

Discussion

Objekttyp: **Chapter**

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

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

Heft 3

PDF erstellt am: **22.07.2024**

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.

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^e j.).
2. Infiltration interglandulaire (15^e j.).
3. Infiltration du tissu cellulaire sous-cutané (25^e 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^e 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^e j.). Dès le 150^e 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^e jour après le 1^{er} 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^e 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^e 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^e 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^e jour demande un délai de 22 jours et un régénérat au 20^e 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^e jour
3. Période de latence (à partir du 36^e 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

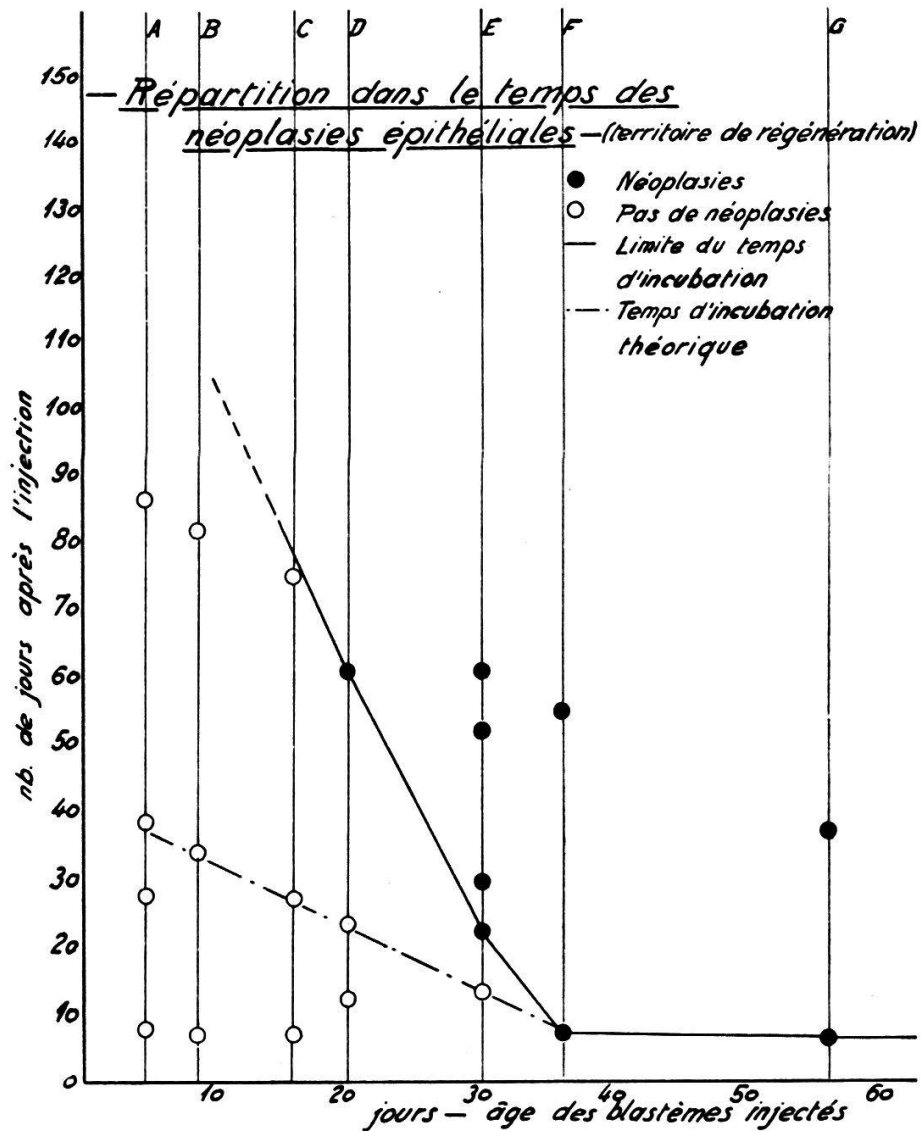


FIG. 37.

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

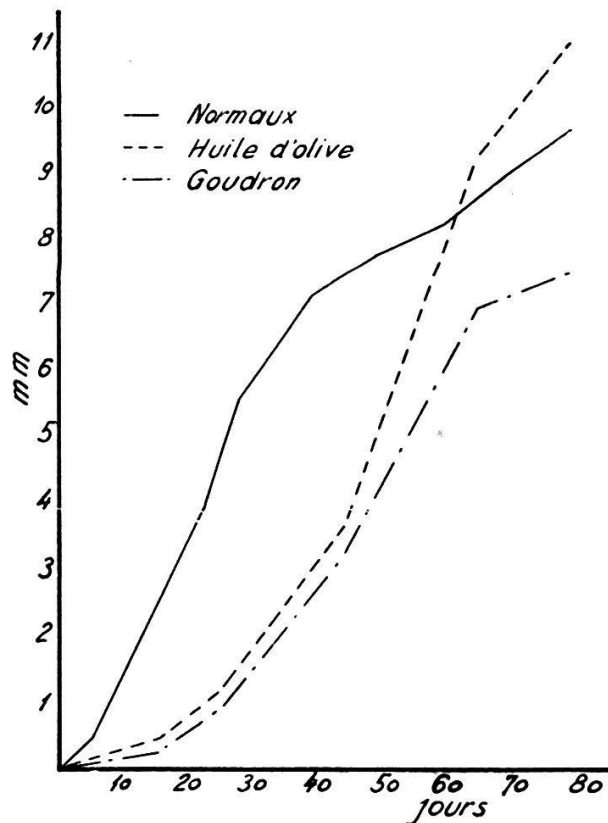


FIG. 38. — Courbes de croissance. En pointillé : animaux soumis à l'action du goudron.

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^o 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^o 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

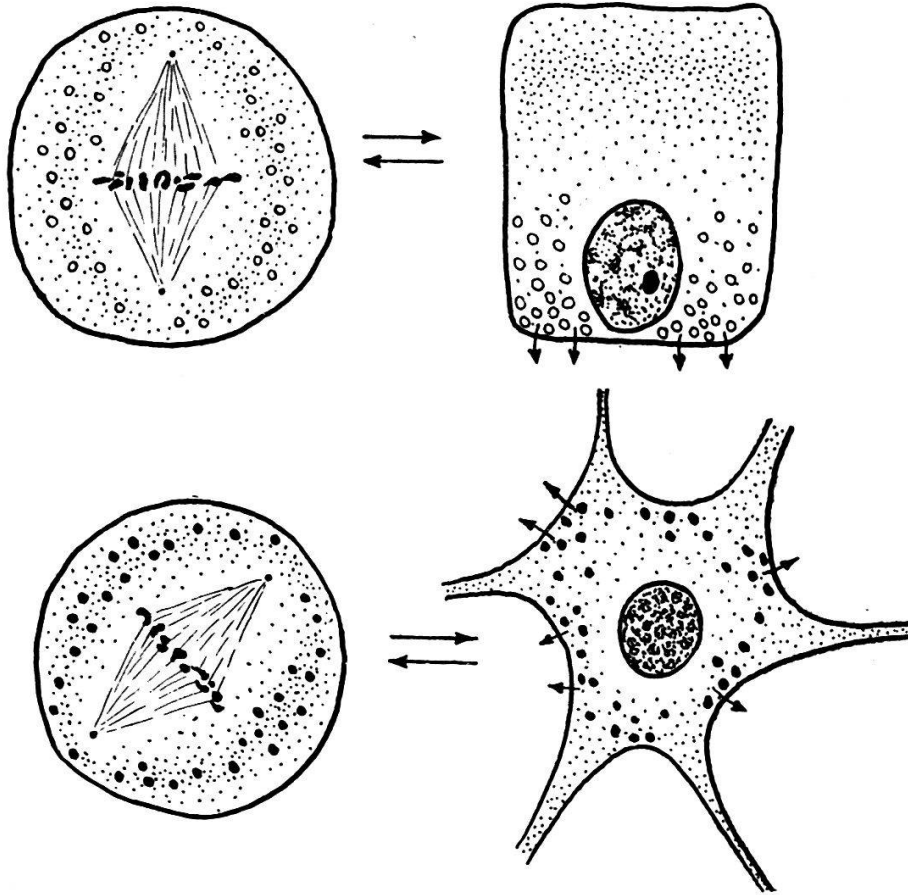


FIG. 39. — Antagonisme entre la prolifération et la différenciation. Pointillé : kératinisation ; O = ferments protéolytiques de la cellule épithéliale. Pointillé : cytoplasme ; O = ferments de la cellule conjonctive.

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,

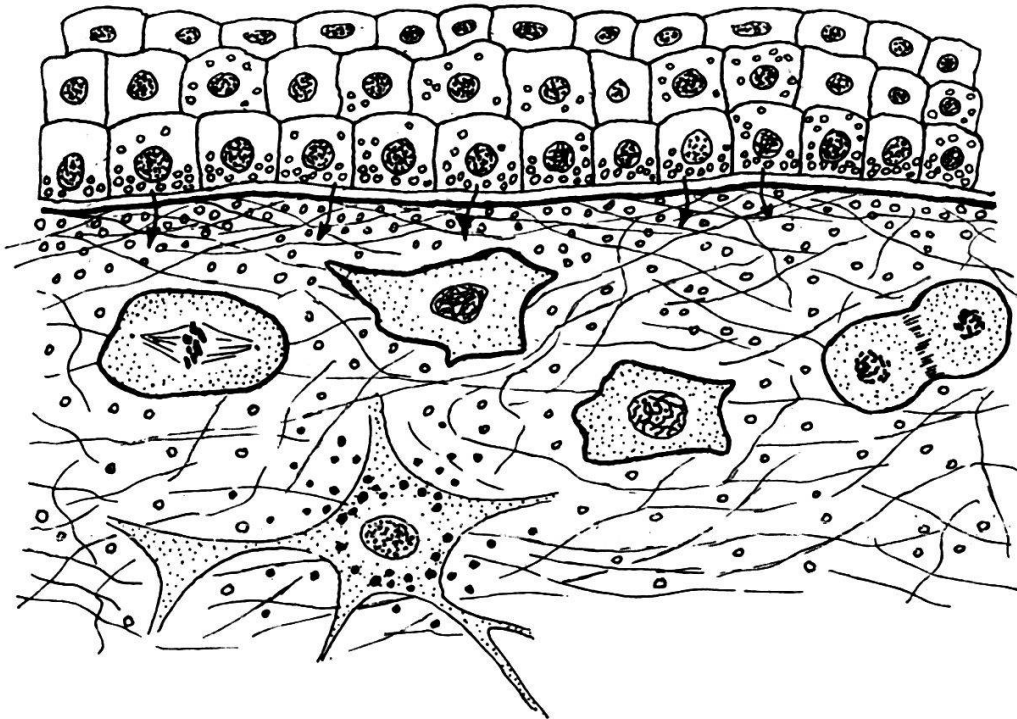


FIG. 40. — Corrélations intertissulaires : prolifération des tissus conjonctifs = inaction et diffusion des ferments protéolytiques.

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

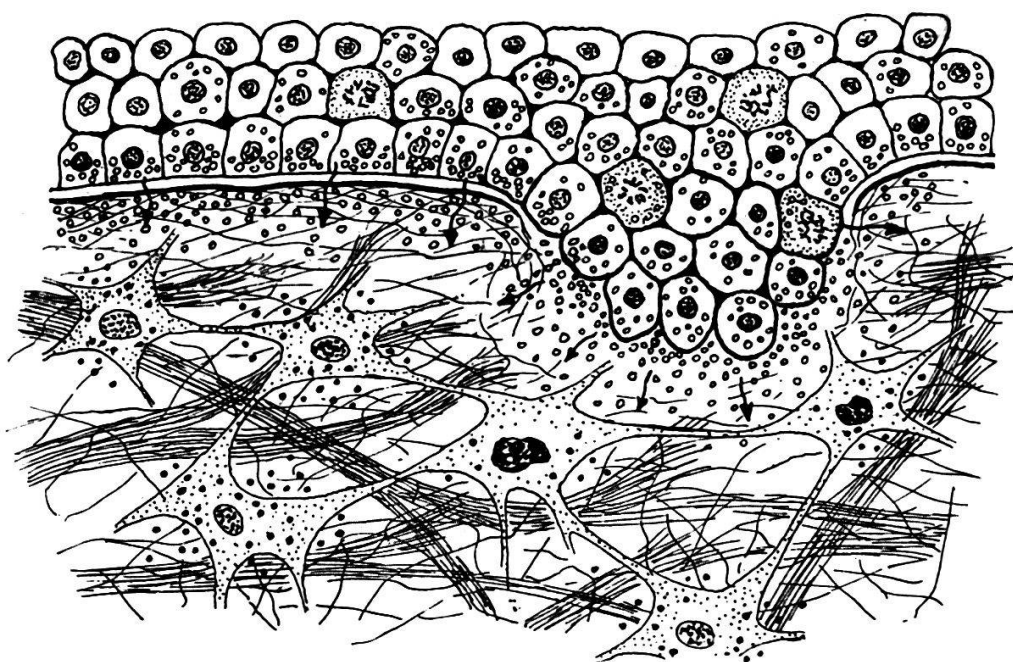


FIG. 41. — Corrélations intertissulaires : différenciation des tissus conjonctifs = action des ferments protéolytiques et effraction de la basale.

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^e 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^e 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^e jour ; or, il est patent que la néoplasie n'atteint ses plus grandes dimensions qu'aux environs du 40^e 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^e 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^e jour alors que le second paraît coïncider avec le 36^e 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^e 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^e 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^e jour, comme le 15^e 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^e et le 36^e 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.
