distale du régénérat est recouverte d'un épithélium festonné semblable à celui qui est décrit

plus haut (papillomatose). Dans ce cas encore, la différenciation du cartilage s'est effectuée en rapport étroit avec la forme générale de l'organe, de telle sorte que ce cartilage est exactement coudé comme le régénérat (Fig. 23). Dans les tissus anciens, la néoplasie épithéliale est le siège d'une dégénérescence vacuolaire (Planches V et IX).

Chez l'animal témoin, le régénérat est droit et régulier. L'épithélium est mince, formé de 3 à 4 couches de cellules. La limite entre régénérat et tissus anciens est impossible à fixer.

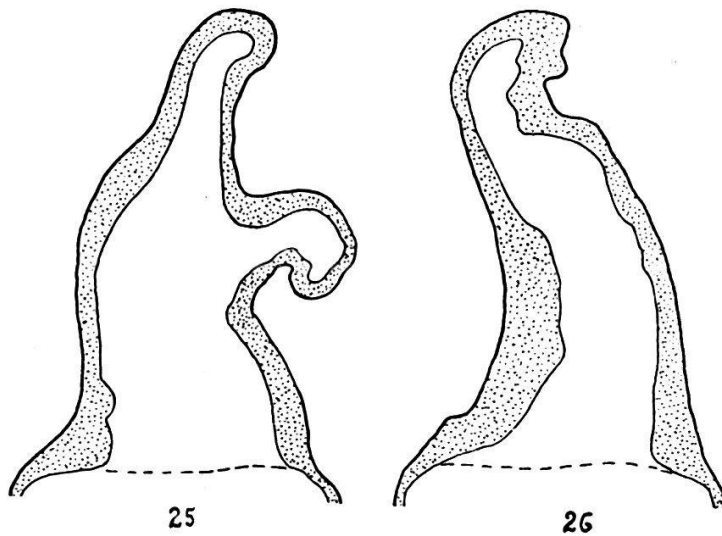


FIG. 25-26. — Voir explication dans le texte.

*Lot D :*

*Injections de goudron dans des blastèmes de 20 jours.*

*12 jours :* Le blastème possède un épithélium épaissi, légèrement irrégulier (Fig. 24). Dans la base du blastème, on voit une infiltration importante qui rappelle le cas du lot A — 28 jours. Dans la partie infiltrante de cette néoplasie, il y a formation de vacuoles intra-cellulaires qui paraissent traduire une imbibition des cellules plus grande que normalement.

*23 jours :* Le régénérat est très irrégulier. La vascularisation est abondante et le système nerveux s'allonge jusque sous l'épithélium néoformé. Cet épithélium n'est pas régulier et semble commander la forme de l'organe suivant des mécanismes qui seront discutés plus loin (Fig. 25).

*61 jours :* L'organe régénéré a un épithélium régulier. La partie distale cependant est légèrement plus épaisse et recouverte d'un épithélium à verrucosités. Dans la base on note quelques vestiges d'une infiltration épithéliale ancienne.

Dans un autre cas, une zone épithéliale de 1 cm<sup>2</sup> environ

révèle une tendance nette à l'infiltration : fait nouveau et extrêmement important, puisque cette infiltration s'observe uniquement dans les tissus du régénérat.

Le régénérat du témoin ne montre rien d'anormal.

*Lot E :*

*Injections de goudron dans des blastèmes de 30 jours.*

*13 jours :* Le régénérat est recouvert d'un épithélium irrégulièrement épaissi (Fig. 26). D'une façon générale, l'épithélium de l'organe néoformé est toujours plus épais que celui des tissus anciens, jusqu'au moment où la croissance est complètement arrêtée. Dans le tissu conjonctif, des vacuoles huileuses sont disséminées un peu partout. Encore une fois, il y a une forte éosinophilie territoriale. La forme du régénérat est irrégulière et passible des mêmes remarques que le cas du lot D — 23 jours. Dans la base, il y a infiltration et envahissement par les cellules de l'épiderme des tissus sous-jacents.

*22 jours :* Régénérat régulier à épithélium formé de 4 à 5 couches de cellules turgescentes. La différenciation des divers tissus est en voie d'achèvement. Alors que dans la partie médiane du régénérat l'épithélium ne manifeste aucune activité particulière, dans la partie distale on note son très fort développement et une infiltration des autres tissus.

*30 jours :* Le régénérat est irrégulier. L'épiderme révèle une tendance à former les petites verrucosités qui paraissent caractériser l'action tardive du goudron. Cette tendance est surtout marquée dans la partie distale du régénérat. Observation extrêmement importante, l'épithélium, en quelques points du régénérat, déborde la membrane basale, créant ainsi de petites néoplasies. Ces dernières se sont toujours faites dans le voisinage d'une zone de tissu conjonctif lâche criblé de vacuoles huileuses. D'autre part, la région dans laquelle se poursuit le processus néoplasique contient plus de mélanoblastes que tout autre à l'entour (Fig. 27).

*52 jours :* Le régénérat est encore irrégulier. Il y a une grosse éosinophilie de tout l'organe. L'épithélium est épaissi et infiltre en quelques endroits les tissus dermiques. Il est intéressant de constater que ces infiltrations ne se produisent pas dans un territoire contenant peu de tissu conjonctif lâche et beaucoup de muscles ; elle est par contre maximale où ces derniers sont remplacés par des glandes.

Dans les tissus de la base du régénérat, les vestiges de l'infiltration consécutive à l'injection sont en voie de disparition.

*61 jours :* Le régénérat est régulier. Histologiquement, il

est difficile de délimiter le territoire occupé par la base ou le régénérat. Dans la partie distale du régénérat, l'épithélium cutané a formé de grosses verrucosités. Dans une partie plus proximale, on observe une très discrète tendance de l'épithélium à l'infiltration.

Dans le régénérat de l'animal témoin, comme dans celui d'un animal amputé une seconde fois après l'injection, rien ne retient notre attention.

*Lot F :*

*Injections de goudron dans les blastèmes de 36 jours.*

*55 jours :* Le régénérat est très mal formé, plissé en S. Les tissus régénérés contiennent de grandes quantités d'éosinophiles. En de nombreux points du régénérat, de grosses

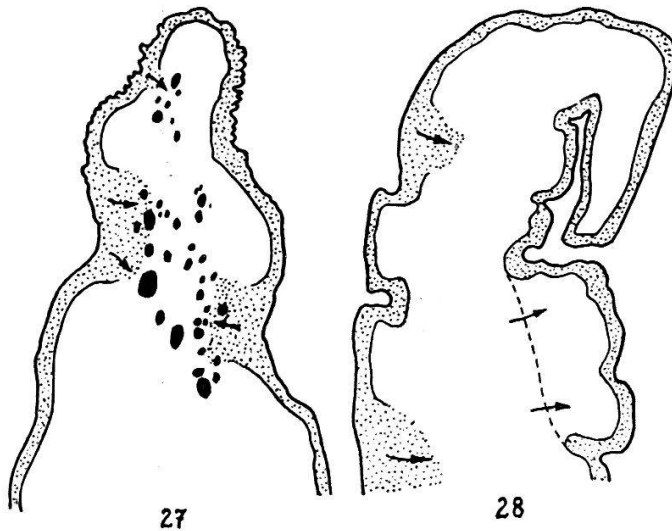


FIG. 27-28. — Extrémités de régénérats. Les taches noires représentent les localisations de la substance cancérogène. Les flèches indiquent des mouvements tissulaires soit de l'épithélium, soit des tissus conjonctifs.

infiltrations épithéliales dans les tissus sous-jacents sont visibles. En d'autres points, il s'est formé de petits diverticules externes, comme si l'épithélium distendu primitivement avait été secondairement repoussé vers l'extérieur (Fig. 28).

Dans un autre régénérat du même âge, la forme est régulière. A l'union du régénérat et des tissus anciens, on note la présence d'un petit bourrelet dont la formation semble relever du même mécanisme que celui que je viens de décrire.

L'organe contient beaucoup de leucocytes éosinophiles. Dans la partie distale du régénérat, ébauche d'une hyperkératose avec verrucosités. Je n'ai pas découvert d'infiltration épithéliale.



*Lot G :*

*Injections de goudron dans des blastèmes de 56 jours.*

*3 jours :* Le régénérat, régulier, a un épithélium légèrement épaissi. En quelques points se voient des infiltrations épithéliales.

*6 jours :* Le régénérat est irrégulier. L'épithélium, d'épaisseur variable, a infiltré les tissus sous-jacents. On remarque l'imprégnation par le goudron aux nombreuses vacuoles disséminées dans toute la coupe.

*37 jours :* La forme du régénérat est atypique. De petites excroissances de tissus conjonctifs, recouvertes d'un épithélium irrégulier, sont visibles dans la région d'implantation du régénérat sur la base. Ces excroissances, répartissant un peu au hasard le matériel tissulaire régénéré, ont créé des conditions mécaniques nouvelles au sein des tissus. Ainsi, le tube cartilagineux, d'ordinaire rigoureusement droit, est ici sinueux, se moulant dans la forme anormale du régénérat. Ceci montre bien que la différenciation du squelette est davantage sous la dépendance de la quantité de tissus conjonctifs que sous l'influence du centre évocateur (NEUKOMM 1941, 42). On ne trouve pas, d'autre part, d'infiltrations épithéliales nettes. Il se dégage l'impression que le processus néoplasique dans ce dernier lot, suit une évolution identique à celle que le processus cancéreux parcourt dans un territoire neutre (courbe d'évolution en « clocher »). Le régénérat témoin est normal et sa différenciation est plus avancée que celle des régénérats injectés.

Au cours de cette expérience sur les territoires de régénération, nous avons encore examiné le comportement des régénérats développés après le premier prélèvement histologique. Le plus souvent, nous avons retrouvé le tableau d'une régénération normale, aussi bien au point de vue morphologique qu'histologique. Toutes les anomalies relevées, semblables d'ailleurs à celles qui sont décrites ci-dessus, sont dues au fait que cette seconde amputation n'a pas réséqué entièrement la région basale injectée, laissant ainsi en place une certaine quantité de substance cancérigène.

Intéressé surtout par l'épithélium du blastème (Er) et du régénérat, nous avons essayé de déterminer son épaisseur de façon plus précise que par la simple observation de visu. Dans ce but, nous avons fait sur toutes nos coupes des mesures micrométriques aussi exactes que possible. Les chiffres obtenus rapportés à l'épaisseur de l'épithélium des territoires neutres (En) sont groupés ci-dessous :

Lot	Nombre de jours après l'injection	Age du régénérat en jours	Rapport $\frac{Er}{En}$
A	8	13	4,6
	28	33	3,2
	39	44	3,0
	88	93	1,9
	+ 88	93	1,0
B	7	16	2,3
	34	43	2,3
	82	91	1,3
	+ 82	91	1,0
C	7	23	6,3
	27	43	4,0
	75	91	1,3
	+ 75	91	1,0
D	12	32	3,2
	23	43	3,2
	71	91	1,5
	+ 71	91	1,5 (?)
E	13	33	4,6
	22	52	2,4
	30	60	2,5
	52	82	1,5
	61	91	1,2
	+ 61	91	1,0
F	55	91	2,1
G	3	59	1,5
	6	62	2,0
	37	93	1,4
	+ 37	93	1,2 (?)

En = épaisseur de l'épithélium du territoire neutre.

Er = épaisseur de l'épithélium du régénérat.

+ = témoins.



Il est évident que lorsque le rapport  $\frac{E_r}{E_n} = 1$ , l'épithélium du régénérat a la même épaisseur que l'épithélium des territoires neutres ou complètement différenciés. Nous voyons donc que chez les témoins le retour de l'épithélium à son épaisseur normale est complet après 3 mois de régénération, malgré les deux cas aberrants des lots D et G. Dans les régénérats injectés, l'épithélium régénéré est, après 3 mois, toujours encore plus épais que l'épithélium des autres territoires (Fig. 29).

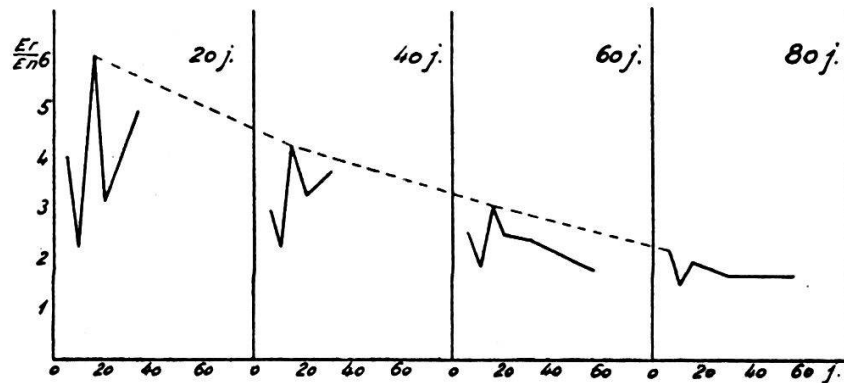


FIG. 29. — Diminution de l'épaisseur de l'épithélium des régénérats injectés de substance cancérogène, au cours de leur évolution. — En abscisse, l'âge du régénérat au moment de l'injection. En ordonnée, le rapport « Epithélium régénéré/Epithélium des territoires neutres ». Les chiffres inscrits en haut et à droite de chaque ordonnée indiquent approximativement le moment des mesures calculé en jours à partir du début de la régénération.

### Résumé :

1. La croissance générale des régénérats injectés de goudron est fortement ralentie par rapport à celle des témoins.

2. La croissance générale des régénérats témoins, injectés d'huile d'olive, est plus faible que celle des régénérats non traités, mais plus forte qu'après injection de substances cancérogènes.

3. Les blastèmes sont d'autant plus sensibles à l'injection de goudron et d'huile d'olive qu'ils sont, en âge, plus proches de 15 jours. Il existe, à ce moment-là, un véritable stade critique de différenciation (rétablissement des corrélations intertissulaires — voir régénération), coïncidant avec une sensibilité maximale des cellules au traumatisme.

4. Contrairement à ce qui se passe dans des territoires neutres, l'introduction de goudron dilué sous la peau des blastèmes ou des régénérats jeunes ne déclenche pas la formation

de néoplasies épithéliales infiltrantes. La seule action visible de la substance est une hyperplasie de l'épiderme, sans effraction de la membrane basale.

5. Dans les régénérats de 36 jours ou plus, l'injection de goudron provoque la formation de néoplasies épithéliales infiltrantes avec rupture de la basale et dissémination des cellules activées dans le derme sous-jacent. Ce dernier ne manifeste aucun comportement particulier. Toutefois, les infiltrations épithéliales sont plus importantes dans les régions où le derme est criblé de vacuoles et où se trouve du sang extravasé.

6. Dans les régénérats dont l'âge n'atteint pas 36 j., le goudron peut cependant créer des néoplasies épithéliales. Toutefois, le temps nécessaire à cela est d'autant plus grand que le régénérat injecté est plus jeune.

7. L'épaississement habituel de l'épithélium d'un membre dans la région en voie de régénération, est plus grand et disparaît moins rapidement chez les animaux soumis à l'action du goudron que chez les témoins. Il se pourrait qu'il y ait corrélation entre l'épaisseur de l'épithélium régénéré et la longueur du régénérat.

8. L'introduction de goudron dans le derme d'un membre de Triton entraîne en quelques jours la mobilisation à cet endroit d'une grande quantité de leucocytes éosinophiles. Cette leucocytose disparaît très lentement. Elle peut encore être visible 3 mois après le début des injections.

9. Il apparaît, dans les régénérats injectés de goudron depuis 1 mois ou plus, des verrucosités épithéliales généralement localisées dans la région distale du membre. Ces formations toujours tardives sont constituées par des cellules d'apparence normale. Dans quelques cas cependant, il semble qu'il existe à leur niveau des troubles de la kératinisation.

#### 4<sup>e</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

(Formation du blastème après injection de goudron)

Partant de l'idée que l'augmentation de la masse épithéliale au niveau du blastème entraînerait un arrêt de la régénération, en raison de l'action inhibitrice de ce tissu sur la prolifération conjonctive, nous avons institué cette 4<sup>e</sup> série d'expériences. Schématiquement, l'expérience se présentait de la façon suivante (Fig. 30 *a* et *b*) : après une série d'injections de goudron dilué dans les flancs de la queue différenciée de Tritons, on ampute le membre dans la région soumise à l'action de la substance cancérogène. La masse de tissu épithélial augmentée par le

processus néoplasique sur la surface de section, empêcherait la formation d'un blastème en bloquant précocement toute activité cinétique des tissus conjonctifs.

17 *M. alpestris* et 10 *M. cristatus* ont reçu 4 injections de goudron dilué à 0,5 %. Les témoins, au nombre de 8, reçurent 4 injections d'huile d'olive pure. Au 10<sup>e</sup> jour après la 1<sup>re</sup> injection, nous notons l'apparition d'une tuméfaction de la région traitée et un début d'ulcération épidermique. Le 24. V. 41, donc 18 jours après le commencement de l'expérience, nous sectionnons la queue de tous les animaux.

*Evolution de l'expérience* : Au 30. V. 41, il reste en expérience : sur un lot de 17 *M. alpestris*, 8 animaux ; sur un

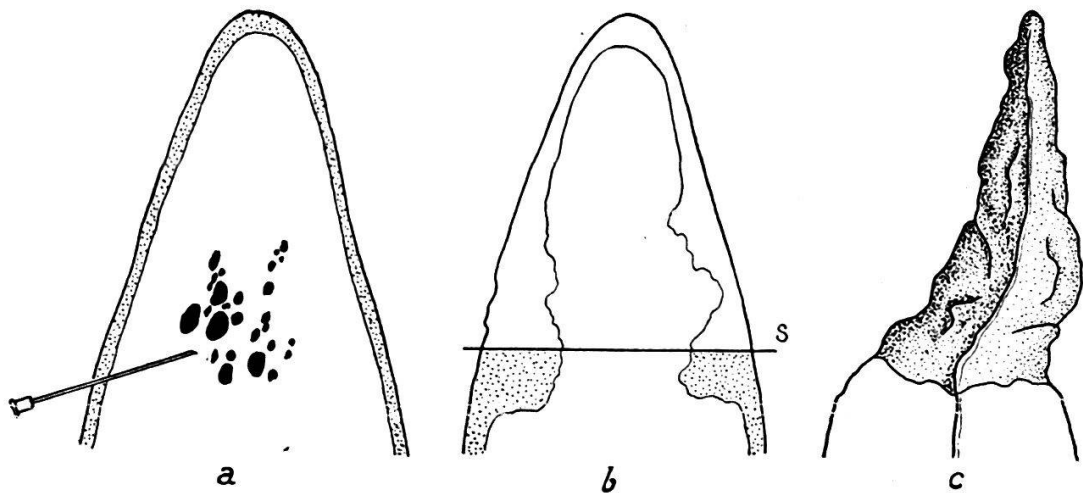


FIG. 30.

- a) Injection de substance cancérogène.  
 b) Amputation après apparition d'une néoplasie.  
 c) Déplacement de l'axe du régénérat dans le plan frontal.

lot de 10 *M. cristatus*, 10 animaux. Il apparaît donc que les *M. alpestris* s'accoutument mal de vivre en captivité. La plupart du temps, ils refusent toute nourriture. La surface d'amputation s'est cicatrisée et il s'est développé à cet endroit un blastème irrégulier, tourmenté, en général très pigmenté. On note à la base de chaque blastème une série de petites nodosités qui rendent celui-ci plus atypique encore, et sur la nature desquelles l'examen histologique nous renseignera.

Malheureusement, la mortalité parmi les témoins a été grande puisqu'il ne reste plus qu'un *M. cristatus* (blastème régulier de pigmentation noire uniforme).

Les mensurations de la longueur des régénérats faites au cours de cette expérience ont donné les chiffres suivants (Voir page suivante).

Date	Age des blast.	Nb. d'animaux	Espèces	Longueur	Moyenne
30. 6. 41	37 j.	4	Cristatus	2-3 mm.	4,2 mm.
		4	»	4 mm.	
		2	»	6-7 mm.	
30. 6. 41	37 j.	5	Alpestris	2 mm.	3 mm.
		1	»	4 mm.	
		2	»	5 mm.	
30. 6. 41	37 j.	1 témoin	»	7 mm.	
11. 7. 41	48 j.	1	Cristatus	4 mm.	7 mm.
		3	»	6 mm.	
		3	»	7 mm.	
		3	»	9 mm.	
11. 7. 41	48 j.	1	Alpestris	4 mm.	5,3 mm.
		3	»	5 mm.	
		3	»	6 mm.	
24. 7. 41	61 j.	1	Cristatus	6 mm.	8,7 mm.
		3	»	7 mm.	
		1	»	9 mm.	
		4	»	10 mm.	
		1	»	11 mm.	
24. 7. 41	61 j.	5	Alpestris	7 mm.	6,8 mm.
		1	»	6 mm.	
4. 8. 41	72 j.	1	Cristatus	13 mm.	10,5 mm.
		3	»	12 mm.	
		2	»	11 mm.	
		2	»	9 mm.	
		2	»	8 mm.	
4. 8. 41	72 j.	1	Alpestris	11 mm.	8,5 mm.
		2	»	9 mm.	
		1	»	8 mm.	
		2	»	7 mm.	

Notre tentative d'inhiber la régénération par une augmentation de la masse épithéliale à l'endroit de la section a échoué. Nous analyserons par la suite les causes de cet échec.

Le 7. 8. 41, il reste en expérience 10 *M. cristatus* et 6 *M. alpestris* sur 10 *M. cristatus* et 17 *M. alpestris* du début. Les blastèmes, en fin d'expérience, c'est-à-dire 3 mois après le commencement des injections, se présentent de la façon suivante : Les *M. cristatus* ont des régénérats longs de 10,5 mm. en moyenne. Ceux-ci ont l'aspect d'une spatule

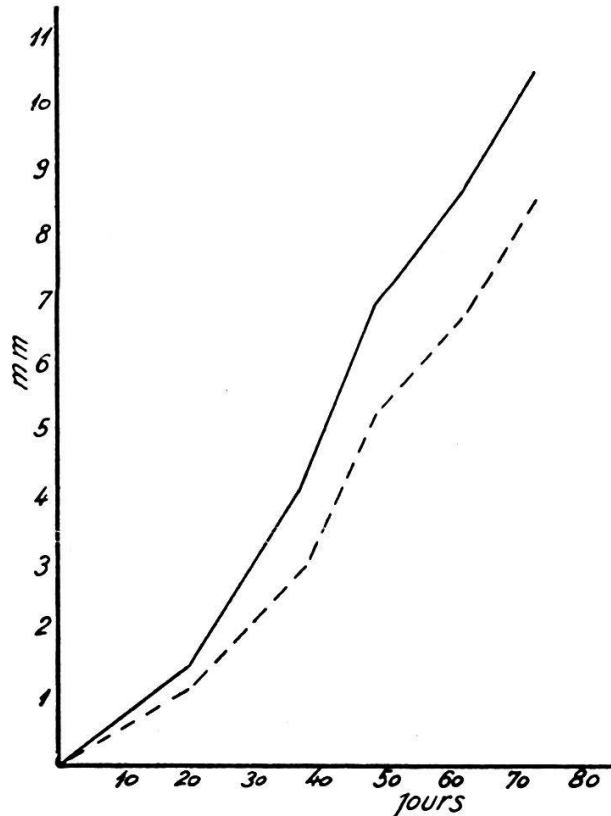


FIG. 31. — Courbes de croissance.  
En pointillé : *M. alpestris*. — En trait plein : *M. cristatus*.

triangulaire, mais irrégulière d'épaisseur. Il existe, sur les deux faces de ces régénérats, des saillies plus ou moins marquées, plus ou moins sinueuses. Par rapport à l'axe de la queue, le régénérat occupe une situation normale dans le plan sagittal. Par contre, il est déplacé à droite ou à gauche dans le plan frontal (Fig. 30 c).

Les régénérats de *M. alpestris*, d'une longueur moyenne de 8,5 mm., sont moins irréguliers que les précédents. D'une façon générale, il y a eu chez tous les animaux de cette expérience régularisation de la structure des blastèmes par la régénération.

L'évolution de cette expérience est résumée dans les courbes des fig. 31 et 32. Les courbes de croissance se rapportent au tableau de la page 173.

### Résultats histologiques.

Fixation des pièces au Bouin, coupes de 10 microns, coloration hémalum-éosine-orange G.

L'injection de goudron a provoqué les aspects histologiques suivants (le nombre de jours est toujours exprimé à partir de la 1<sup>re</sup> injection) :

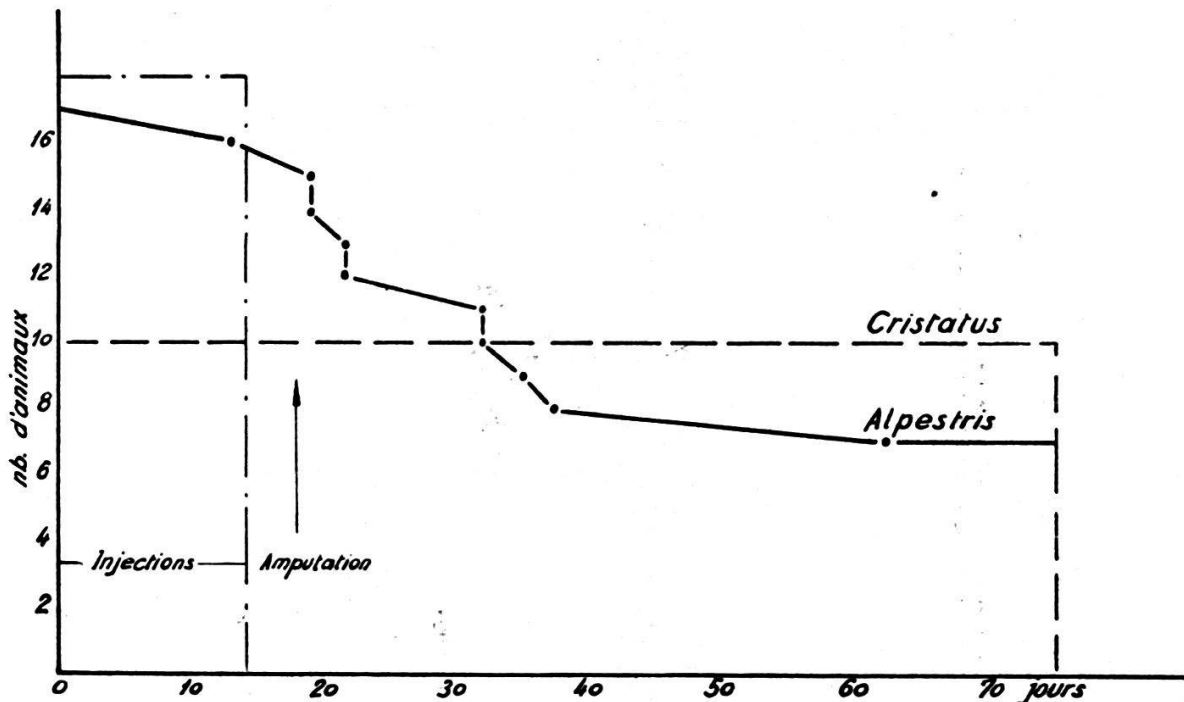


FIG. 32. — Courbes de mortalité.

7 jours : L'épithélium est fortement épaissi. Cet épaississement n'est pas localisé à l'endroit de l'injection, mais intéresse de larges zones à l'entour. Il n'est pas régulier et présente par endroits des prolongements papilliformes (Planche IV b). Sur quelques points, la membrane basale est déjà débordée. Toutefois, ce début d'infiltration ne va pas au delà des glandes. Les mitoses sont nombreuses dans toute la région injectée, mais elles ne semblent pas présenter d'anomalies. Les cytoplasmes, de même, paraissent absolument normaux.

19 jours : L'image histologique de la réaction cutanée n'a pas subi de grosses modifications : épaississement, infiltration des tissus sous-jacents. L'aspect papillomateux de l'épiderme



s'est régularisé quelque peu et l'effraction de la basale se poursuit en de nombreux points.

35 jours : L'épithélium a envahi les tissus sous-jacents et occupe une aire considérable (Planche IV a). A partir de cette masse, se dirigeant toujours vers la profondeur, se sont formés des cordons épithéliaux, qui s'insinuent dans toutes les lacu-

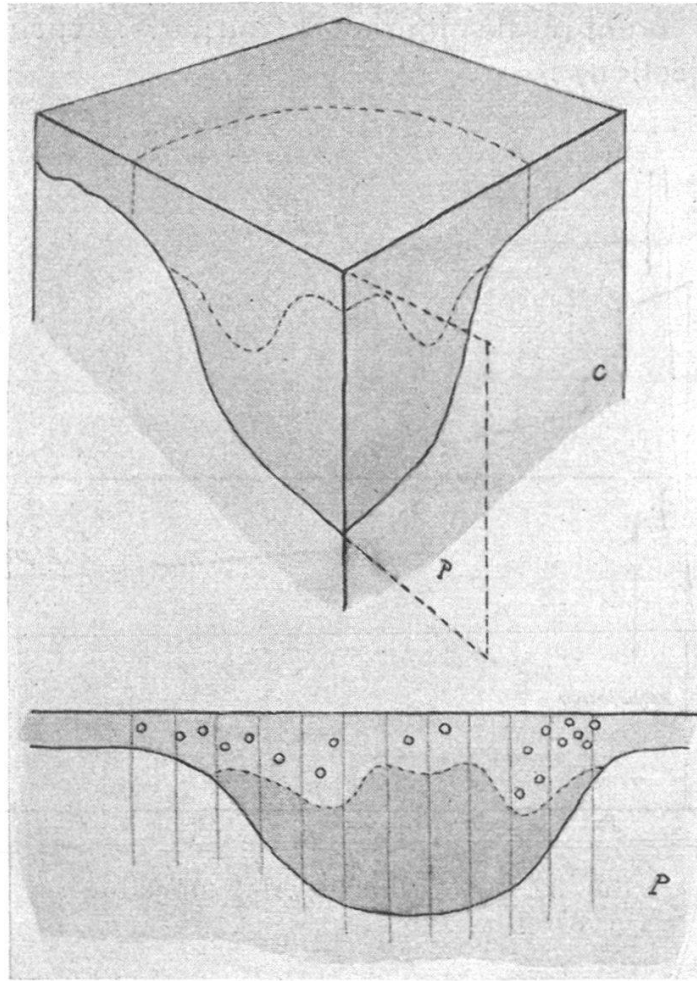


FIG. 33. — Répartition des mitoses dans une zone d'infiltration.

nes conjonctives. La zone péri-tumorale est criblée de vacuoles vraisemblablement dues à l'huile injectée. Il faut noter que, toujours, l'infiltration est maximale dans les endroits où s'est localisée l'huile, comme si les cellules de l'épiderme avaient acquis un fort oléotropisme positif. Je n'ai pas trouvé de mitoses dans la partie infiltrante de la tumeur, ni dans les cordons ou les nodules plus profonds. Ainsi, pour la tumeur de la planche IV a, les cinèses (métaphase) se répartissent comme suit :

coupe (passant dans le plan C) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11.  
 nombre de cinèses 1-2-2-1-2-0-1-1-0-4-5.

En projetant ces mitoses sur le plan P, on obtient le schéma de la fig. 33.

Il est intéressant de relever d'autre part l'apparition dans les cellules d'un nodule d'infiltration, de vacuoles qui paraissent prendre naissance dans le noyau, ou du moins très près du noyau (Planche V b). Il semble que l'on soit en présence d'une dégénérescence hydropique. Mais il n'est pas certain que cette vacuolisation aboutisse à une nécrose massive que nous n'avons jamais pu mettre en évidence. Il faut ajouter que cet état particulier des cellules épithéliales s'observe dans un nodule

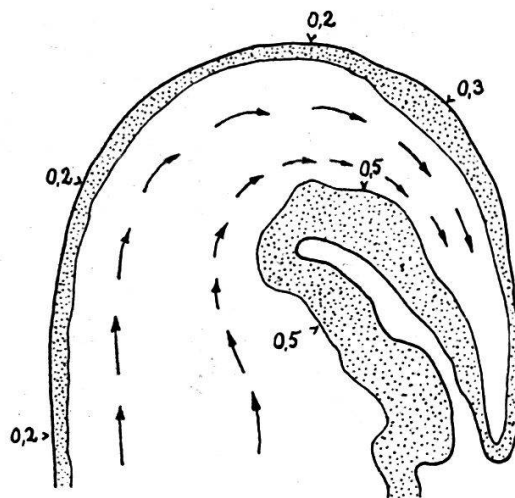


FIG. 34. — Incurvation du régénérat du côté où s'est épaissi l'épithélium.

se développant aux dépens d'un amas de fibrine et de globules rouges extravasés.

95 jours : A ce stade, il est nécessaire de discriminer nettement les lésions morphologiques, intéressant la forme de l'organe, c'est-à-dire liées directement à la régénération, des lésions histologiques touchant la disposition des différents tissus et l'aspect des cellules.

Morphologiquement, les troubles de la régénération sont considérables. Mieux que par une description verbale précise, l'importance de ces troubles structuraux est évaluée en examinant le dessin de la fig. 34 et les photographies de la fig. 14.

Remarquons que les irrégularités de la forme siègent dans le voisinage des tissus anciens d'une part, et dans la partie la plus distale du régénérat, d'autre part. Le régénérat normal est un organe à contours parfaitement réguliers, dont il est diffi-

cile de déterminer les limites après 95 jours d'évolution. Dans ce régénérat normal, l'épithélium a partout la même épaisseur. Cette dernière est cependant légèrement plus grande que celle de la peau recouvrant les tissus anciens (équilibre quantitatif épithélio-conjonctif perturbé après l'amputation, puis progressivement rétabli au cours de la régénération).

En ce qui concerne les coupes qui nous occupent, l'épithélium est d'épaisseur variable. Bien plus, on constate que le

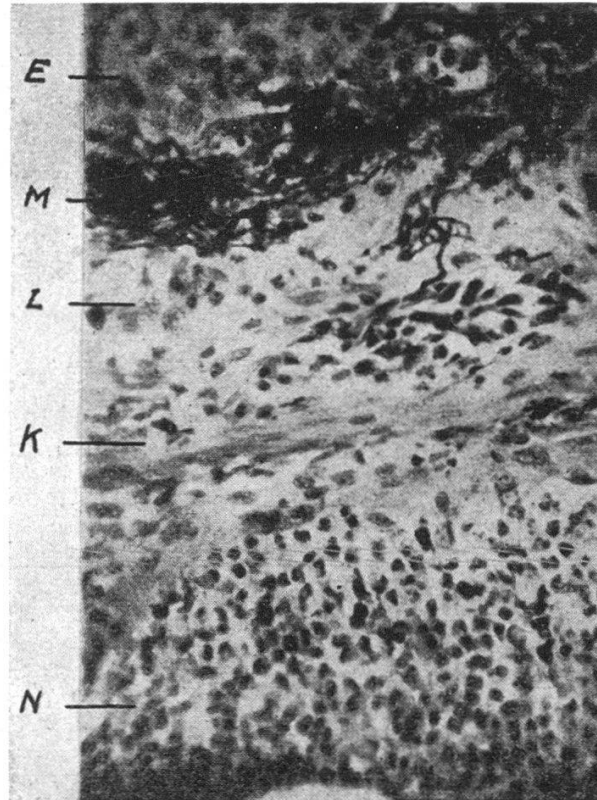


FIG. 35. — Enkystement d'un noyau épithélial. E = épithélium ; M = mélanoblastes ; L = deux éosinophiles ; K = paroi du kyste ; N = noyau épithélial infiltré de leucocytes.

régénérat est toujours dévié du côté où il y a prédominance épithéliale. L'élongation du régénérat n'est rectiligne que si le manchon cutané est d'épaisseur constante.

En dehors de ces variations d'épaisseur de la peau, histologiquement, on ne trouve rien d'anormal dans la disposition des tissus du régénérat. Dans la base, par contre, les foyers d'infiltration ont enfin déclenché une réaction inflammatoire. Autour des boyaux ou des noyaux épithéliaux profonds, les cellules de tissu conjonctif lâche se sont groupées et tassées. On assiste à un véritable enkystement. D'autre part, les polynucléaires,

et particulièrement les éosinophiles, ainsi que les monocytes participent à la réduction des vacuoles créées par l'huile et les cellules épithéliales en dégénérescence. (On voit sur la fig 35 une partie de la paroi d'un kyste et un amas de cellules mobiles sollicitées par une goutte d'huile). Fait intéressant, non seulement les zones d'ancienne infiltration sont bourrées d'éosinophiles, mais il en est de même pour toutes les autres parties du régénérat.

*Résumé* : Le but qu'on s'était proposé n'a pas été atteint pour les raisons que nous énumérerons plus loin. Cette expérience nous permet cependant d'établir les faits suivants qui complètent nos observations antérieures :

1. L'injection de goudron dans un territoire de régénération entraîne la formation d'une néoplasie épithéliale en tous points semblable à celle que l'on observe, dans les mêmes conditions, dans un territoire neutre.

2. Le goudron, après un certain temps, crée une éosinophilie locale importante, aussi bien dans les tissus jeunes du régénérat que dans les tissus anciens.

3. Dans les tissus anciens, les noyaux épithéliaux infiltrants ainsi que l'huile injectée subissent tardivement un enkystement et sont à peu près éliminés. Cette réaction est extrêmement lente.

4. Dans les tissus jeunes du blastème, il est impossible, à aucun moment, d'observer la moindre infiltration épithéliale. Les tissus conjonctifs du blastème semblent s'opposer à l'invasion épithéliale.

5. La régénération à partir de tissus anciens soumis à l'influence de goudron n'est pas normale. Les modifications de la structure du blastème et du régénérat sont en relation directe avec les variations d'épaisseur de l'épithélium cutané. Entre l'épithélium cutané et les tissus dermiques existent des corrélations dont la nature sera envisagée plus loin.

#### 5<sup>e</sup> SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

(Formation d'une néoplasie de type particulier)

Nous considérons dans ce paragraphe un cas particulier qui relève plus de l'observation que de l'expérimentation, puisqu'il s'agit d'une expérience fortuite réalisée au cours de notre 3<sup>e</sup> série d'expériences sur les territoires de régénération. Il s'agit d'une tumeur apparue chez un Triton — *M. cristatus* — du Lot A :

Les animaux de ce groupe reçurent 2 injections d'une solution diluée de goudron à 3 jours d'intervalle dans le blastème de queue âgé de 5 jours. 12 jours après la dernière injection, il apparut, sur le côté gauche de la queue, 2 tumeurs (Fig. 36). Au 26<sup>e</sup> jour suivant les injections, l'animal présenta une 3<sup>e</sup> tumeur qui semblait se former aux dépens du bourgeon de régénération. A ce moment, nous prélevons les 2 tumeurs les plus distales : l'une servit à la confection de 2 greffons que nous introduisîmes sous la peau du dos de 2 Tritons frais ; ces greffes échouèrent en raison, sans doute,

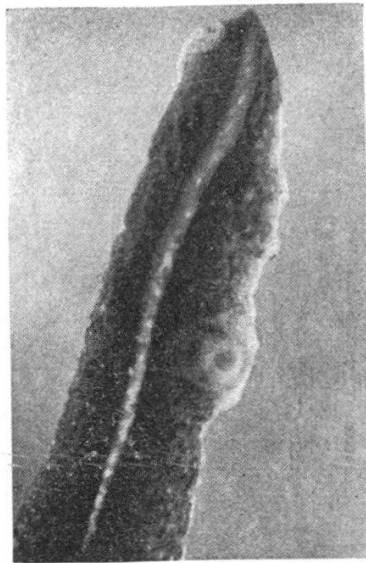


FIG. 36 — Queue de Triton avec deux tumeurs (néoplasies à cellules atypiques).

d'une vascularisation défectueuse. L'autre tumeur servit de pièce histologique et révéla ce qui suit :

Le blastème est bien formé : le tissu conjonctif est coiffé d'un épithélium légèrement plus épais que la peau des tissus différenciés et normaux. Il reste, au centre du blastème, des îlots de sang extravasé (Planche V a). Aucune infiltration épithéliale n'est visible là où se trouve du tissu conjonctif jeune, blastématique. La tumeur commence à l'endroit précis où les tissus anciens s'arrêtent, elle s'installe dans ceux-ci. La limite entre tissus anciens et tissus blastématiques est aisément dessinée grâce aux muscles et au cartilage que les ciseaux ont tranchés très nettement et qui ne se répareront que plus tard.

Toute la zone de la tumeur est parsemée de vésicules arrondies, plus ou moins grandes, qui traduisent indubitablement les



localisations du matériel injecté (goudron). De vastes plages de sang extravasé sont visibles dans et sous la tumeur. Ces plages sanguines sont bordées d'une frange d'éléments nécrosés, de débris cellulaires très chromatophiles et de leucocytes. Quelques cellules épithéliales, à cet endroit, sont polynucléées, mais partout ailleurs elles sont normales. A noter cependant un aspect fibroblastique de ces cellules au centre d'un gros épaissement de l'épithélium.

8 jours après cette 1<sup>re</sup> amputation, l'animal mourut. La dernière tumeur, qui avait encore augmenté de volume ( $4 \times 6 \times 3$  mm.), ainsi que le cœur, le foie, la rate, les poumons, furent alors prélevés.

Histologiquement on constate que la tumeur a pris des proportions considérables : elle a infiltré et digéré tous les tissus de la moitié gauche de la queue. Il ne reste plus que quelques fragments de muscles amincis. Ici encore, les vésicules formées par l'injection de la solution existent en quantité relativement considérable ; elles sont cependant plus petites qu'auparavant. La partie externe de la tumeur apparaît comme une culture pure de cellules épithéliales étroitement juxtaposées. Au milieu de cette région apparaissent des plages irrégulières de mucus simulant presque un tissu cartilagineux hyalin avec quelques groupes isogéniques formés de plusieurs cellules (Planche VI). Cependant, les atypies cellulaires constituent le fait le plus remarquable révélé par cette tumeur : dans tout le champ de la néoplasie on trouve nombre de cellules pluri-nucléées ou du moins à noyaux polylobés et très chromatophiles (Planche VII). C'est la première fois, depuis le début de mes recherches sur la cancérisation du Triton, qu'il m'est possible d'observer un tel dérangement de la structure cellulaire.

Atypie encore, celle que présentent plusieurs cellules bourrées de pigment et disséminées un peu partout.

Une autre anomalie importante est représentée par une vascularisation considérable, car il n'est pas banal de voir une masse de tissu épithélial irriguée à un tel degré. Ce fait peut sans doute être lié au développement si rapide et si exubérant de la tumeur.

En somme, il se dégage de l'examen de ces coupes l'idée que la suractivation des cellules épithéliales incite ces dernières à manifester toutes leurs potentialités, sans que les régulateurs habituels soient capables de freiner et d'ordonner toute cette exubérance. Ainsi, telle cellule de fabriquer du pigment, telle autre du mucus, telle autre encore de garder son aspect normal.



Les malformations nucléaires ne seraient en définitive que les aspects d'une dégénérescence qui, inévitablement, frappera tôt ou tard chaque cellule « cancérisée »<sup>1</sup>.

La mort rapide de l'animal serait due à une intoxication, véritable cachexie « cancéreuse »<sup>1</sup>.

Il m'a été impossible de découvrir des métastases dans le foie, la rate, le cœur ou les poumons.

Les conclusions à tirer de ce cas sont extrêmement importantes. L'injection d'une solution diluée de goudron, sous la peau des Tritons, dont l'effet sur l'épithélium cutané a été précisé au cours de nos expériences antérieures, peut préparer l'apparition d'une néoplasie plus maligne et plus atypique dans ses éléments et son évolution.

*Résumé* : Les observations précédentes permettent de dire que :

1. Les infiltrations épithéliales provoquées par l'injection sous-cutanée de goudron ont une évolution et une structure caractéristiques permettant de les grouper sous le terme de « néoplasies épithéliales à cellules normales » (Planches VIII et IX).

2. Lorsqu'un traumatisme déclenche à un moment donné une réaction vasculaire dans le stroma d'une néoplasie épithéliale à cellules normales, la tumeur se transforme en une « néoplasie à cellules atypiques » (Planches VI et VII).

### **C. Action du goudron dans des tissus larvaires. (Têtards de Grenouilles)**

Dans le but d'analyser le comportement des tissus larvaires vis-à-vis des substances cancérigènes, nous avons injecté du goudron dilué sous la peau du dos de têtards de Grenouilles. Les têtards ont une longueur moyenne totale de 1,5 cm. Il était par ailleurs intéressant de suivre l'évolution des troubles ainsi produits jusqu'à la métamorphose des larves.

Les animaux furent anesthésiés par la tricaïne (solution à 0,1 %). L'injection est faite au moyen d'une seringue de verre très fine, la seringue étant fixée sur un support solide mais mobile. L'injection fut poussée exactement dans la région d'implantation de la queue, dorsalement. Après la première injection, qui fut faite le 7. 5. 41, sur les 16 têtards injectés, 4 moururent dans la nuit qui suivit. Le 12. 5. 41, il restait 11

<sup>1</sup> Voir plus loin les réserves qui doivent être faites sur le terme *cancer* appliqué aux néoplasies provoquées du Triton.

animaux, dont 2 présentaient une petite bulle sous-cutanée formée par l'huile injectée. Tous les animaux, à l'exception de ces 2 derniers, furent ré-injectés et présentèrent alors la petite bulle caractéristique.

7 jours, 13 j., 21 j., 30 j., et 43 j. après la 1<sup>re</sup> injection, des animaux furent fixés. La petite bulle d'huile sous-cutanée fut bientôt remplacée par une légère dépression des tissus, mais celle-ci se combla peu à peu et disparut.

L'histologie de ces têtards ne révéla rien de particulier en ce sens qu'il fut impossible de déceler, à aucun moment, l'apparition de tumeurs ou de néoplasies. Toutefois, chez un têtard métamorphosé, il existait ventralement, dans une zone de 2 mm<sup>2</sup> environ, une hyperplasie assez considérable de l'épithélium. Mais il n'y avait aucune infiltration cellulaire profonde; l'épithélium restait bien limité par la membrane basale. L'expérimentation fut conduite jusqu'à la métamorphose avec élevage de petites grenouilles, mais elle est rendue difficile du fait de la grande mortalité des individus à ce moment-là.

Le fait de n'avoir pu créer d'images histologiques semblables à celles qui se voient dans les territoires neutres, à la suite de l'injection de goudron dilué, s'accorde avec ce que l'on sait de la réaction des territoires de régénération. Il se confirme donc que les tissus jeunes, histologiquement sinon biologiquement, restent indifférents à l'égard de la substance cancérigène. Ici, cette indifférence paraît se manifester aussi bien dans l'épithélium que dans les tissus du derme. Une certaine maturation, une certaine différenciation des tissus sont nécessaires pour que soit traduite histologiquement la propriété cancérigène du goudron et des autres substances carcinogénétiques.

*Résumé* : On peut dire que l'injection sous-cutanée de goudron chez des têtards de grenouilles ne crée pas de modifications histologiques locales, ni de perturbations physiologiques générales.

---

### III. DISCUSSION

#### 1. — Histologie et biologie des tumeurs du goudron.

L'aspect histologique et l'évolution particulière des tumeurs du goudron chez le Triton méritent de retenir notre attention. Nous avons vu qu'un traumatisme intervenant sur une néoplasie à cellules normales déclenchait la formation d'une néoplasie que nous avons nommée « néoplasie à cellules atypiques ». Pour l'instant, cette distinction, purement morphologique, sera conservée, le nombre de néoplasies à cellules atypiques étant trop restreint pour nous permettre une étude précise de leur évolution. Les néoplasies à cellules normales, par contre, nous permettent d'assister à un développement en 4 stades, soit (v. fig. 6) :

1. Hyperplasie de l'épithélium (8<sup>e</sup> j.).
2. Infiltration interglandulaire (15<sup>e</sup> j.).
3. Infiltration du tissu cellulaire sous-cutané (25<sup>e</sup> j.).
4. Infiltration des muscles.

Aucune réaction vasculaire, fibroblastique ou leucocytaire n'est visible au début. Ce n'est que tardivement que l'on assiste à une faible prolifération du mésenchyme et à l'accumulation d'éléments migrants.

Si nous résumons rapidement les observations faites au cours des essais de cancérisation de la peau chez d'autres animaux, nous constatons ce qui suit :

Chez la Souris, l'hyperplasie de l'épithélium peut être visible dès le 15<sup>e</sup> j. (CHAMPY et VASILIU, 1923, 13). Elle est accompagnée de troubles de la kératinisation et de la formation des poils. Dès ce moment, déjà, apparaissent dans les tissus dermiques des éléments migrants et en particulier des mastocytes (MÉNÉTRIER, PEYRON et SURMONT, 1923, 38). Puis les poils disparaissent complètement, l'hyperplasie s'accroît, et il apparaît des papillomes (90<sup>e</sup> j.). Dès le 150<sup>e</sup> jour après le premier badigeonnage, la basale cesse d'être distincte et les cellules épithéliales envahissent les tissus sous-jacents (MÉNÉTRIER, PEYRON et SURMONT, 1923, 38). Le cancer du goudron chez la souris est dès lors constitué (ROUSSY, LEROUX et PEYRE, 1922, 52).

Chez le Lapin, ITCHIKAWA et BAUM (1923-24, 30) observent aussi une hyperplasie de l'épithélium bien marquée dès le 8<sup>e</sup> jour après le 1<sup>er</sup> badigeonnage. Comme chez la souris, l'alopecie est bientôt totale. Les glandes sébacées s'atrophient et l'on note une accentuation des prolongements interpapillaires (MÉNÉTRIER, PEYRON et SURMONT, 1923, 38). La réaction du derme est précoce et se manifeste par une dilatation des capillaires, une augmentation du nombre des fibroblastes, une diminution des fibres élastiques. Contrairement à ce que l'on observe chez la souris, il n'y a pas d'éléments migrants. L'épithélioma peut être constitué dès le 35<sup>e</sup> jour (ITCHIKAWA et BAUM). Cette évolution, cependant, n'est pas toujours la même. ROUSSY, LEROUX et PEYRE (1924, 52), puis LEROUX (1927, 33) ont insisté sur les modalités de la stroma-réaction : dans certains cas, l'épaississement scléreux progressif du stroma semble avoir entraîné la régression des éléments tumoraux ; par contre, alors qu'il s'agit d'une tumeur en activité proliférative croissante, il n'existe dans le stroma envahi aucun signe de réaction scléreuse. Il semble donc possible de conclure de tels faits qu'il existe une relation évidente entre l'accroissement néoplasique et la dissociation du stroma conjonctif d'une part, la régression tumorale et la densification du stroma d'autre part.

Chez le Cobaye, le badigeonnage de la peau ne provoque pas la formation d'une néoplasie épithéliale. L'épithélium s'hyperplasia, il apparaît dans le derme une légère réaction vasculaire, mais ces phénomènes régressent ensuite et l'on assiste à une atrophie progressive du derme et de l'épiderme, sans que la membrane basale ait été dépassée. Cette évolution se retrouve chez le Rat. Toutefois, dans ce cas, il apparaît dans le derme quelques éléments migrants (mastocytes) (ITCHIKAWA et BAUM, 1924, 30).

Chez l'Homme, des applications journalières d'une solution à 1 % de benzopyrène dans le benzol sur la peau (26 sujets) ont provoqué les phénomènes suivants : érythème, pigmentation, desquamation, formation de verrucosités, infiltration des tissus dermiques. Les phénomènes les plus constants ont été la pigmentation et la formation de verrucosités. Du point de vue histologique, on a constaté de l'hyperkératose et de l'acanthose, une vacuolisation inconstante des cellules du stratum spinosum, une augmentation de la mélanine dans les cellules basales, un processus inflammatoire dans la portion papillaire du chorion, autour des follicules pileux et des glandes sébacées, quelques anomalies cellulaires (cellules géantes) (COTTINI et MAZZONE, 1939, 16).

Il ressort de ces faits que le goudron (ou les substances cancérigènes pures) mis en contact avec la peau de divers animaux, produit toujours, d'une part, une hyperplasie de l'épithélium, suivie ou non d'une infiltration des plans profonds, d'autre part surtout, *une réaction quasi spécifique des tissus sous-jacents*.

Si nous reprenons maintenant l'évolution et l'architecture cytologique des néoplasies à cellules atypiques, nous voyons que la tumeur en question est formée d'éléments très atypiques. Le dérangement structural porte surtout sur les noyaux qui sont irréguliers, polylobés et très chromatophiles. Les cytoplasmes très granuleux sont plus ou moins abondants. La sécrétion de mucus et la pigmentogenèse montrent l'importance du désordre métabolique provoqué. La tumeur n'est pas limitée et l'on trouve à très grande distance des groupes de cellules qui disjoignent les fibres musculaires (Planche VI). Cette « néoplasie à cellules atypiques » évolue rapidement et paraît ne plus pouvoir régresser.

Son stroma n'est pas nettement visible ; cependant, la vascularisation de la tumeur est grande et il semble que son activité en dépende. On est dès lors en droit de penser que l'amputation a déclenché la réaction inflammatoire indispensable à la réalisation d'un cancer véritable que le goudron seul était incapable de provoquer. D'autre part, l'hypersensibilité du territoire de régénération au traumatisme, telle qu'elle s'est révélée au cours de nos expériences, et qui aboutit à la formation de régénérats très petits, paraît être aussi un facteur dont il faut tenir compte. Mais il ne fait pas de doute que la réaction vasculaire est un facteur pathogénique primordial de cette néoplasie, ce qui s'accorde encore avec ce que l'on vient de voir à propos du cancer du goudron, chez quelques animaux. Il est d'ailleurs frappant de voir se développer plus rapidement des néoplasies à cellules normales dans les endroits où l'injection du matériel cancérigène a entraîné d'abord une extravasation sanguine. Mieux que tout autre tissu, le sang stimulerait et nourrirait la cellule épithéliale cancérisée.

Du point de vue anatomo-pathologique, il existe donc une certaine opposition entre la tumeur ci-dessus décrite et les néoplasies à cellules normales, qu'elles se développent dans un territoire neutre ou un territoire de régénération. Ces dernières, formées de cellules cubo-cylindriques, à protoplasme clair et assez abondant, pourvues d'un noyau arrondi, régulier, ne sont pas cytologiquement pathologiques (Planche VIII). Seules l'hyperplasie et l'effraction de la membrane basale révèlent



le processus nouveau qui les atteint (Planche IX). En somme, la néoplasie à cellules normales, tout en présentant des signes nets de malignité tels que l'infiltration des tissus sous-jacents et un pouvoir de prolifération accru, ne montre pas les troubles cytologiques et histologiques profonds que l'on trouve dans les néoplasies à cellules atypiques et les cancers achevés des autres animaux. De plus, l'absence de stroma-réaction et la régression tardive du processus infiltrant s'opposent à l'idée que nous sommes en présence d'une tumeur cancéreuse véritable. Aussi pensons-nous avoir à faire avec une sorte de *précancer*, mais d'un précancer qui serait très près d'un cancer achevé du genre « épithélioma basocellulaire ». Mais dès à présent, nous attirons une fois de plus l'attention sur l'absence de toute réaction vasculaire ou fibroblastique du derme, car il n'y a pas ici, comme chez les Lapins, de processus scléreux simultané de la régression de la tumeur. Le derme du Triton présente une trame fibrillaire extraordinairement lâche ; il est surtout cellulaire. Et malgré son grand pouvoir de prolifération et de régénération, nous ne le voyons pas réagir et s'opposer à l'invasion épithéliale, du moins lorsque nous expérimentons sur des territoires neutres ou des territoires de régénération complètement différenciés.

## 2. — La Cancérisation.

Le problème de la cancérisation a inspiré de nombreux mémoires, mais il faut remarquer que jusqu'à présent une trop grande part d'hypothèse était nécessaire à une tentative d'interprétation des phénomènes observés. Cet état de choses n'a pas beaucoup varié et nous sommes réduits aujourd'hui encore à faire des suppositions. Il n'est pas sans intérêt de rappeler rapidement l'évolution des idées dans ce problème si complexe. BANG (1923, 3) pense qu'il est hors de doute que deux facteurs différents sont nécessaires pour le développement du cancer : l'un faisant la transformation cancéreuse de la cellule, tandis que l'autre, attaché à la substance cancérigène ou séparé de celle-ci, invite les cellules à se diviser et provoque en même temps les processus d'hyperplasie qui accompagnent l'évolution du cancer. Dans un travail ultérieur (1928, 3) le même auteur précise que les influences qui s'exercent sur l'organisme, tout en stimulant les divisions cellulaires, sont capables d'affaiblir le tissu ambiant, deviennent ainsi cancérigènes. Ainsi, le tissu biologiquement malin est un tissu où les cellules ont atteint, par des divisions successives, un certain



degré de « virulence » équivalent à la résistance du tissu ambiant.

LADREYT (1924, 32) constate que de toutes les propriétés qui caractérisent essentiellement la cellule cancéreuse, il n'y en a que deux qui soient vraiment spécifiques : la proliféricité illimitée et la faculté migratrice excessive. L'acquisition de ces deux propriétés confère aux cellules leur malignité. Dans un tissu normal, tout se passe comme si les échanges entre les cellules épithéliales et les éléments mésenchymateux d'une part, entre le complexe épithélio-conjonctif et le milieu d'autre part, étaient réglés de telle façon que la croissance de l'un quelconque de ces tissus ne peut franchir une limite assez étroitement fixée (constante évolutive). Dès lors on peut en conclure que la perturbation de la constante évolutive entraîne l'anarchie des cellules néoplasiques et que le trouble, siégeant soit dans un tissu, soit dans une cellule, soit dans un complexe tissulaire, a pour substratum une anomalie de leur composition chimique.

La conception de BOUNHIOL (1926, 7) s'apparente à celle de WARBURG (1928, 60) pour lequel la cause déterminante du cancer réside dans la composante anaérobie du métabolisme des cellules normales du corps en voie de croissance, ainsi que dans le fait que cette composante résiste mieux aux lésions que la respiration. De là vient que toutes les atteintes auxquelles le corps est soumis dégagent la composante anaérobie en favorisant la prolifération de cellules ayant les propriétés des cellules cancéreuses.

Pour BABÈS (1929, 2), l'action immédiate du goudron sur les tissus est une action destructive. Les processus prolifératifs ne sont pas la conséquence directe de l'action du goudron. Cette constatation apporte une précision aux idées de REDING (1935, 48). Celui-ci pense que l'éclosion d'un cancer exige le concours de deux facteurs : un état local de régénération cellulaire et un état général de réceptivité. Dans le foyer de régénération cellulaire, le cancer naît d'une des cellules jeunes en mitose, dont l'activité divisionnelle est entretenue par la présence de résidus de la protéolyse cellulaire ou nécrones. C'est la résorption des résidus de la lyse cellulaire qui existe toujours dans un foyer de régénération qui modifie d'une façon caractéristique le métabolisme général. Il ajoute que ces modifications humorales peuvent amener l'état de réceptivité.

Dans un récent mémoire consacré au « Précancer et à la Carcinogénèse », DES LIGNERIS (1940, 18) aboutit aux conclusions suivantes : une substance cancérogène déclenche dans la cellule un certain processus inconnu qui tend à aboutir au

cancer. Lorsque ce processus a apporté certaines modifications histologiques ou physiologiques, le cancer apparaît, quelquefois « spontanément », sans nécessiter d'irritations ultérieures. Dans de nombreux cas, par contre, le processus, une fois installé, peut être entretenu par n'importe quelle irritation qui provoque la prolifération cellulaire. Quelle que soit la puissance cancérigène d'une substance, elle ne peut altérer le métabolisme d'un seul coup. Une série de générations successives est nécessaire, et plus les cellules se divisent rapidement, plus la cancérisation sera rapide. Ce qui accélère la multiplication cellulaire n'a en soi aucune importance, pourvu qu'une certaine altération critique de la cellule ait été produite.

Après avoir analysé diverses tumeurs du point de vue histologique, FOULDS (1940, 26) passe en revue les théories les plus modernes du cancer. Il constate alors que certains faits nouveaux ne sauraient être négligés pour l'interprétation générale de la cancérisation et du cancer. Ces faits sont les suivants : il est maintenant évident qu'une organisation structurale et fonctionnelle de la cellule néoplasique est compatible avec la malignité ; habituellement, les tumeurs sont au-dessous de la perfection des tissus parents, ce qui résulte d'une part de leur rapide prolifération, mais surtout de leur détermination inhérente (« inherent limitations »). Les tumeurs conservent donc plus ou moins les propriétés du tissu originel, avec des particularités individuelles. Toutes ces propriétés sont permanentes et héréditaires, et la transformation d'une cellule normale en cellule maligne est un processus irréversible.

En somme, ces diverses conceptions s'accordent sur le point suivant : la cancérisation comporte au moins deux facteurs, l'un agissant sur la prolifération, l'autre sur le métabolisme interne qui maintient dans la cellule un certain processus grâce auquel celle-ci continue de se diviser. Les plus récentes recherches mettent encore l'accent sur le fait que la cellule néoplasique conserve une certaine spécificité et reste sensible à certaines régulations de l'ambiance.

Pour nous, la cancérisation de l'épithélium cutané du Triton au moyen du goudron n'est pas, morphologiquement, très différente de celle que l'on provoque, dans les mêmes conditions, chez les Mammifères. Physiologiquement, il résulte de ces recherches que la cellule épithéliale acquiert, sous l'influence de la substance cancérigène, deux activités nouvelles. A vrai dire, il s'agit plutôt de l'exaltation de deux phénomènes qui normalement existent dans la cellule : la prolifération et la fabrication de ferments protéolytiques. L'augmentation de l'activité karyo-

cinétique est évidente, même à un examen hâtif des préparations microscopiques. Son intensité approximative peut rapidement être évaluée par la numération des mitoses. La fabrication et la libération des ferments protéolytiques est moins aisément démontrée (ROBIN, 1926, 50). Toutefois, au fait qu'ils sont nécessaires à l'effraction de la membrane basale et à la progression de la tumeur dans l'intérieur des tissus, s'ajoutent les arguments tirés de l'étude des cellules épithéliales normales *in vitro*. Dans ces conditions, en effet, on assiste à la liquéfaction du support et l'on admet unanimement qu'elle résulte de la mise en liberté de ferments protéolytiques (EPHRUSSI, 1932, 25 ; CHAMPY et VASILIU, 1923, 13). Et encore, les difficultés techniques qui surgissent dans la culture de certains cancers sont liées à leur action protéolytique (STERN, 1936, 57).

On peut alors se demander de quelles réactions chimiques profondes dépendent la prolifération et la sécrétion de ferments ? Un fait semble bien établi : c'est que ces deux manifestations de la vie cellulaire ne sont pas directement liées l'une à l'autre. Elles sont séparées par tout un groupe de réactions qui se retrouvent dans toute cellule vivante et que nous appelons le métabolisme. On doit pouvoir agir sur l'une sans modifier sensiblement l'autre. Pourtant une substance cancérigène, intervenant dans le métabolisme, les stimule, les « catalyse » toutes deux. Schématiquement, le processus de la cancérisation pourrait donc être envisagé de la façon suivante : la substance cancérigène interviendrait dans une seule des réactions du métabolisme « central », mais déclencherait un trouble tel, dans les chaînes de réactions qui aboutissent à la prolifération d'une part, à la sécrétion de ferments protéolytiques d'autre part, que ces fonctions cellulaires deviennent au bout d'un certain temps irréversiblement prédominantes. Or, c'est le fait de la différenciation d'« atténuer certaines fonctions pour en intensifier d'autres » (DALCQ, 1941, 17). Il semble donc que l'action cancérigène dépende pour une part de la différenciation histophysiologique des cellules qui y sont soumises. En effet, dans l'épiderme — comme dans les autres tissus — les cellules n'ont pas toutes les mêmes fonctions ; les cellules de la couche germinative ont des activités autres que celles de la couche malpighienne. Et nous avons vu (cf. page 177), en déterminant la position spatiale des mitoses d'une néoplasie, qu'elles ne se trouvaient pas directement au contact des tissus infiltrés, mais occupaient une zone moins profonde de la néoplasie. Par contre, les cellules infiltrantes sont celles qui dérivent de la couche basale de l'épiderme et qui sont capables de

lyser les tissus conjonctifs sous-jacents. Dans l'épithélium cutané, une même intervention manifesterait donc plus encore qu'auparavant l'hétérogénéité de sa composition. De façon générale, on pourrait dire que dans une néoplasie constituée, le comportement histo-physiologique de chaque cellule est la conséquence de son évolution antérieure, c'est-à-dire du degré de différenciation qu'elle avait atteint. « La cellule cancéreuse est une cellule normale transformée en cellule maligne, mais gardant néanmoins tous les caractères spécifiques de cellule de l'organisme » (STERN, 1936, 57). Mais nous comprenons aussi l'apparition de structures apparemment nouvelles dans la tumeur à cellules atypiques.

### 3. — Le temps d'incubation du processus cancéreux.

Chez les Tritons, l'effraction de la membrane basale par l'épithélium hyperplasié sous l'influence du goudron se produit vers le 6<sup>e</sup> jour en moyenne. Il en est de même chez les animaux traités par le benzopyrène et le méthylcholanthrène. Nous n'avons jamais observé l'inefficacité de ces corps; autrement dit, il apparaît dans un délai de 6 jours 100 tumeurs sur 100 animaux injectés; quant au nombre des injections, il ne modifie pas sensiblement le temps d'incubation des néoplasies. Ces résultats divergent quelque peu des faits observés au cours du badigeonnage des Mammifères, chez lesquels ont été mis en évidence: « une prédisposition locale (apparitions plus aisées et plus rapides de tumeurs dans la région interscapulaire), une influence de la fréquence et du rythme des applications de goudron et une action des traumatismes locaux » (ROUSSY, 1929, 52). Toutefois, en ce qui concerne cette dernière action, ROUSSY, LEROUX et PEYRE (1924, 52) « ont été amenés à cette conclusion que l'influence des traumatismes surajoutés à l'action du goudron dépend peut-être davantage de la prédisposition spontanée de l'animal que de la nature même du traumatisme ». Chez les Tritons, il semble que toute intervention surajoutée à l'action des substances cancérogènes ne fasse pas varier le temps d'incubation des néoplasies épithéliales à cellules normales, mais hâtent leur transformation en néoplasies à cellules atypiques. Ceci s'accorde avec les observations de DES LIGNERIS (1940, 18) sur la production expérimentale de tumeurs bénignes ou malignes dans la peau des souris: si l'on provoque des brûlures aux endroits badigeonnés, on ne constate aucune accélération dans la formation des tumeurs. Quelquefois, la brûlure diminue le nombre des tumeurs



produites par le badigeonnage au méthylcholanthrène, ce qui montre que pour produire une tumeur il faut un degré optimum d'irritation spécifique et que l'irritation complémentaire appliquée simultanément n'a certainement aucun effet positif, voire même qu'un effet négatif.

Nos essais de cancérisation au moyen de solutions de goudron plus ou moins concentré nous ont cependant révélé des modifications du temps nécessaire à la formation d'ulcères. La solution la plus concentrée fait apparaître des ulcérations dans un temps plus court. Ce résultat est à mettre en parallèle avec les expériences de MARTELLA (1935) et les nôtres (1937, v. page 140), au cours desquelles nous utilisions du goudron liquide non dilué en applications sur la peau des membres du Triton. A ce moment-là, nous n'aboutissions qu'à la création de moignons plus ou moins décharnés, comme si les membres avaient été brûlés. Il semble que l'on puisse attribuer ces résultats à la toxicité de la substance à l'égard des tissus. Un argument en faveur de cette interprétation nous est fourni par les courbes de mortalité montrant une mortalité plus grande dans le lot d'animaux soumis à l'action de la solution la plus concentrée. Et il devient évident que l'action cancérigène du goudron ne peut plus se manifester si la solution est injectée à une concentration toxique. Dans le même ordre d'idées, il se pourrait que l'action toxique du goudron s'ajoute à son action cancérigène dans la création des néoplasies épithéliales. Rappelons, en effet, qu'une solution à 0,5 % de goudron contient certainement beaucoup moins de corps cancérigène qu'une solution à 0,5 % de benzopyrène. A ce propos, MIESCHER, ALMASY et ZEHENDER (1941, 39) ont conclu de leurs expériences que « la présence dans le goudron de corps cancérigènes à concentration efficace autres que le benzopyrène, était improbable ». En analysant des goudrons de provenances diverses, ils trouvent d'autre part que celui de Lausanne, utilisé par les biologistes, contient 2,9 % de benzopyrène. C'est dire que les solutions de goudron employées par nos expériences contiennent environ 305 fois moins de benzopyrène que la solution à 0,5 % de ce corps. Et pourtant, à doses égales, l'injection de l'une comme de l'autre de ces solutions entraîne la formation de néoplasies dans le même temps. S. WOLBACH (1937, 61), étudiant les changements histologiques accompagnant l'action de divers corps cancérigènes et en particulier l'action du 3-4 benzopyrène sur la peau, conclut, comme l'avaient déjà fait BANG (1928, 3) et BABÈS (1929, 2), qu'ils sont tous des agents destructeurs et que leur propriété carcinogénétique

ne dépend pas d'une stimulation directe de la croissance cellulaire. L'idée d'une intervention du pouvoir toxique du goudron dans la genèse des néoplasies épithéliales du Triton n'est donc pas à rejeter à priori. Rappelons encore, à ce sujet, des conclusions semblables auxquelles aboutirent PEACOCK et BECK (1938, 46) et DUNNING, CURTIS et EISEN (1940, 19). Cependant, si nous tenons compte du seul pouvoir cancérigène des substances utilisées, nous constatons que la dose efficace chez le Triton est extrêmement petite d'une part, et que d'autre part la limite inférieure de l'efficacité n'a pas encore été atteinte (cf. NICOD et REGAMEY, 1938, 43 ; OBERLING et GUÉRIN, 1939, 44). Ceci confirmerait les observations de SHEAR (1936, 54) qui, utilisant une dose de 0,0004 mg. de dibenzanthracène, produit des tumeurs chez la souris. En somme, une certaine dose de substance cancérigène est nécessaire pour provoquer une tumeur. Cette tumeur apparaît après un certain temps de latence, temps qui varie d'une part avec les doses cancérigènes utilisées, d'autre part avec leur pouvoir toxique. Ce temps de latence varie aussi avec l'espèce animale considérée. Or, chez le Triton, un nouveau facteur peut être mis en évidence, qui semble tenir à l'état et à l'âge des tissus conjonctifs du territoire soumis à l'action cancérigène.

En effet, si le temps d'incubation des néoplasies ne varie pas avec les procédés techniques mis en œuvre pour leur réalisation dans des territoires neutres ou des territoires de régénération ayant dépassé l'âge de 36 jours, il n'en reste pas moins que ce temps augmente lorsque nous nous adressons à des territoires de régénération plus jeunes. En admettant que l'action du goudron débute dès que l'âge critique de 36 jours est atteint par le territoire en évolution, on pouvait calculer théoriquement le temps d'incubation nécessaire à la formation de néoplasies dans des régénérats de plus en plus jeunes. Par exemple pour un régénérat injecté le 30<sup>e</sup> jour, le temps d'incubation théorique devrait être de 12 jours (6 jours jusqu'à l'âge critique et 6 jours d'incubation). Pour un régénérat de 20 jours, nous obtenons de la même manière un temps égal à 22 jours. En fait, l'expérience montre qu'un régénérat injecté au 30<sup>e</sup> jour demande un délai de 22 jours et un régénérat au 20<sup>e</sup> jour, un délai de 61 jours pour former des néoplasies (Fig. 37).



1. Nb. de jours de régénération au moment de l'injection
2. Nb. de jours nécessaires pour arriver au 36<sup>e</sup> jour
3. Période de latence (à partir du 36<sup>e</sup> jour)
4. Période de latence théorique (2. + 3.)
5. Période de latence expérimentale

40	36	30	20
0	0	6	16
6	6	6	6
6	6	12	22
6	6	22	61

#### 4. — Action du goudron et des corps cancérigènes sur la croissance des régénérats du Triton.

L'action des substances cancérigènes sur la croissance a fait l'objet de plusieurs travaux. MAUER (1938, 37), étudiant l'effet de plusieurs dérivés cancérigènes sur la culture des fibroplastes de Poulet, observe un retard de croissance apparaissant plus ou moins rapidement suivant la concentration de ces corps dans les cultures. Le méthylcholanthrène introduit dans des cultures de fibroblastes de Souris et de Rats entraîne aussi un retard de croissance (EARLE et VOEGTLIN, 1938, 23). Expérimentant sur la levure, COOK, HART et JOLY (1939, 15) constatent que l'effet du 1, 2, 5, 6 - dibenzanthracène sur la respiration et la prolifération n'est pas le même suivant les concentrations utilisées. Alors qu'une forte concentration stimule la respiration et diminue la prolifération, une faible concentration stimule la prolifération et diminue la croissance. HEARNE (1939, 28) trouve que la prolifération des fibroblastes de Souris est accélérée par adjonction aux cultures de 1, 2, 5, 6-dibenzanthracène. On trouve la même conclusion dans le travail de OWEN, WEISS et PRINCE (1939, 45) consacré à l'étude de la régénération des Planaires en présence de substances cancérigènes.

Si l'on étudie les courbes de croissance de régénérats d'âge différent (v. fig. 15), on constate tout d'abord que tous les régénérats traités par le goudron ou les substances cancérigènes pures subissent un retard de croissance par rapport aux témoins ; de plus, on note une « dépression » surtout marquée pour les régénérats âgés de 9 et 16 jours.

Or cette dépression se trouve aussi bien chez les témoins que chez les animaux injectés avec l'huile goudronneuse (témoin = huile pure). Tout se passe donc comme si, à cet

âge-là, les blastèmes étaient particulièrement sensibles au traumatisme, car il ne s'agit vraisemblablement pas d'une action spécifique. Cette période de 5 à 16 et 20 jours environ apparaît donc comme une époque critique au cours de laquelle se préparent une série de phénomènes importants. Ce fait

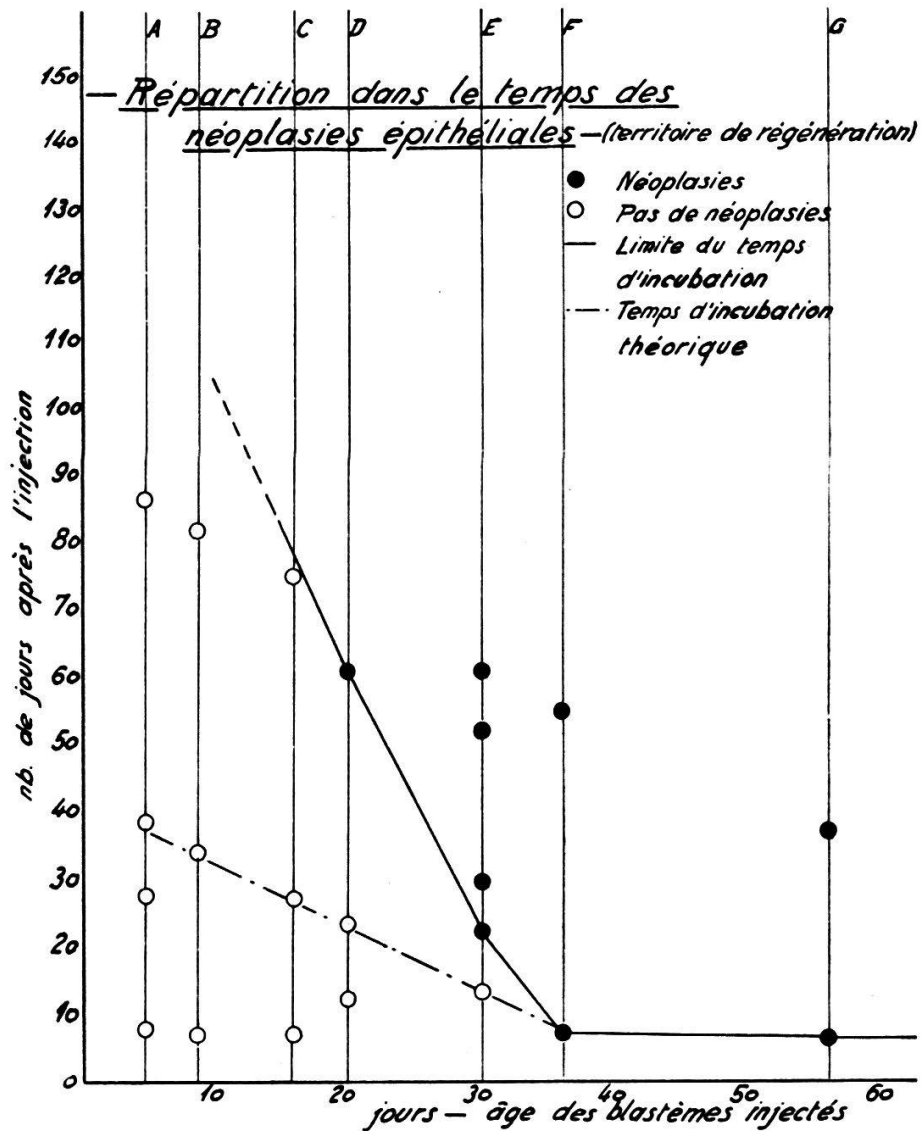


FIG. 37.

est d'autant plus remarquable qu'il s'accorde avec les données histologiques pures montrant que c'est à ce moment-là que les tissus conjonctifs et l'épiderme entrent de nouveau en contact, autrement dit, que se rétablissent les corrélations intertissulaires conjonctivo-épithéliales (voir page 155).

Il ressort donc de ces mesures que le goudron exerce une action générale d'inhibition sur la croissance des régénérats de Triton, contrairement à ce que l'on pourrait penser a priori (Fig. 38).

### 5. — La stroma-réaction dans les territoires neutres.

On donne le nom de stroma au tissu nourricier, c'est-à-dire à la charpente conjonctivo-vasculaire du tissu cancéreux. L'épithélium est donc réduit à utiliser le support que lui offre le milieu dans lequel il évolue. Mais on le voit bientôt réagir sur ce support, en transformer la consistance, la richesse en cellules, et en vaisseaux, selon ses besoins et suivant les lois de la « corrélation intertissulaire » (ROUSSY, 1929, 52). Ceci

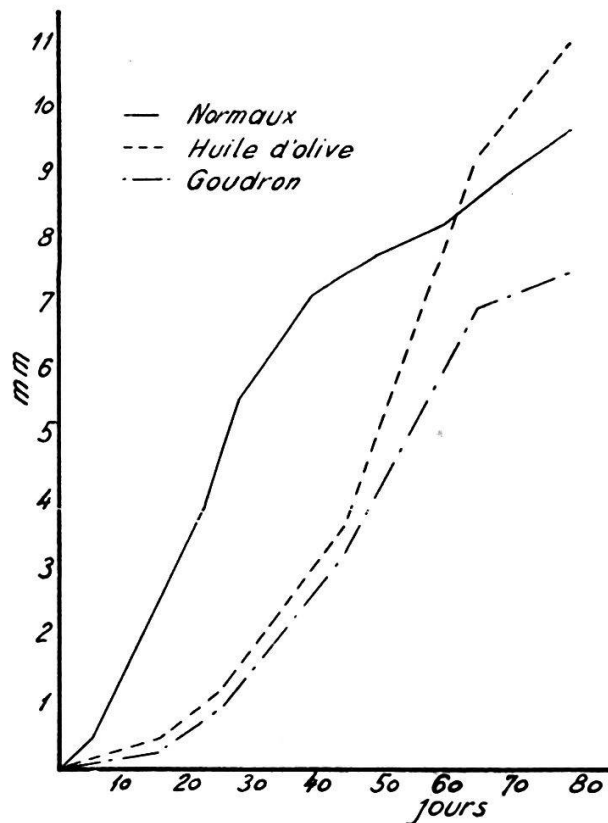


FIG. 38. — Courbes de croissance. En pointillé : animaux soumis à l'action du goudron.

est vrai pour les Mammifères mais ne l'est pas — ou du moins pas entièrement — pour les Tritons. Alors que chez les premiers, la stroma-réaction est assez fréquemment simultanée au développement des tumeurs, chez les seconds, elle est toujours largement postérieure : elle s'installe, en moyenne, 2 mois après le début des néoplasies. En somme, chez les Tritons, la stroma-réaction, tardive, comporte une prolifération des tissus conjonctifs autour des boyaux épithéliaux infiltrants, sans réaction vasculaire importante, et une mobilisation de leucocytes qui assure l'élimination des cellules épithéliales enkystées. Cette

stroma-réaction est constante pour des néoplasies épithéliales à cellules normales et paraît être la cause de leur régression. Il y aurait donc, dans la régression d'une néoplasie à cellules normales, intervention de 2 facteurs : l'absence d'une irrigation sanguine suffisante d'une part, la prolifération des cellules conjonctives d'autre part.

Intervenant sur une néoplasie à cellules normales, nous avons vu qu'un traumatisme surajouté était capable d'en modifier la structure et l'évolution, et de la transformer en une néoplasie épithéliale à cellules atypiques de caractère plus malin que la première. L'abondance des vaisseaux dans le stroma de cette tumeur nous a justement incliné à penser que l'efficacité du traumatisme résidait dans le fait qu'il déclenchait une réaction vasculaire importante. De la sorte, les cellules épithéliales, déjà « sensibilisées » par le goudron, acquièrent une activité plus grande mais aussi plus désordonnée. Il nous est impossible de préciser, sur les données de ce seul cas, l'évolution ultérieure des tumeurs de ce genre. Retenons donc uniquement de ces observations qu'une stroma-réaction comportant surtout une néoformation de vaisseaux sanguins, entraîne sûrement un développement plus rapide de la tumeur sus-jacente. Il semble qu'une nutrition particulièrement riche est nécessaire à la cellule cancérisée pour qu'elle puisse manifester entièrement ses nouvelles potentialités. Plus fragile qu'une cellule normale, elle subit donc plus facilement les variations de la composition du milieu dans lequel elle évolue.

Nous avons vu que le résultat de la cancérisation était l'exaltation de certaines fonctions cellulaires et particulièrement, en ce qui concerne l'épithélium cutané du Triton, de la prolifération et de la sécrétion de ferments protéolytiques. Nous basant sur l'histogenèse normale, nous avons suggéré que la cancérisation n'était en somme qu'une « différenciation quantitative » portant sur l'intensité de certaines réactions cellulaires, entraînant la ségrégation et la prédominance de quelques-unes d'entre elles. D'ailleurs les recherches biochimiques faites sur le tissu cancéreux montrent qu'il n'existe pas de différence fondamentale entre la composition chimique des tissus cancéreux et celle des tissus normaux en état de croissance active (ROUSSY, 1939, 52). Les chimio-différenciations des cellules soumises à l'action de la substance cancérigène, ne sont pas modifiées. Le trouble apporté est purement physiologique. Par conséquent, la stroma-réaction ne peut être comparée à la réaction inflammatoire que provoque l'introduction, dans l'organisme, d'un corps étranger. On ne saurait oublier, toutefois,

que l'injection d'une solution huileuse de goudron entraîne justement une réaction du type inflammatoire (HVAL, 1938, 29). Mais cette réaction est tardive (PEACOCK et BECK, 1938, 46). « Les gouttelettes d'huile subissent un enkystement. Dans la paroi du kyste se différencient des éléments mononucléaires et s'amasse une grande quantité de leucocytes. L'huile est attaquée in situ par les mononucléaires qui sécrètent une lipase ; il y a saponification et mise en liberté d'acides gras, donc véritable digestion locale. » BINET (1935, 6), auquel on doit cette étude précise, montre aussi que « pour les substances dissoutes dans l'huile, elles peuvent, ou se concentrer dans la partie encore inattaquée, ou être résorbées plus rapidement que l'huile ». En fait, cette réaction inflammatoire n'est pas autre chose que la stroma-réaction que nous avons cru observer au niveau des néoplasies épithéliales du Triton. Cependant, il ne fait pas de doute que, dans une certaine mesure, réaction inflammatoire et stroma-réaction s'additionnent et assurent ainsi le rétablissement structural et physiologique des corrélations conjonctivo-épithéliales. En ce qui concerne la régression spontanée des néoplasies épithéliales, nous ne retiendrons désormais qu'un seul facteur, l'absence d'une irrigation sanguine suffisante, la réaction inflammatoire étant trop tardive pour qu'elle puisse encore jouer un rôle autre que celui de nettoyage des zones infiltrées.

Le problème de la stroma-réaction reste donc entier et la question se pose de savoir si, en l'absence de toute manifestation histologique, elle n'aurait point une expression purement physiologique.

Si nous reprenons brièvement l'historique de cette question, nous retenons les travaux suivants : BIERICH (1922, 5), étudiant la participation du tissu conjonctif du cancer provoqué par le goudron chez la Souris, constate une prolifération des mastocytes et une augmentation des fibres élastiques avant l'infiltration cancéreuse, un appauvrissement, tant en mastocytes qu'en fibres élastiques dès l'apparition et l'infiltration en profondeur des bourgeons épithéliaux. Il semble que l'élastine apparaisse dans des conditions multiples, non seulement dans la carcinogénèse, mais encore partout où la structure physiologique des colloïdes protoplasmiques subit des modifications qui changent son pouvoir d'imprégnation.

DURANTE (1923, 21) insiste sur ce fait que l'épithélium proliférant « in situ » n'est qu'un danger latent. Il ne devient épithélioma que lorsqu'il arrive à envahir les tissus voisins. Quoique son début soit épithélial, l'épithélioma est une lésion tissulaire complexe où l'épithélium envahissant se heurte aux



tissus qu'il envahit. Des rapports existent normalement entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif. S'ils s'entr'aident, ils s'opposent aussi l'un à l'autre et se font équilibre, chacun résistant à une exubérance qui devient manifeste lorsque l'un d'eux disparaît ou simplement subit une diminution de sa vitalité. Cette dernière constatation, faite déjà longtemps auparavant, a été confirmée depuis par d'innombrables travaux (DREW, 1923, 22 ; EPHRUSSI, 1932, 25 ; etc.).

Examinant le rôle de la membrane basale, CAUDIÈRE (1925, 11) admet avec PRENANT, que la basale paraît être le résultat d'un ensemble d'interactions qui ont l'épithélium et le conjonctif comme facteurs. Le conjonctif intervient essentiellement par sa substance, car la basale représente une région particulière du symplasme lamellaire. D'autre part, l'influence morphogène de l'épithélium est indispensable à sa constitution et au maintien de sa structure normale. Dans une autre publication, le même auteur (1926) émet l'idée que l'effondrement de la basale est en réalité le résultat d'une modification de l'équilibre des tissus. Ce qui varie, ce n'est pas la nature de l'élément conjonctif, mais l'influence que l'épithélium exerce sur lui.

En 1924 déjà, LADREYT (32) écrivait que pour être atténuée dans les lésions inflammatoires pures, la régulation élémentaire d'un tissu par un autre tissu ne fait pas complètement défaut ; la preuve en est, ajoutait-il, qu'un épithélium simplement irrité demeure toujours endigué par son conjonctif. Au contraire, la genèse d'un cancer épithélial a pour corollaire la disparition progressive de l'individualité potentielle du mésenchyme et de son influence régulatrice. De ces observations, nous ne pouvons tirer qu'une conclusion, c'est que l'épithélium néoplasique inhibe la faculté régulatrice du tissu avec lequel il végète et dont il dirige l'évolution.

En somme, cette conclusion est aussi celle de STERN (1936, 57) : les cellules cancéreuses inhibent la croissance des cellules normales ; les cellules normales stimulent la croissance des cellules cancéreuses.

La conception de BANG (1928, 3) attribuant aux substances cancérigènes le pouvoir d'affaiblir le tissu que la cellule cancérisée doit envahir, est dès lors passible d'une autre interprétation : ce pouvoir d'affaiblir le stroma n'est peut-être pas une propriété des substances cancérigènes, mais une des propriétés nouvelles acquises par la cellule épithéliale au cours de la cancérisation (prolifération, libération de ferments protéolytiques).

Ainsi arrivons-nous à cette idée que la cancérisation de l'épithélium, chez le Triton tout au moins, comporte un mécanisme de sûreté grâce auquel l'épithélium cancérisé, même en l'absence de toute stroma-réaction, pourra envahir les tissus sous-jacents. On sait que les premiers produits de dédoublement des protéines (peptones) sont les aliments nécessaires à la prolifération (CARREL, 1926, 10 ; EPHRUSSI, 1932, 25 ; STERN, 1936, 57). D'autre part, ROSENBOHM (1937, 51) suggère que le glutathion formé au cours de l'autolyse des tissus normaux envahis, pourrait être utilisé soit pour la formation d'une nouvelle protéine au sein de la tumeur, soit pour l'activation d'enzymes telles que la méthylglyoxalase ou la cathepsine présentes aussi bien dans la tumeur que dans les tissus normaux. Point n'est donc besoin de stroma-réaction anatomiquement visible pour que se développe la néoplasie à cellules normales du Triton. Mais alors, la régression de cette tumeur ne serait que l'expression d'un trouble cellulaire peu profond, encore réversible. De là notre opinion que ce genre de néoplasie n'est en quelque sorte qu'un précancer, biologiquement parlant.

#### **6. — La stroma-réaction dans les territoires de régénération.**

Dans un territoire de régénération en évolution, la question de la stroma-réaction se pose dans deux expériences distinctes :

1<sup>o</sup> L'injection de goudron dans un blastème ou un régénérat jeune, ne dépassant pas l'âge de 36 jours, provoque la formation d'une hyperplasie épithéliale. La membrane basale n'est pas débordée.

2<sup>o</sup> L'injection de goudron dans une queue complètement différenciée donne naissance à une néoplasie épithéliale à cellules normales. Si l'on sectionne le membre au moment où la tumeur a acquis un certain développement, la section passant à travers la néoplasie, la régénération n'est pas empêchée. Malgré la cancérisation des cellules épithéliales prenant part à la régénération de l'organe, il ne se forme pas de tumeur dans le régénérat. Seule la partie de la néoplasie enrobée dans les tissus vieux de la base continue son évolution.

Dans la première expérience, les cellules épithéliales qui subissent l'action du goudron prolifèrent. Mais le maintien de l'intégrité de la basale semble démontrer que les réactions aboutissant à la libération des ferments protéolytiques nécessaires à l'envahissement des tissus sous-jacents sont restées indemnes. Toutefois, la production de ferments, véritable fonction cellulaire, même si elle n'est pas augmentée par la substance cancéri-

gène, doit exister. Il faut donc admettre qu'un processus régulateur intervient soit directement dans l'épithélium, soit dans les tissus conjonctifs, qui a pour effet de neutraliser l'action protéolytique. La seconde expérience nous incline à penser que le « mécanisme tampon » doit se trouver dans les tissus conjonctifs puisque dans ce cas, la manifestation du processus cancéreux

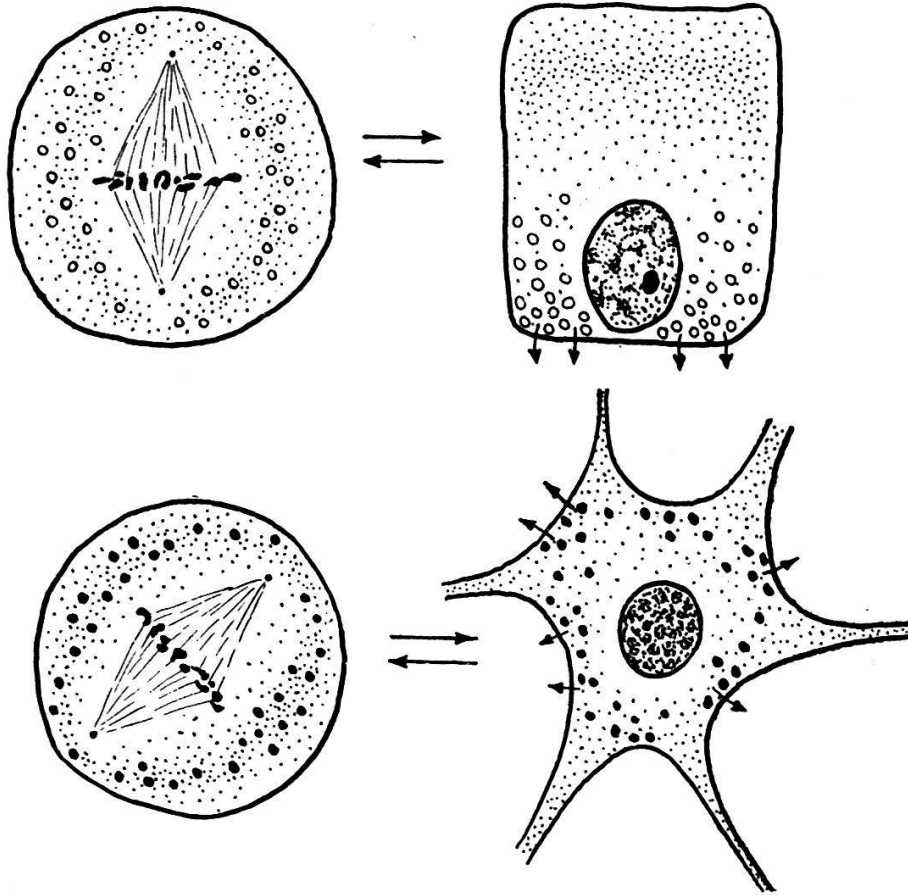


FIG. 39. — Antagonisme entre la prolifération et la différenciation. Pointillé : kératinisation ; O = ferments protéolytiques de la cellule épithéliale. Pointillé : cytoplasme ; O = ferments de la cellule conjonctive.

dépend indiscutablement de l'activité des tissus conjonctifs. En effet, l'apparition de néoplasies caractérisées dans le régénérat, après qu'il ait dépassé l'âge critique de 36 jours au moins, démontre un certain degré de cancérisation indéniable de l'épithélium. C'est donc bien dans les tissus conjonctifs que doit être recherchée la cause du comportement si particulier des tissus blastématiques soumis à l'action du goudron.

Les tissus conjonctifs d'un blastème ou d'un régénérat jeune se distinguent des tissus conjonctifs d'un territoire neutre par le fait qu'ils sont capables de prolifération renouvelée. Dans la période d'état de la régénération, ils prolifèrent et sont différenciés. *Tout se passe comme si les réactions métaboliques aboutissant à la prolifération étaient devenues prépondérantes*, annihilant pour un temps, par une sorte de balancement de l'activité cellulaire interne, les réactions qui commandent et maintiennent les différenciations structurales (EPHRUSSI, 1932,

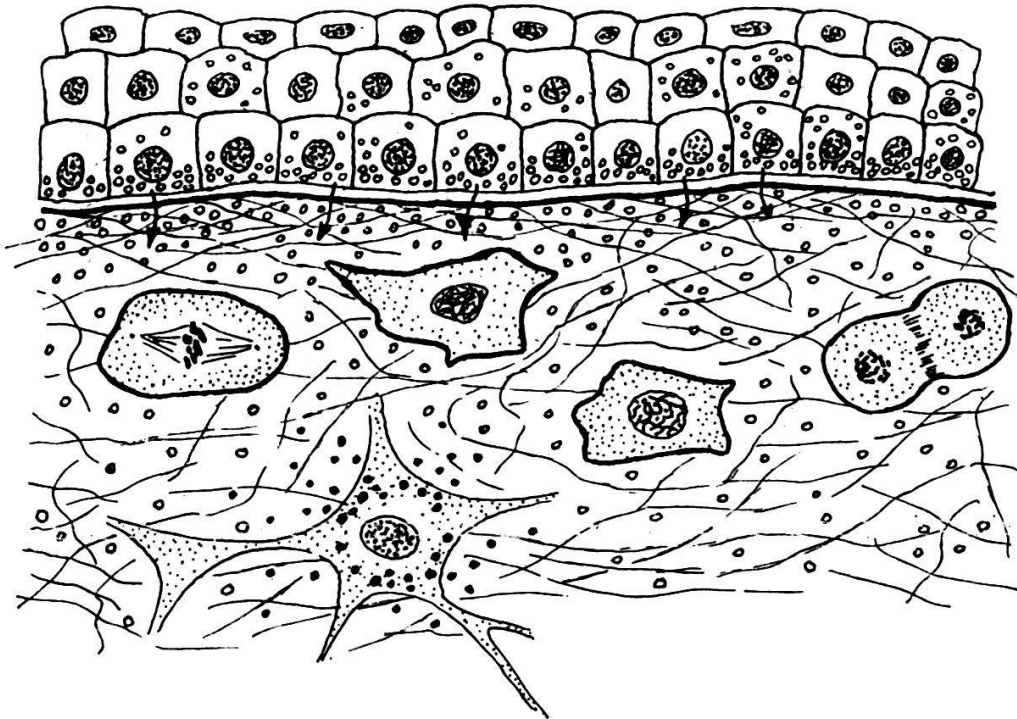


FIG. 40. — Corrélations intertissulaires : prolifération des tissus conjonctifs = inaction et diffusion des ferments protéolytiques.

25) (Fig. 39). L'absence de toute trame intercellulaire chimiquement organisée permet de penser, d'autre part, que la perméabilité de ces espaces est augmentée simultanément. Cette conception s'harmonise avec l'observation d'une imbibition des cellules épithéliales plus grande que normalement. En somme, la perméabilité des espaces intercellulaires et la prolifération intense des cellules conjonctives expliqueraient aisément l'inefficacité des ferments protéolytiques produits par l'épithélium (Fig. 40 et 41). Tout ceci appelle manifestement des confirmations.

Il n'est pas sans intérêt de rappeler ici l'échec quasi constant des tentatives de cancérisation au moyen de corps cancérogènes purs sur des cellules cultivées in vitro, c'est-à-dire en

activité karyocinétique intense (STERN, 1936, 57). Bien plus, au cours de récentes expériences, J. REGAMEY (1942, 49), a constaté que le « benzopyrène produit les mêmes effets au même âge. Le badigeonnage des jeunes mâles (de Souris) avant la puberté est sans effet sur l'action cancérigène ultérieure. On peut donc dire qu'il y a un âge du cancer provoqué comme il y a un âge du cancer spontané. L'animal, au cours de sa vie, n'est pas également réceptif au cancer du benzopyrène. Il ne suffit pas que l'agent cancérigène agisse pendant

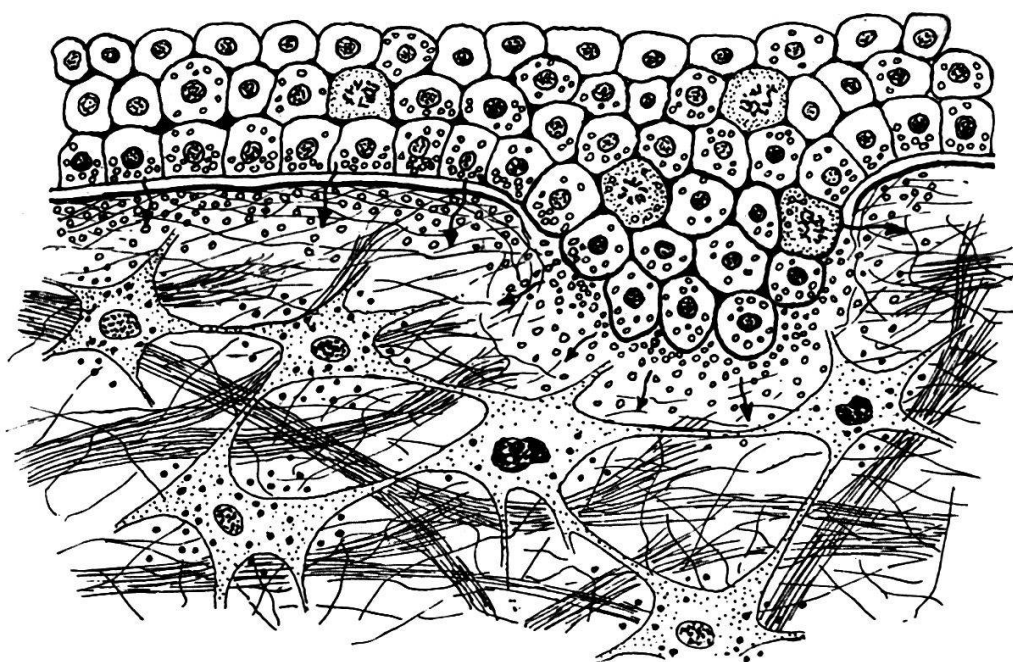


FIG. 41. — Corrélations intertissulaires : différenciation des tissus conjonctifs = action des ferments protéolytiques et effraction de la basale.

un certain temps, il faut encore que l'organisme ait un certain âge pour que ses cellules soient susceptibles d'être cancérisées. Cette susceptibilité au cancer semble donc liée à un certain état de vieillissement, d'usure du protoplasme. Chez la femelle, le badigeonnage, avant la puberté, aboutit, de plus, à la disparition de la résistance manifestée par la femelle adulte. »

Ces résultats s'accordent d'ailleurs, dans une certaine mesure, avec ceux que nous avons obtenus en injectant du goudron dilué sous la peau des têtards de Grenouilles. En effet, ici encore — nous l'avons vu — il n'a pas été possible de faire apparaître des néoplasies épithéliales ni même d'hyperplasies semblables à celles que l'on voit se développer dans un épithélium blastématique.



En résumé, on peut dire que l'injection de goudron dans un territoire en voie de régénération ne déclenche pas la formation de néoplasies épithéliales. Des tumeurs peuvent apparaître, cependant, mais après le 36<sup>e</sup> jour de régénération seulement. Ce comportement semble pouvoir être lié à la prolifération des tissus conjonctifs sous-jacents d'une part, à l'augmentation de la perméabilité des espaces intercellulaires d'autre part. Le premier de ces facteurs interviendrait en soustrayant la cellule conjonctive à l'action des ferments protéolytiques, le second en permettant la diffusion et l'élimination de ces mêmes ferments (Fig. 41).

Une fois amorcée, la prolifération des tissus conjonctifs ne peut plus être enrayée et aboutit à la régénération complète de l'organe sans que l'épithélium cancérisé puisse pénétrer dans le derme. Il ressort de ces faits que la prolifération des tissus conjonctifs d'un régénérat constitue un processus *préférentiel* de leur activité. Une néoplasie épithéliale ne peut se développer, dans un territoire en voie de régénération, tant que la prolifération des tissus conjonctifs sous-jacents ne s'est pas ralentie en deçà d'un certain niveau.

### 7. — Action cancérigène du goudron et Régénération.

Pour terminer, nous discuterons rapidement les quelques observations faites sur les rapports entre l'action cancérigène du goudron et l'évolution de la régénération.

Tout d'abord, analysons les raisons pour lesquelles le but proposé à notre 4<sup>e</sup> série d'expériences sur les territoires de régénération n'a pas été atteint.

Théoriquement, cette expérience devait entraîner l'arrêt complet de la régénération. La théorie est-elle fautive ou trouverons-nous, dans l'analyse exacte des conditions expérimentales mises en œuvre, l'explication de cet échec ? Examinons ces conditions.

Par une série d'injections de goudron dilué, nous cherchions à provoquer une réaction néoplasique de l'épithélium. L'épithélium a proliféré. Cependant, cette réaction demandait un certain temps. Le problème se ramène donc à cette question : le moment de l'amputation correspondait-il au développement maximum de la néoplasie, condition nécessaire sine qua non de l'expérience ? Nous avons sectionné la queue au 18<sup>e</sup> jour ; or, il est patent que la néoplasie n'atteignit ses plus grandes dimensions qu'aux environs du 40<sup>e</sup> jour. Cette évolution imprévisible du tissu épithélial constitue donc une première cause

d'échec. A ceci s'ajoute le fait que le peu de place occupé par la néoplasie au 18<sup>e</sup> jour laissait au niveau de la section une grande quantité de tissus conjonctifs capables d'amorcer la régénération, seconde cause d'échec.

Le problème reste donc ouvert en ce qui concerne l'action inhibitrice de l'épithélium sur les tissus conjonctifs. Cependant, nous allons voir que l'analyse des formes régénérées permet d'aborder la question complexe des corrélations intertissulaires.

Des mensurations micrométriques précises confirment l'impression que le régénérat s'incline toujours du côté où se trouve un épaissement épithélial (Fig. 34). Il semble, d'autre part, que la déviation du régénérat est d'autant plus grande que l'épaissement épithélial est plus grand. Il y aurait proportionnalité directe entre la masse épithéliale, en un endroit donné, et l'angle de déviation du régénérat, par rapport à la base. Tout se passe comme si la croissance du conjonctif était ralentie dans le voisinage de l'épiderme épaissi. D'emblée trois explications de ce fait sont possibles :

1. Sous l'influence du goudron, l'épithélium prolifère et s'épaissit. Alors que les mitoses, dans la région non stimulée de l'épiderme, se répartissent d'une façon homogène et sont orientées dans l'axe de croissance normal (axe crânio-caudal), celles des zones stimulées s'accumulent en quelques points et sont orientées perpendiculairement à cet axe. Le résultat de ces répartitions est un raccourcissement du liseré épithélial dans les régions soumises à l'action du goudron.

2. La croissance conjonctive étant modifiée par le goudron (voir action sur la croissance), le régénérat est dévié du côté de l'épaissement épithélial, c'est-à-dire du côté où se trouve accumulé le matériel cancérigène.

Il s'agirait donc, dans ces deux premières explications, d'un jeu de corrélations intertissulaires mécaniques lié exclusivement à la prolifération de chaque tissu.

3. L'épithélium exerçant une action inhibitrice sur la croissance des tissus conjonctifs, cette croissance serait plus faible au voisinage des masses épithéliales provoquées par le goudron. Il s'agirait donc ici d'un processus chimique lié au métabolisme des deux tissus en présence.

Une quatrième explication, faisant intervenir à la fois les corrélations mécaniques et les corrélations chimiques dont nous venons de parler, n'est pas à rejeter. Quoi qu'il en soit, nous sommes amené à conclure que l'architecture d'un organe régénéré dépend aussi bien de l'épiderme que des tissus sous-jacents.

Voyons maintenant ce que nous appelons « les moments critiques de la Régénération ».

L'expérimentation, c'est-à-dire l'injection dans des blastèmes d'huile d'olive pure ou associée au goudron montre qu'il existe, au cours de la régénération, au moins deux moments critiques. Le premier se place aux environs du 15<sup>e</sup> jour alors que le second paraît coïncider avec le 36<sup>e</sup> jour de régénération.

Nous avons constaté, en étudiant l'édification du blastème au point de vue histologique, que les corrélations conjonctivo-épithéliales se rétablissaient vers le 15<sup>e</sup> jour. Si l'on compare systématiquement les longueurs atteintes, à différents moments, par des régénérats injectés, il apparaît que leur croissance est d'autant plus ralentie que l'injection est faite à un moment plus rapproché du 15<sup>e</sup> jour. Le fait que ce ralentissement de la croissance est aussi bien provoqué par l'huile d'olive pure, dont on connaît l'innocuité à d'autres points de vue, que par le goudron dilué, plaide en faveur d'une action non spécifique sur les tissus. Il démontre que les cellules, à ce moment-là, sont particulièrement sensibles au traumatisme quel qu'il soit. Mais, coïncidant avec le rétablissement des corrélations intertissulaires, cet état des cellules blastématiques étaye physiologiquement le moment histologique dorénavant indéniable.

Si nous comparons maintenant la courbe générale de croissance de régénérats non injectés avec celles de régénérats imprégnés d'huile d'olive ou de goudron dilué, nous constatons que l'action de ces substances a pour effet d'allonger considérablement la phase de cicatrisation. Autrement dit, le blastème étant constitué, la croissance régénérative ne s'accélère pas. On a l'impression que le trouble apporté par l'injection intéresse surtout les éléments conjonctifs qui normalement prolifèrent activement à ce moment-là. Par la suite, ce retard est rattrapé et les longueurs totales des régénérats sont simplement fonction de la nature des substances employées.

Nous avons vu que l'injection de goudron dans des blastèmes ou des régénérats ne dépassant pas l'âge de 36 jours, n'était pas capable de provoquer la formation de néoplasies épithéliales, mais qu'elle déclenchait seulement une prolifération intense réalisant une hyperplasie sans rupture de la membrane basale. Dans les régénérats de 36 jours ou plus, par contre, il se forme des néoplasies identiques à celles qui apparaissent, dans les mêmes conditions, dans les territoires neutres. A ce fait expérimental s'ajoute l'observation que c'est à ce moment-là que s'installe définitivement la différenciation histologique. Le 36<sup>e</sup> jour, comme le 15<sup>e</sup> jour de régénération, est donc bien

un moment critique durant lequel des propriétés nouvelles naissent au sein des tissus. Dès cet instant, la détermination histogénétique de l'organe est terminée : c'est dire que le matériel cellulaire envisagé ne peut être maintenu en vie sans poursuivre en même temps l'évolution qu'il était normalement appelé à accomplir (DALCQ, 1941, 17).

Entre le 15<sup>e</sup> et le 36<sup>e</sup> jour de régénération, seule une activité karyocinétique considérable, déclenchée par la section, a remanié la structure et les constituants du tissu conjonctif et réalisé une apparente dédifférenciation. En fait, chaque cellule a conservé sa chimio-différenciation et c'est la régulation de ses réactions internes et leur « hiérarchisation » qui permettront la réapparition de sa structure morphologique spécifique. Dès lors, la « stabilisation des potentiels histogénétiques » — suivant la définition que DALCQ a donnée récemment de la détermination, mais adaptée à l'histogenèse — et l'établissement d'une répartition de moins en moins labile des substances de la charpente cellulaire entraînent des modifications corrélatives dans le comportement des tissus. Ceci est à rapprocher de ce que nous disions de la stroma-réaction dans les territoires de régénération.

---

#### IV. CONCLUSIONS

Il convient de considérer, dans ces conclusions, l'action des substances cancérigènes sur les territoires neutres et sur les territoires de régénération.

##### Action sur les territoires neutres.

1. L'injection de goudron provoque, en quelques jours (6 jours en moyenne), la formation d'une néoplasie épithéliale qui infiltre les tissus du derme après avoir rompu la membrane basale.

2. La rupture de la basale se fait simultanément en plusieurs points plus ou moins éloignés du lieu de l'injection.

3. La néoplasie est formée d'éléments épithéliaux qui paraissent normaux, histologiquement. Biologiquement, ces éléments se caractérisent par un pouvoir karyocinétique élevé et la faculté de digérer leur support conjonctif.

4. Après une période d'infiltration active, le processus régresse. Les tissus conjonctifs, tardivement, réagissent et l'on assiste à l'enkystement des boyaux épithéliaux profonds. La guérison survient en 3 mois environ.

5. L'évolution et la structure histologique caractéristique de ces infiltrations épithéliales permettent de les grouper sous le terme de « néoplasies épithéliales à cellules normales ».

6. Les solutions de goudron plus ou moins concentrées agissent respectivement plus ou moins rapidement.

7. Considérant le moment d'apparition des ulcérations épidermiques, on peut dire que le goudron est plus actif que le méthylcholanthrène, celui-ci étant lui-même plus actif que le benzopyrène.

Toutefois, il semble bien que ce test ne se rapporte pas au pouvoir cancérigène de ces corps, mais à leur toxicité pour les tissus. Chez le Triton, leur pouvoir cancérigène est égal, le méthylcholanthrène, le benzopyrène et le goudron créant dans le même temps des néoplasies épithéliales à cellules normales identiques les unes aux autres.



8. Lorsqu'un traumatisme déclenche à un moment donné une réaction vasculaire dans le stroma d'une « néoplasie épithéliale à cellules normales », la tumeur se transforme en une « néoplasie à cellules atypiques ».

9. Les « néoplasies à cellules normales » se rapprochent par leurs propriétés et leur comportement biologiques des états précancéreux et les « néoplasies à cellules atypiques » peuvent être, dans une certaine mesure, confondues avec un cancer, tel qu'il apparaît chez les Mammifères badigeonnés au goudron.

10. Dans l'une comme dans l'autre de ces néoplasies, le processus cancéreux évolue localement et ne montre pas de tendance à former des métastases.

### **Action sur les territoires de régénération.**

1. L'injection de goudron dilué dans des blastèmes ou des régénérats provoque des réactions tissulaires différentes suivant que l'on s'adresse à des tissus jeunes ou à des tissus vieillissants. La réaction épithéliale au goudron est fonction de l'âge des tissus conjonctifs sous-jacents.

2. Dans les blastèmes et dans les régénérats ne dépassant pas l'âge de 36 jours, le goudron induit dans l'épithélium une prolifération intense. Cette hyperplasie ne manifeste aucune tendance à l'infiltration et reste nettement délimitée des tissus sous-jacents par la membrane basale intacte.

3. Dans les régénérats plus âgés, dépassant 36 jours, le goudron déclenche la formation de néoplasies épithéliales à cellules normales, infiltrantes, absolument semblables à celles qui sont provoquées de la même manière dans des territoires neutres.

4. Il apparaît toutefois des néoplasies épithéliales dans des régénérats plus jeunes que 36 jours. Mais le temps nécessaire à leur formation est d'autant plus grand que les régénérats traités sont plus jeunes.

5. Un territoire de régénération, dès l'âge de 36 jours jusqu'à sa complète différenciation, se comporte comme un territoire neutre à l'égard du goudron.

6. La croissance générale des régénérats injectés de goudron est fortement ralentie par rapport à celle des témoins. Celle des régénérats témoins, de même, est plus faible que celle des régénérats non traités.

7. La croissance des blastèmes est d'autant plus ralentie par l'injection d'huile ou de goudron qu'ils sont, en âge, plus proches de 15 jours. Le 15<sup>e</sup> jour de régénération se révèle

de cette manière comme une période critique de la vie des tissus blastématiques. Il coïncide avec le rétablissement des corrélations conjonctivo-épithéliales.

8. L'épaississement habituel de l'épithélium blastématique est plus grand et disparaît moins rapidement chez les animaux soumis à l'action du goudron que chez les témoins.

9. Le goudron dilué, injecté dans des blastèmes ou des régénérats, entraîne des troubles morphologiques. La forme de ces organes est irrégulière (excroissances, plissements). L'huile d'olive n'a aucune action sur la forme.

Au cours de la discussion des expériences citées dans ce travail ont été envisagés les problèmes suivants :

1. La position nosographique des néoplasies à cellules normales du Triton ;
  2. la cancérisation ;
  3. le temps d'incubation du processus cancéreux ;
  4. l'action des substances cancérigènes sur la croissance des régénérats ;
  5. la stroma-réaction dans les territoires neutres ;
  6. la stroma-réaction dans les territoires de régénération ;
  7. l'action cancérigène en rapport avec l'évolution de la régénération.
-

## BIBLIOGRAPHIE

1. ABELOOS M. — La Régénération et les problèmes de la Morphogénèse. Gauthier-Villars & Cie édit., Paris, 1932.
2. BABES A. — L'action primitive ou immédiate du goudron sur les tissus et ses rapports avec les processus prolifératifs du goudron. *Bull. Assoc. fr. Cancer.*, t. 18, N° 3, p. 276, 1929.
3. BANG FR. — Contribution à l'étude de la cancérisation de la cellule et du temps d'éclosion des tumeurs malignes. A propos d'un cas de « cancer aigu » du goudron chez un ouvrier. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, N° 3, p. 184, 1923.  
— Essai de rapprochement entre les expériences du cancer du goudron et celles du cancer des cicatrices et contribution à l'étude de ce dernier. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 17, N° 9, p. 669, 1928.
4. de BEAUMONT J. — Les caractères sexuels du Triton et leur déterminisme. Thèse de l'Université de Genève, 1929.
5. BIERICH R. — Uber die Beteiligung des Bindegewebes bei der experimentellen Krebsforschung. (Participation du tissu conjonctif au cancer provoqué.) *Virchows Arch. f. Pathol. Anat. und Physiologie*, t. 239, p. 1, Berlin, 1922.
6. BINET L. — Leçons de physiologie médico-chirurgicale. Masson & Cie édit. Paris, 1935.
7. BOUNHIOL J. P. — La cancérisation. *Bull. Acad. Méd.* 3<sup>e</sup> série, t. 95, p. 168, 1926.
8. BOVET D. — Les territoires de régénération ; leurs propriétés étudiées par la méthode de déviation du nerf. *Rev. Suisse Zool.* t. 37, p. 83, 1939.
9. BRIGGS R. W. — Tumor Induction in *Rana pipiens* Tadpoles. (Production de tumeurs chez les Têtards de *Rana pipiens*). *Nature*, vol. 146, p. 29, 1940.
10. CARREL A. — Au sujet de la nutrition des fibroblastes et des cellules épithéliales. *C. R. Soc. Biol.* t. 94, p. 1060, 1926.
11. CAUDIERE M. — Les membranes basales et leur évolution dans certaines tumeurs. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 14, N° 8, p. 458, 1925.  
— Variations des interactions épithélio-conjonctives dans certains épithéliomas malpighiens ; leurs relations avec l'évolution cytologique des éléments néoplasiques. *C. R. Soc. Biol.* t. 93, p. 358, 1925.
12. CHAMPY CH. et CHAMPY Mlle. — Epithélioma transmissible du Triton. *Bull. Assoc. fr. Cancer* t. 24, N° 3, p. 206, 1935.

13. CHAMPY CH. et VASILIU J. — Recherches sur le cancer expérimental du goudron. Essai d'une théorie générale des cancers épithéliaux basés sur les faits connus de la biologie des épithéliums. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, N° 2, p. 111, 1923.
14. COOK J. W., HASLEWOOD G. A. D., HEWETT C. L., HIEGER I., KENNAWAY E. L. et MAYNEORD W. V. — Chemical compounds as carcinogenic agents. *Reports of the II. International Congress of Scient. and Social Campaign against Cancer*, t. 1. 1936, *Am. J. of Cancer*, vol. 29, N° 2, 1937 ; vol. 33, N° 1, 1938 ; vol. 39, N° 3, 1941.
15. COOK S., HART M. et JOLY R. A. — The effect of 1, 2, 5, 6. — Dibenzanthracene on the growth and respiration of yeast. (L'effet du 1, 2, 5, 6- dibenzanthracène sur la croissance et la respiration de la levure.) *Am. J. Cancer*, vol. 35, N° 4, p. 543, 1939.
16. COTTINI G. B. et MAZZONE G. B. — The effects of 3, 4- benzo-pyrène on Human Skin. (Effets du 3, 4- benzopyrène sur la peau humaine.) *Am. J. Cancer*, vol. 37, N° 2, p. 186, 1939.
17. DALCQ A. — L'œuf et son dynamisme organisateur. Coll. Sciences d'aujourd'hui, Albin Michel, édit., Paris, 1941.
18. DES LIGNERIS M. J. A. — Precancer and carcinogenesis. *Am. J. Cancer*, vol. 40, N° 1, p. 1, 1940.
19. DUNNING W. F., CURTIS M. R. et EISEN M. J. — The carcinogenic activity of methylcholanthrene in rats. (L'activité cancérigène du méthylcholanthrène chez le rat.) *Am. J. Cancer*, vol. 40, N° 1, p. 85, 1940.
20. DURAN-REYNALS F. — Note on the Action of some carcinogenic Hydrocarbons on Amphibia. (Note sur l'action de quelques hydrocarbures cancérigènes sur les Amphibiens.) *Yale J. Biol. and Med.*, vol. 11, p. 613, 1939.
21. DURANTE G. — Importance du stroma dans le cancer. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, N° 2, p. 69, 1923.
22. DREW A. H. — Growth and Differentiation in Tissue Cultures. (Croissance et différenciation dans les cultures de tissu.) 8th *Scient. Report of the Imperial Cancer Research Found*, London, 1923, p. 47.
23. EARLE W. R. et VOEGTLIN C. — The mode of action of methylcholanthrene on cultures of normal tissues. (Mode d'action du méthylcholanthrène sur des cultures de tissus normaux.) *Am. J. Cancer*, vol. 34, N° 3, p. 373, 1938.
24. EBERTH. — Multiple Adenome in der Haut eines Frosches. *Virchows Arch.*, 1868.
25. EPHRUSSI B. — La culture des tissus. Gauthier-Villars édit., Paris, 1932.  
— Croissance et régénération dans les cultures de tissus. *Arch. Anat. Micr.* vol. 29, 1933.
26. FOULDS L. — The histological analysis of tumors. A critical review. *Am. J. Cancer*, vol. 39, N°1, p. 1, 1940.

27. GUYENOT E. — Le problème morphogénétique dans la régénération des Urodèles : détermination et potentialités des régénérats. *Rev. Suisse Zool.* t. 34, p. 127, 1927.
- GUYENOT E. et PONSE K. — Territoire de régénération et transplantations. *Bull. Biol. Fr. et Belg.* t. 64, p. 251, 1930.
- GUYENOT E. et SCHOTTE O. — Relation entre la masse du bourgeon et la morphologie du régénérat. *C. R. Soc. Biol.* t. 89, p. 491, 1923.
- Démonstration de l'existence de territoires spécifiques de régénération par la méthode de déviation des troncs nerveux. *C. R. Soc. Biol.* t. 94, p. 1050, 1926.
- Greffe du régénérat et différenciation induite. *C. R. Soc. Phys. et Hist. Nat.* Genève, t. 44, p. 21, 1927.
28. HEARNE E. M. — Carcinogenic and related non-carcinogenic hydrocarbons in tissue culture. (Action des corps cancérigènes et non cancérigènes sur la culture de tissus.) *Am. J. Cancer*, vol. 35, N° 2, p. 191, 1939.
29. HVAL E. — *Am. J. Cancer (Abstracts)*, vol. 32, p. 457, 1938.
30. ITCHIKAWA K. et BAUM S. M. — Etude expérimentale et comparative du cancer.
- I. Production expérimentale du cancer au moyen du goudron de houille chez le lapin français. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, N° 9, p. 686, 1923.
- Etude expérimentale et comparée du Cancer.
- III. Réaction locale et histogénèse du cancer expérimental chez le Lapin. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. XIII, N° 2, p. 107, 1924.
- Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 13, N° 4, p. 257, 1924.
- Réaction locale chez les animaux résistant à la production du cancer par badigeonnage au goudron de houille (Rats et Cobayes). *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 13, N° 5, p. 386, 1924.
31. KOCH C., SCHREIBER B. et SCHREIBER G. — Tumeurs produites par le goudron et le benzopyrène chez les Amphibiens urodèles. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 28, N° 5, p. 852, 1939.
32. LADREYT F. — Essai sur les épithélio-sarcomes et la cancérisation des tissus. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 13, N° 7, p. 590, 1924.
33. LEROUX R. — Guérison spontanée des tumeurs du goudron chez le Lapin. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 16, N° 1, p. 16, 1927.
34. LCCATELLI P. — Formation des membres surnuméraires. *C. R. Assoc. Anat.* Turin. 1925.
35. MARTELLA N. A. — *Rivista di Biologia*, vol. 18, 1935.
36. MASSON P. et SCHWARZ. — Un cas d'épithélioma cutané chez la Grenouille verte. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, N° 9, p. 719, 1923.
37. MAUER G. — Untersuchungen über die Einwirkung kanzerogener Kohlewasserstoffe auf Gewebekulturen. (Effets de corps cancérigènes sur la culture des tissus.) *Arch. f. exper. Zellforsch.*, vol. 21, p. 291, 1938.



38. MENETRIER P., PEYRON A. et SURMONT J. — Sur les réactions lympho-conjonctives dans l'épithélioma expérimental du goudron. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, N° 3, p. 200, 1923.  
— Les étapes histologiques du Cancer du goudron. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 12, p. 10, 1923.
39. MIESCHER G., ALMASY F. et ZEHENDER F. — Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Benzpyrengehalt und der carcinogenen Wirkung des Teers ? *Schweiz. Medizin. Wochenschrift*, N° 34, 1941.
40. MONTPELLIER J. et DIEUZEIDE R. — Sur une production épithéliale de la peau du *Discoglossus Pictus* Otth. (Amphibien). *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 20, N° 2, p. 169, 1931.
41. MURRAY J.-A. — The zoological distribution of Cancer. (La distribution zoologique du cancer.) *Third Scient. Report Cancer Research Found*, 1908.
42. NEUKOMM S. — Le centre organisateur dans la régénération des Amphibiens. *Rev. suisse Zool.* t. 48, N° 12, p. 519, 1941.
43. NICOD J. L. et REGAMEY J. — Les cancers provoqués par le méthylcholanthrène chez les Souris. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 27, N° 6, p. 706, 1938.
44. OBERLING CH., GUERIN M. et P. — Particularités évolutives des tumeurs produites avec de fortes doses de benzopyrène. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 28, N° 2, p. 198, 1939.
45. OWEN S., WEISS H. A. et PRINCE L. H. Carcinogens and Planarian tissue regeneration (*Euplanaria dorotocephala*). (Substances cancérigènes et régénération des tissus de Planaire.) *Am J. Cancer*, vol. 35, N° 3, p. 424, 1939.
46. PEACOCK P. R. et BECK S. — Rate of Absorption of Carcinogens and Local Tissue Reaction as Factors influencing carcinogenesis. (Taux d'absorption des substances cancérigènes et réaction tissulaire locale en tant que facteurs influençant la carcinogénèse.) *Brit. J. Exper. Pathol.*, vol. 19, p. 315, 1938.
47. PLEHN. — Uber Geschwülste bei Wirbeltieren. *Confér. Internat. du cancer*, Paris, 1911.
48. REDING R. — Etude des mécanismes de cancérisation. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 24, N° 5, p. 339, 1935.  
REDING R. et SLOSSE A. — Des caractères généraux de l'état cancéreux et précancéreux. Leur rôle pathogénique. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 18, N° 2, p. 122, 1929.
49. REGAMEY J. — Action du benzopyrène en relation avec divers états de l'organisme. *Bull. Soc. Vaud. des Sc. Nat.*, vol. 62, N° 257, 1942.
50. ROBIN A. — Les ferments du tissu cancéreux. *Les Néoplasmes*, t. 5, p. 193, 1926.
51. ROSENBOHM A. — Die Spaltungsprodukte des Glutathions im lebenden Gewebe und die Beziehung des Glutathions zum proteolytischen Abbau bei der Ausbreitung von Krebsgeschwülsten. (Produits du dédoublement du glutathion dans les tissus

- ct relation entre le glutathion et la protéolyse pendant l'extension du cancer.) *Biochem. Ztschr.*, t. 289, p. 279, 1937.
52. ROUSSY G. — Le Cancer. Nouveau Traité de Médecine, fasc. V, t. 2. Masson & Cie édit., Paris, 1929.
- Le Cancer. Coll. Armand Colin édit., Paris, 1939.
- ROUSSY G., LEROUX R. et PEYRE Ed. — Le cancer du goudron chez la Souris. *La Presse médicale*, t. 30, p. 1061, Paris, 1922.
- Le cancer expérimental du goudron chez le Lapin. 1<sup>re</sup> note : sur quelques modifications du stroma conjonctif. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 13, N° 3, p. 164, 1924.
- Influence des facteurs d'irritation locale dans le cancer du goudron chez la Souris. 1<sup>re</sup> note : *C. R. du Congrès du Cancer de Strasbourg*, t. 2, p. 46. Masson édit., 1923. 2<sup>e</sup> note : *Bull. Assoc. fr. Cancer*, t. 13, N° 7, p. 587, 1924.
53. SCHWARZ E. — Uber zwei Geschwülste bei Kaltblütern. *Zeitschrift f. Krebsforschung*, vol. 20, p. 353, Berlin, 1923.
54. SHEAR M. J. — *Am. J. Cancer*, vol. 26, p. 322, 1936.
55. SPALLANZANI L. — Prodrroma di un opera sopra la riproduzione animale. (Modène, 1768.)
56. STEFKO W. — Beiträge zur experimentellen Untersuchung der Morphogenese und der Histogenese der Neubildungen. (Contribution à la recherche expérimentale de la morphogenèse et de l'histogenèse des néoplasmes.) *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, vol. 21, p. 432, 1924.
57. STERN E. A. — Culture des Tissus et Cancer. Vigot frères édit., Paris, 1936.
58. TEUTSCHLANDER O. — Mélanosarcome chez un Axolotl. *Zeitschr. fr. Krebsforsch.*, vol. 17, p. 285, 1920.
59. VOLTERRA M. — Uber eine seltene bösartige Geschwulst bei einem exotischen Frosch (*Ceratophrys ornata*). *Zeitschr. fr. Krebsforsch.*, vol. 27, N° 5, p. 457, 1928.
60. WARBURG O. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs. Nouvelle coll. scient. Libr. F. Alcan, Paris, 1928.
61. WOLBACH S. — *Am. J. Path.*, vol. 13, p. 662, 1937.
62. YAMAGIWA et ITCHIKAWA. — *Mitteilungen aus der med. Fakultät der Universität zu Tokyo*, Bd. 15, 1915 ; 17, 1917 ; 19, 1918 ; 22, 1919. *J. of Cancer Research*, 1918.

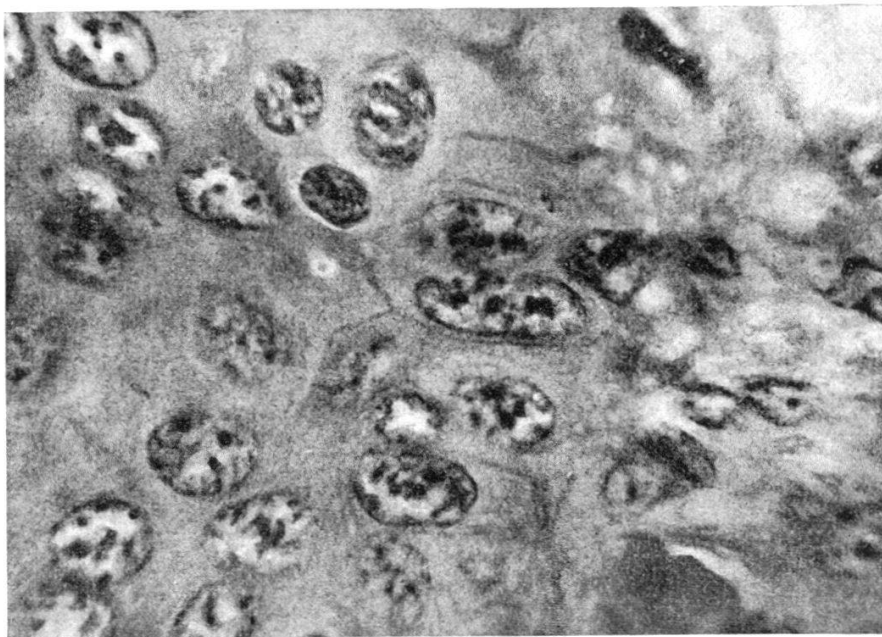
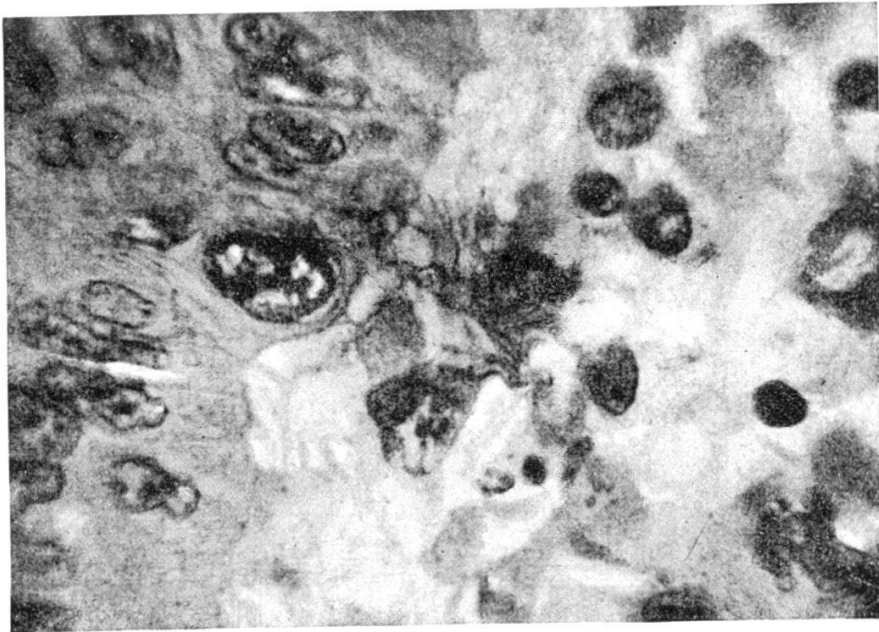
---

**Rédaction : Mlle Suzanne Meylan, professeur, Florimont 14, Lausanne.  
Imprimerie Baud, avenue de l'Université 5, Lausanne.**

---

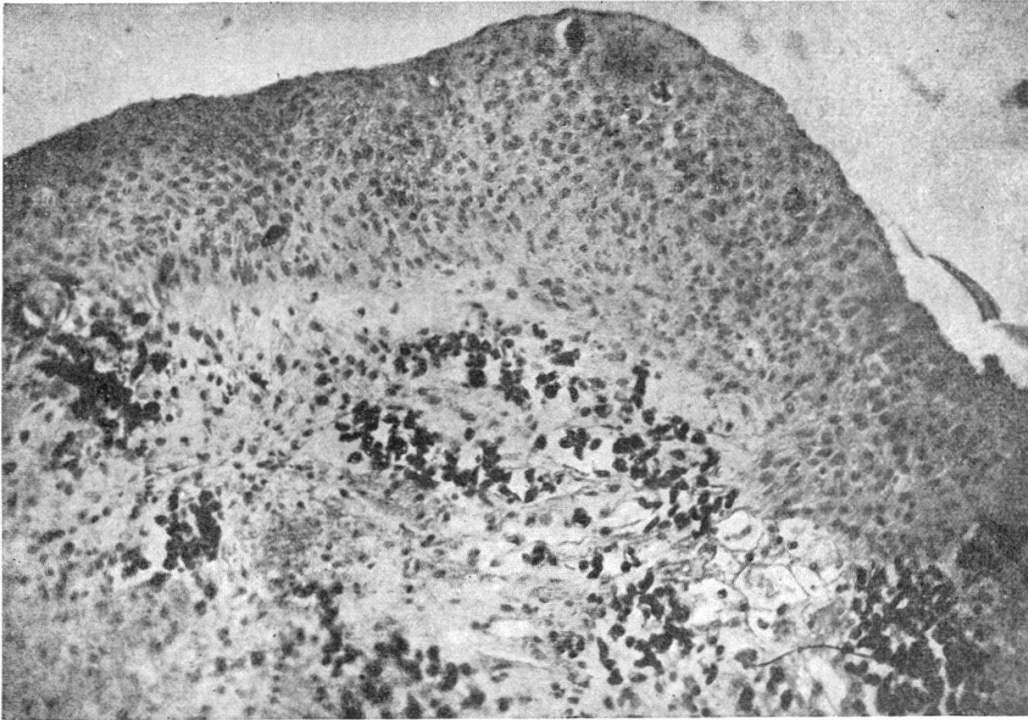


PL. I. — Blastème de 1 jour. Dégénérescence des muscles et des tissus conjonctifs de la base (hyperchromatophilie).

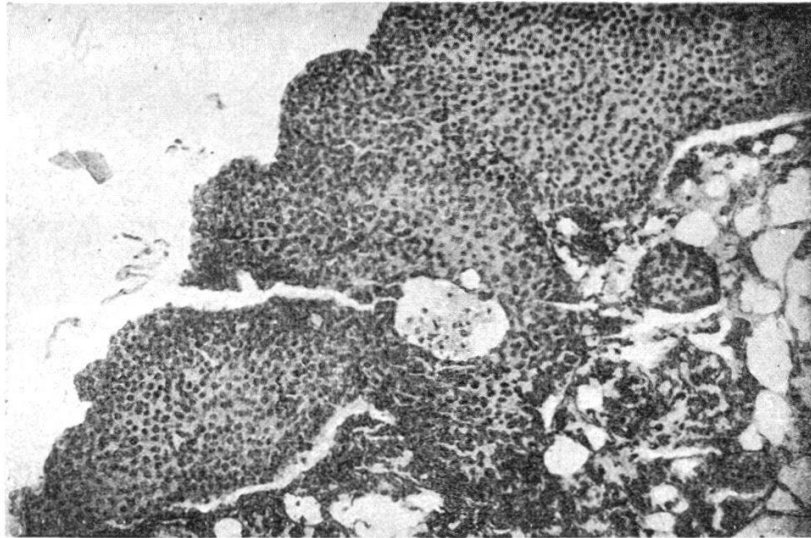


Pl. II. --- A gauche : épithélium ; à droite : tissu conjonctif. Passage de noyaux épithéiaux dans le tissu conjonctif.

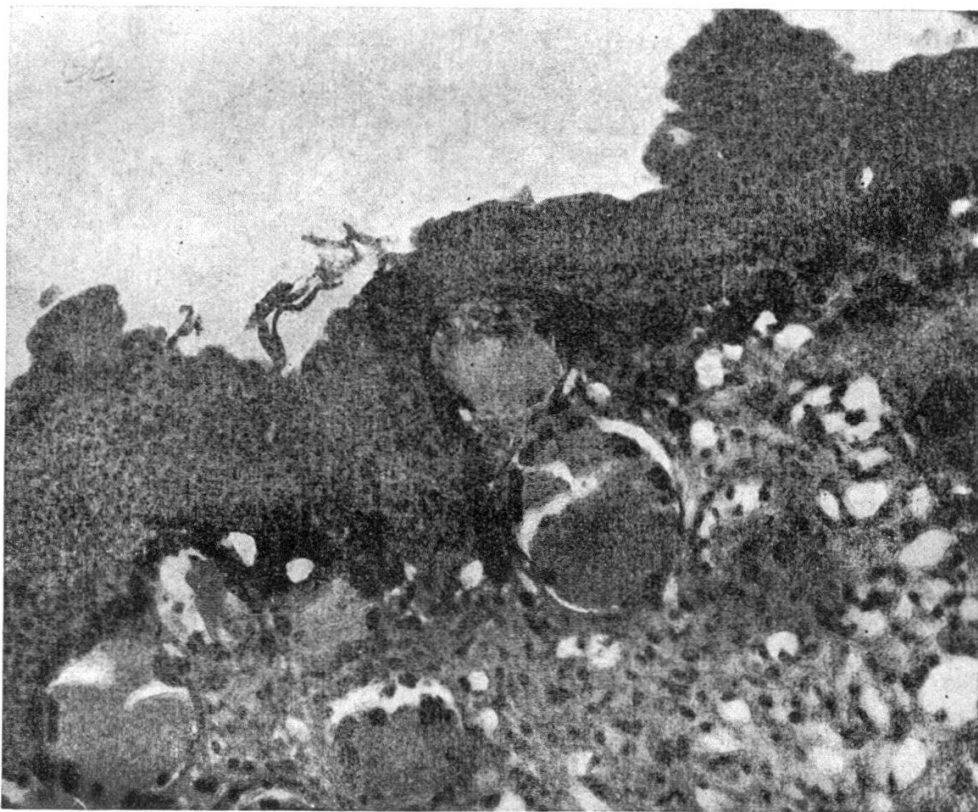




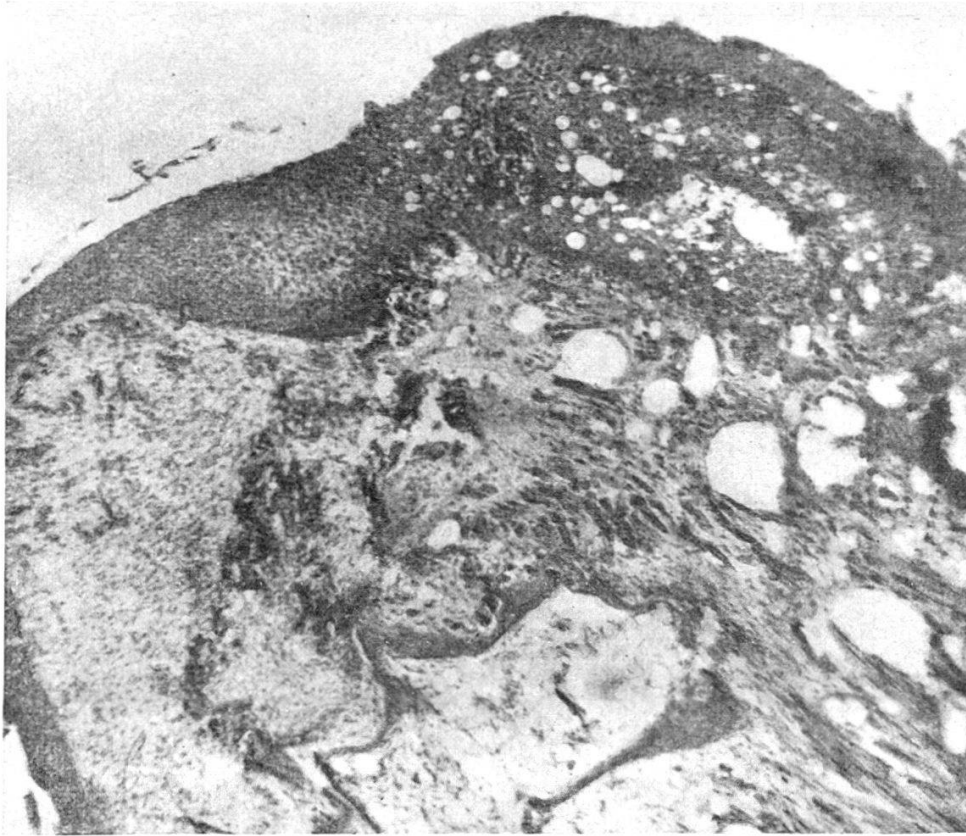
PL. III. — Blastème de 15 jours. Epithélium épaissi ; absence de membrane basale ; îlots de sang extravasé ; tissus conjonctifs dédifférenciés.



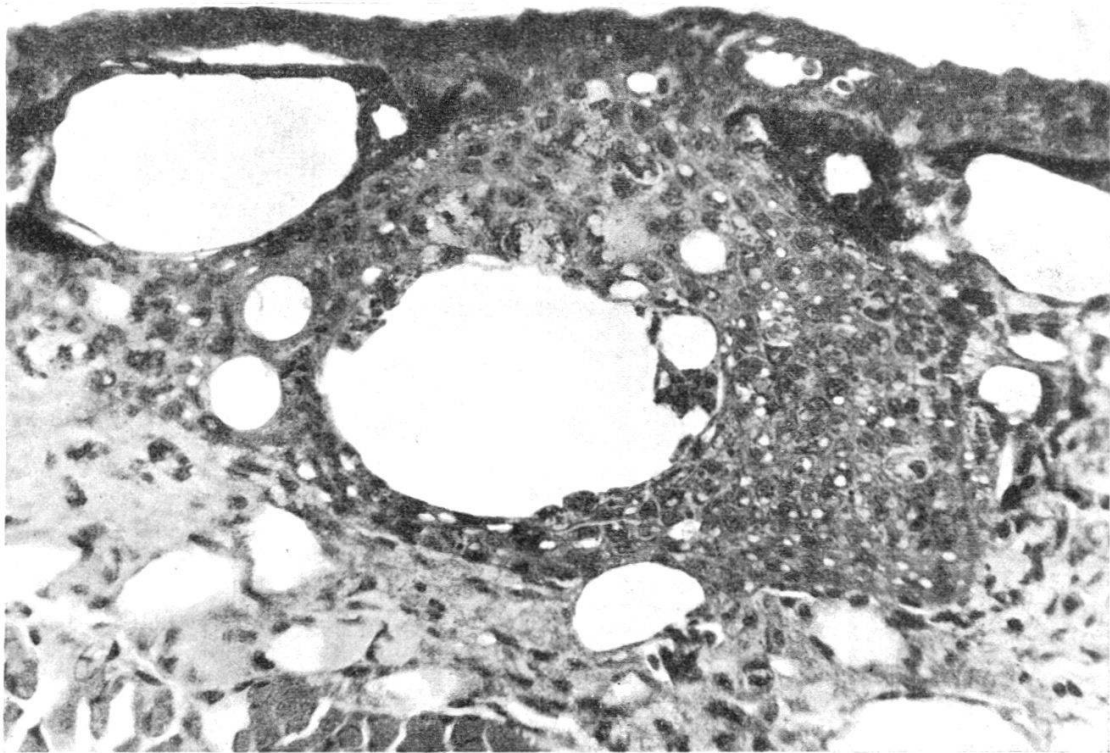
*a)* L'épithélium envahit les tissus sous-jacents.



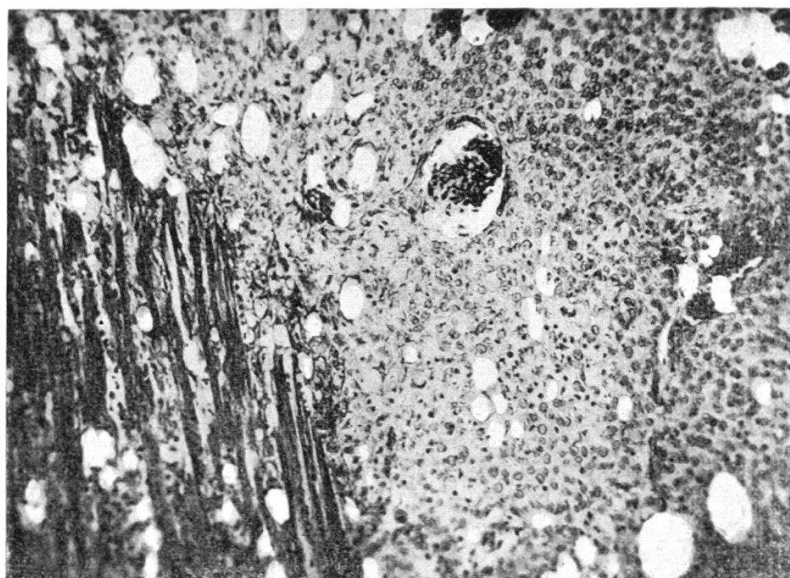
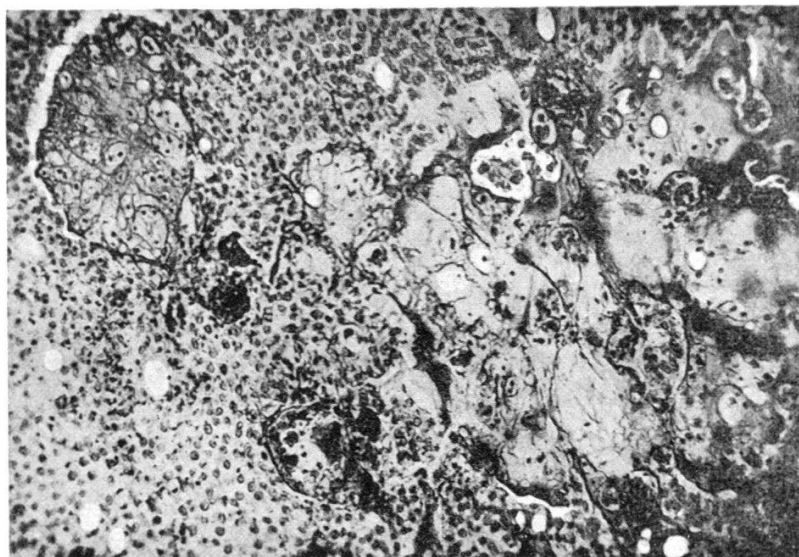
*b)* Epaissement de l'épithélium et prolongements papilliformes.  
En un point, la basale est déjà débordée.



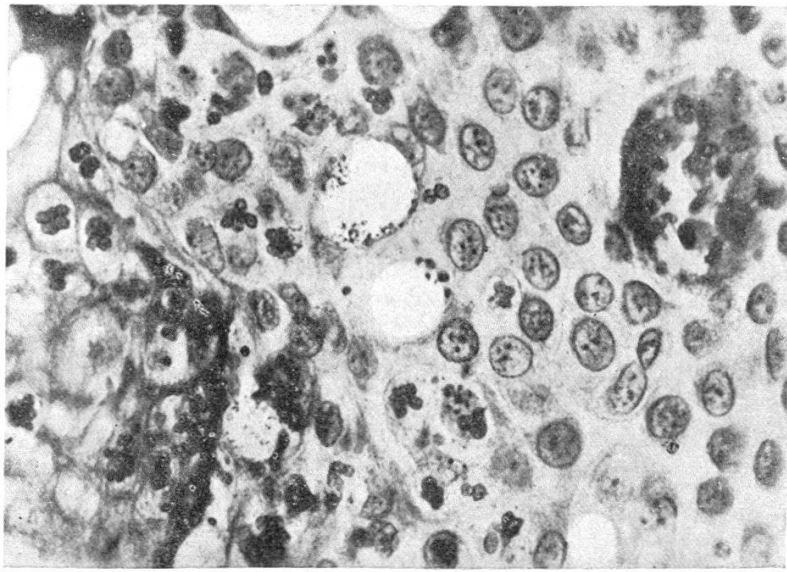
*a)* A gauche, blastème bien formé à épithélium épais. Au centre, îlots de sang extravasé. En haut et à droite, formation épithéliale néoplasique envahissant les tissus anciens de l'organe.



*b)* Nodule d'infiltration épithélial avec cellules vacuolées.

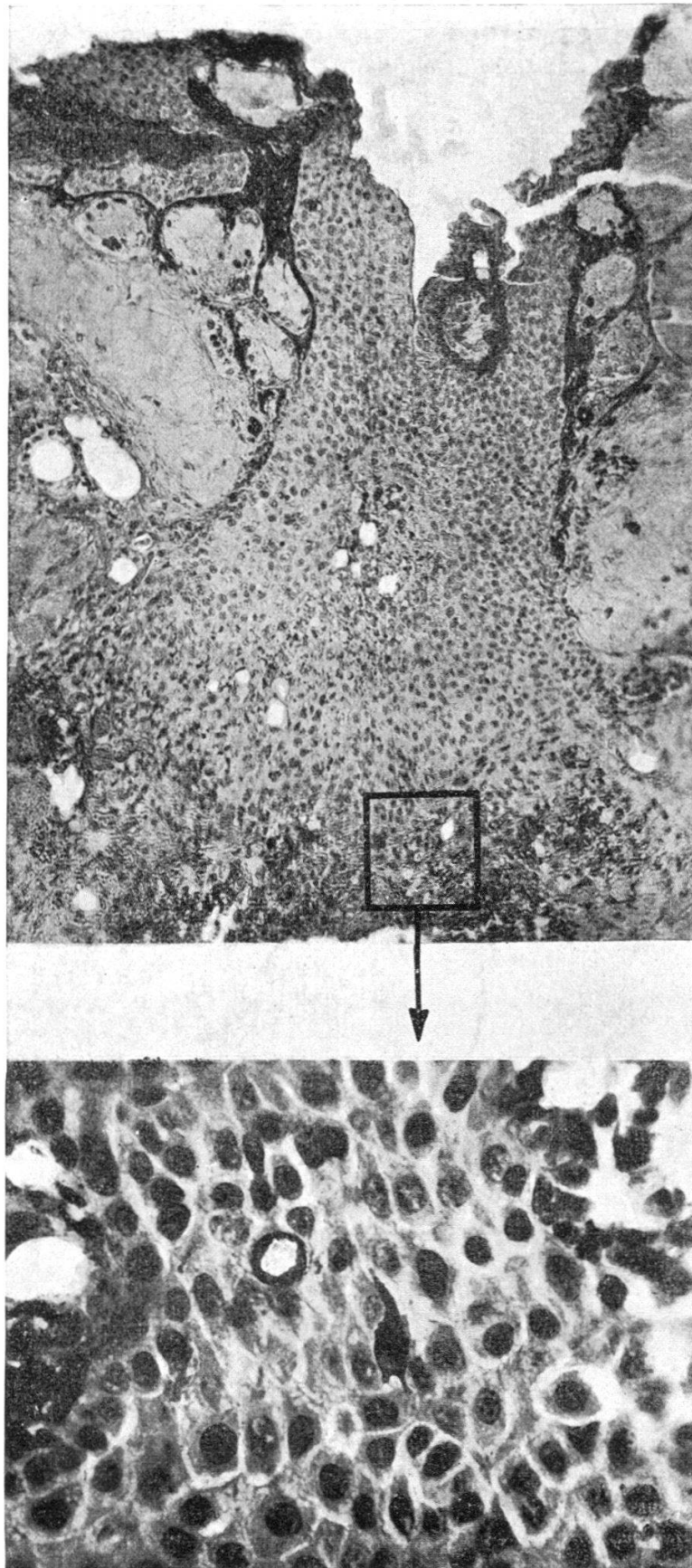


PL. VI. — En haut : apparition de mucus simulant un tissu cartilagineux dans une néoplasie à cellules atypiques. En bas, infiltration des muscles par une néoplasie à cellules atypiques.

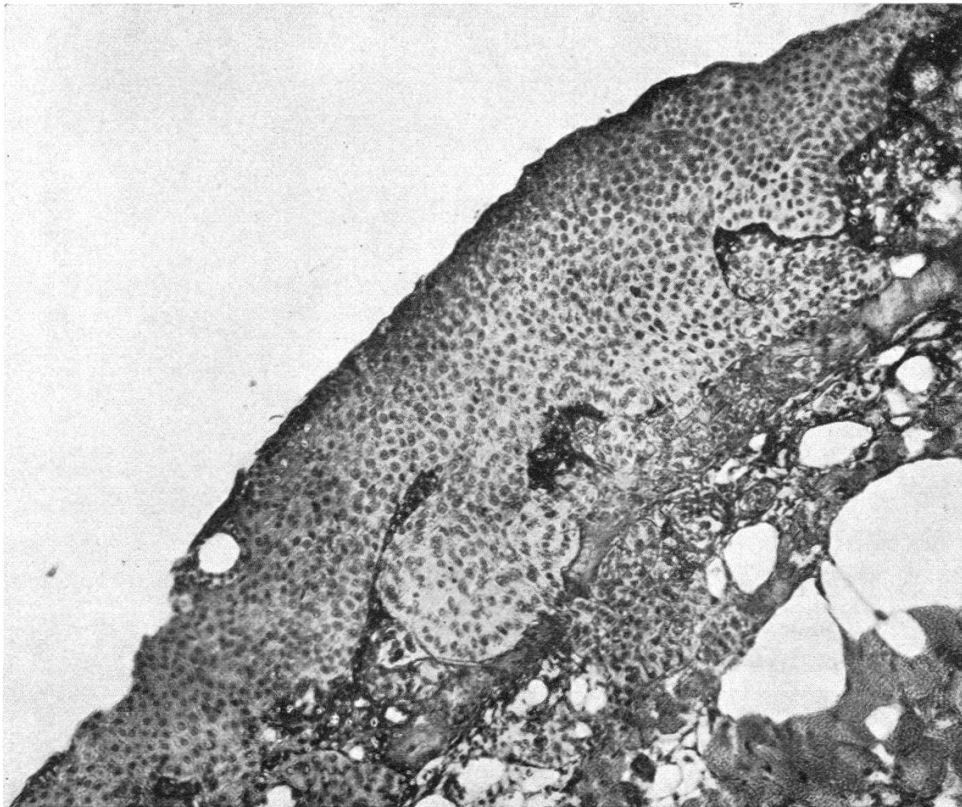
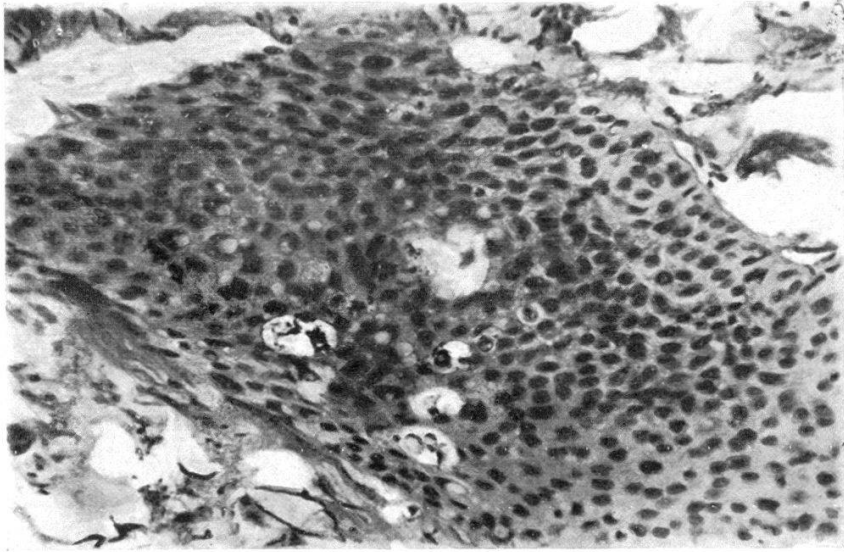


Pl. VII. — Néoplasie à cellules atypiques (monstruosités cellulaires).





PL. VIII. — Néoplasie à cellules normales.



PL. IX. --- Néoplasie à cellules normales. En haut, nodule d'infiltration avec cellules vacuolées.