

L'ORGANISATION
DE LA MATIÈRE

DANS SES

RAPPORTS AVEC LA VIE

par J. NAGEOTTE



LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

L'ORGANISATION DE LA MATIÈRE

DANS SES RAPPORTS AVEC LA VIE

JEAN NAGEOTTE

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE

MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE

L'ORGANISATION DE LA MATIÈRE

DANS

SES RAPPORTS AVEC LA VIE

ÉTUDES D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET DE MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

SUR

LE TISSU CONJONCTIF ET LE NERF

Avec 152 figures dans le texte et 4 planches contenant 16 figures,
dont 14 microphotographies autochromes.

PARIS

LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, VI^e

1922

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction réservés
pour tous pays.



4305

K 194/51
194/51

4.34.45

AVERTISSEMENT

Ce livre réunit et coordonne les résultats d'une série de recherches histologiques et expérimentales, entreprises avec l'intention de suivre au fur et à mesure, sans idées préconçues, les voies qui se présenteraient d'elles-mêmes. Il est destiné à dégager quelques enseignements nouveaux, parmi ceux que la Morphologie microscopique peut fournir sur la vie, et à faire connaître quelques applications pratiques, qui découlent de ces enseignements.

La première partie s'adresse à tous ceux qui s'intéressent aux problèmes de la vie, et non pas uniquement aux histologistes. La recherche des principes généraux qui gouvernent l'organisation du *tissu*, l'étude des parties constitutives de la *cellule* et la discussion des points de vue relatifs à l'« essence » de la *vie*, qui résultent des observations nouvelles, font l'objet des premiers chapitres ; le dernier est consacré à l'organisation d'un tissu complexe, qui est déjà presque un *organe*, le nerf périphérique.

La deuxième partie est documentaire. Le lecteur y trouvera d'abord une étude sur l'*Anatomie générale de la fibre nerveuse*, puis la série de mes travaux sur la *Régénération du nerf*, la *Genèse des substances conjonctives* et les *Greffes mortes*.

Cette division de l'ouvrage a permis de donner aux exposés généraux plus de simplicité, en les allégeant de détails techniques qui n'intéressent qu'un public restreint, et aussi de conserver la relation originale des faits observés, qui fait voir l'enchaînement des recherches et qui marque les étapes du progrès.

L'organisation de la matière a été étudiée dans le tissu conjonctif et dans le nerf périphérique. Ce sont là deux objets distincts, pour-

tant il n'y a pas eu deux séries de recherches indépendantes. Le hasard a voulu qu'à un moment donné, au cours d'expériences entreprises sur le nerf, certaines constatations fussent faites, qui permettaient d'orienter l'étude du tissu conjonctif dans une voie nouvelle ; et il s'est trouvé que les notions acquises ainsi sur le tissu conjonctif profitaient largement à la connaissance de l'organisation du nerf. Dès lors la soudure entre ces deux objets était faite et les investigations ultérieures ont été poursuivies simultanément sur chacun d'eux pendant un certain temps. Puis l'intérêt s'est reporté de plus en plus sur le tissu conjonctif et sur les problèmes généraux, concernant la vie, qui venaient d'être soulevés.

Le point de départ de toutes ces recherches a été une revision minutieuse des faits relatifs à l'anatomie générale de la fibre nerveuse, entreprise à l'aide des ressources actuelles de la technique histologique, et poursuivie pendant plusieurs années. Dans le nerf, deux ordres de dispositions morphologiques sont à considérer, celles qui sont en rapport étroit avec l'activité spécifique du tissu, et celles qui concernent son édification, ainsi que sa nutrition. Au point de vue technique, les premières relèvent des méthodes électives spécialement réglées pour l'étude de la cellule nerveuse et de ses prolongements ; pour observer les secondes, il faut recourir aux diverses méthodes usitées en cytologie générale. C'est plutôt de ce dernier côté que mes travaux se sont orientés dès le début.

Je m'en suis bien trouvé ; en effet, quand la nécessité est venue de tirer un parti utile de l'histologie nerveuse, j'ai pu constater que, s'il me restait encore beaucoup de chemin à parcourir, du moins la voie dans laquelle je me trouvais engagé était bonne.

Les expériences sur la cicatrisation du nerf, entreprises en 1914, ont abouti à des considérations théoriques nouvelles et à l'élaboration d'une méthode chirurgicale applicable non seulement à la réparation du nerf — dans la mesure où celle-ci est possible chez l'homme — mais aussi à la reconstitution des organes formés de tissu conjonctif.

Les pertes de substance des nerfs ont d'abord été l'objet de tentatives de réparation, chez le lapin et chez le chien, à l'aide de la

greffe de nerfs morts ; ce procédé tirait ses indications, d'une part de faits que je venais d'observer au sujet du processus de la régénération dans les plaies nerveuses, et d'autre part de connaissances nouvelles que je venais d'acquérir sur la genèse de la substance conjonctive et sur la propriété que cette substance possède de pouvoir reprendre ses fonctions dans l'organisme vivant, même après avoir été fixée par l'alcool ou le formol : j'avais, en effet, été amené à constater que des fragments de tissu conjonctif, tels que des tendons, des aponévroses, des gaines de nerfs, sont capables de récupérer leur vitalité après avoir été greffés morts (1917).

Les résultats expérimentaux relatifs au nerf, obtenus chez le chien et suivis pendant plusieurs mois jusqu'à la guérison complète, ont été tellement bons que plusieurs chirurgiens ont bien voulu s'intéresser à mes recherches. M. le Professeur Sencert, de Strasbourg, alors chirurgien du Val-de-Grâce, a fait mieux : il m'a prêté son concours, en 1918, pour appliquer la méthode des greffes mortes à d'autres objets et pour obtenir la réparation chirurgicale des pertes de substance des tendons et des artères. Les greffes fonctionnelles d'artères mortes, chez le chien, m'ont permis de faire des observations particulièrement importantes sur la métaplasie des cellules dans les tissus reviviscents.

Il ne sera pas question, ici, de technique chirurgicale. A un moment donné, les circonstances ont orienté mes travaux vers un but pratique ; mais ma tâche devait se borner à rechercher, dans les domaines qui me sont familiers, et à établir, par les moyens de l'histologie expérimentale, des notions biologiques nouvelles sur lesquelles la chirurgie pût s'appuyer pour réaliser quelques progrès. Ce sont ces notions seules qui seront exposées dans les pages qui suivent.

Néanmoins, la qualité des résultats obtenus en chirurgie ne saurait manquer de nous intéresser vivement¹. En effet les échanges entre la théorie et la pratique sont toujours profitables : si la théorie

1. Je citerai à ce propos deux travaux de JALIFIER (*Hétérogreffes mortes de tendons*, Lyon chirurgical, t. XVII, 1920. — *Dix-sept observations d'hétérogreffe nerveuse suivant la méthode de Nageotte*, ibid.) et deux mémoires parus à l'étranger : GUILLERMO PUELMA, *Injertos de tegidos conjuntivos muertos*, Santiago de Chile, 1920, et ITALO ALESSANDRINI, *El injerto muerto en cirujia*, Santiago de Chile, 1920. Ces travaux relatent de bons résultats obtenus à l'aide de greffes mortes.

pure est la source de tout progrès réel dans la pratique, par contre la pratique, vaste expérience, peut apporter de précieuses confirmations aux lois que la théorie s'efforce d'établir; elle peut aussi faire apparaître des perturbations qui indiquent la présence de facteurs secondaires, négligés dans la première approximation théorique.

Or voici ce qu'a montré la pratique chirurgicale au sujet des greffes mortes: en ce qui concerne les tissus conjonctifs perméables, les résultats ont été aussi bons chez l'homme que l'on pouvait s'y attendre d'après les expériences faites sur le chien, et il ne semble s'être produit, jusqu'ici, aucune perturbation indiquant la nécessité de recherches complémentaires. Par contre, pour les nerfs, il n'y a évidemment aucune comparaison entre les résultats fonctionnels que l'on obtient chez l'homme et ceux que l'on obtient chez le chien. Mais la même différence existe entre les résultats de la simple suture nerveuse chez l'homme et le chien; ce n'est pas le processus histologique de la cicatrisation nerveuse qui est en cause ici, mais un facteur fonctionnel, variable suivant les espèces animales, qui est indépendant des qualités du greffon et qui devra être étudié isolément par des méthodes appropriées. La preuve en est que chez le lapin, comme chez l'homme, les résultats fonctionnels des sutures nerveuses simples et des greffes sont très loin de valoir ceux que l'on obtient couramment chez le chien — pourtant les phénomènes histologiques sont les mêmes et la régénération du nerf est anatomiquement semblable chez le lapin et chez le chien¹.

1. Il n'est pas impossible que les résultats fonctionnels excellents que j'ai obtenus chez la plupart de mes chiens ne soient dus à ce que j'ai systématiquement pratiqué des sections nerveuses bilatérales et symétriques, ce qui a obligé les animaux à se servir continuellement de leurs membres lésés. Dans la seule observation de lésion unilatérale que je retrouve, le résultat a été mauvais; l'animal marchait sur trois pattes; au bout de 7 mois il avait des ulcérations du pied et les muscles ne pesaient que la moitié de leur poids normal. Les lapins restent immobiles, appuyés sur leur talon qu'ils ulcèrent; mais une série de petits lapins de race « russe », très vifs et continuellement en mouvement, ont donné de bonnes restaurations. La différence qui existe en général entre le chien et le lapin, au point de vue de la restauration fonctionnelle, n'est certainement pas due à une aptitude moins grande des neurites à la régénération chez le lapin — peut-être faut-il en chercher l'explication simplement dans les habitudes différentes de ces deux animaux. Je n'ai pas eu le temps de vérifier expérimentalement cette hypothèse. Si elle est exacte, l'arrêt des progrès fonctionnels que l'on observe généralement chez l'homme, après une ébauche de restauration, tiendrait à ce que l'homme attend, pour se servir de son membre, qu'il soit guéri, et à ce que les pratiques de la mécanothérapie sont moins efficaces, comme excitant fonctionnel, que l'activité naturelle — violente et impulsive — du chien.

Les travaux qui ont donné la matière de ce livre n'ont été possibles que grâce à deux subventions de l'Académie des Sciences, — au maintien pendant la guerre du crédit alloué par le Conseil général à mon laboratoire de la Salpêtrière, — aux facilités que l'Administration de l'Assistance Publique m'a libéralement octroyées — et aussi grâce au zèle incomparable du personnel hospitalier de mon service.

M^{lle} Gombert, surveillante, a su organiser et diriger le chenil avec une sollicitude inlassable. M^{lle} Chabot, infirmière, aidée de quelques malades, a soigné les animaux ; en outre, elle a préparé les opérations et tenu en ordre les observations avec le plus grand soin.

Mon élève V. Royole, avant son départ pour les armées, et M^{me} Royole, pendant la plus grande partie de la guerre, ont, de leur côté, grandement facilité mon travail.

M^{lle} Louise Guyon, préparateur au Collège de France, dont on trouvera plus loin les travaux personnels, m'a assisté avec autant d'habileté que de dévouement : elle a été un collaborateur infiniment précieux dans toutes les recherches entreprises.

Enfin, il m'est très agréable de signaler ici l'activité éclairée d'un éminent chirurgien du Chili. Ayant parfaitement compris le rôle que la greffe morte doit jouer dans la technique opératoire, le Dr Guillermo Puelma a réussi à étendre le champ des applications de la méthode nouvelle, dont il s'est fait le protagoniste dans les Républiques de l'Amérique latine.

Mai 1921.

Au moment où ce volume va paraître, je veux tout d'abord témoigner à MM. Alcan et Lisbonne ma vive et cordiale gratitude pour les soins tout particuliers avec lesquels ils l'ont édité et pour la forme qu'ils se sont plu à lui donner, malgré les difficultés de l'heure présente.

Je tiens, ensuite, à mentionner un mémoire important de Laguesse, paru trop tard pour que j'aie pu l'utiliser, qui traite de l'une des principales questions abordées dans ce livre : l'origine de la substance conjonctive doit-elle être cherchée dans l'évolution diver-

gente d'une portion du protoplasma cellulaire, ou bien au contraire dans une coagulation épigénétique des albumines du milieu intérieur ?¹

Le mémoire n'ajoute, à vrai dire, rien d'essentiel aux travaux précédents de son auteur et il ne peut rien changer aux discussions que l'on trouvera plus loin. Mais il est intéressant par la description minutieuse, accompagnée d'excellentes figures, des images sur lesquelles reposent les interprétations de l'éminent histologiste. Ces images, je les connais et je les considère comme correctes ; mais, à mon avis, elles ne sauraient élucider la question de savoir s'il y a continuité ou contiguité entre le protoplasma et l'élément nouveau qui apparaît dans le tissu, au moment où la substance conjonctive commence à se développer.

En histologie, les raisons de douter croissent très vite à mesure que les dimensions des objets diminuent, et aussi à mesure que les formes se compliquent. Par des perfectionnements de la technique, on peut reculer plus ou moins les limites de la certitude — encore faut-il toujours se méfier des illusions.

Or, il se trouve que ni les objets étudiés par Laguesse, ni les techniques qui peuvent leur être appliquées actuellement, ne sont propices à une conclusion ferme. Les deux hypothèses que l'on peut faire, si l'on s'en tient aux images microscopiques, sont exactement aussi vraisemblables l'une que l'autre.

Il faut donc s'adresser à d'autres objets que les tissus de l'embryon pour comprendre la genèse de la substance conjonctive. Nous verrons à quels résultats on aboutit lorsque l'on étudie les cicatrices aseptiques chez l'animal adulte et, d'une façon générale, lorsque l'on traite la question du point de vue expérimental, sans se confiner dans le domaine un peu étroit de la morphologie purement descriptive.

Février 1922.

1. E. LAGUESSE. *La structure lamelleuse et le développement du tissu conjonctif lâche chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier*. Archives de Biologie, t. XXXI, fasc. 3, 1921.

PREMIÈRE PARTIE

**VUES D'ENSEMBLE SUR L'ORGANISATION DE LA MATIÈRE
ET SUR LA VIE**

LIBRARY OF THE
BIBLIOTHEQUE NATIONALE
DE FRANCE

INTRODUCTION

La Biologie évolue vers une conception purement physique et chimique des phénomènes de la vie. Quelle que soit sa valeur absolue, cette conception est utile, parce qu'elle stimule la recherche et qu'elle détourne le savant des « explications paresseuses », dans lesquelles il pourrait être tenté de se réfugier lorsqu'il se trouve en face d'une difficulté.

Pourtant le concept « Vie » a gardé, dans la pensée de nombreux auteurs, une empreinte mystique qui n'est pas un facteur de progrès.

Sans remonter à des temps bien anciens, on peut constater que les anatomistes les plus éminents n'ont pas toujours échappé à l'influence des doctrines vitalistes. Virchow, par exemple, auquel la théorie cellulaire doit son achèvement, et aussi son dogmatisme, disait en 1858 que « les substances intercellulaires solides », de même que la substance intercellulaire liquide du sang, ne peuvent pas être considérées comme le siège de la vie; pourtant il était obligé d'avouer qu'il persiste en elles « un reste d'activité vivante, qui « leur vient des cellules, desquelles et par lesquelles elles ont pris « naissance; mais aucun fait certain ne prouve que ce reste est « assez grand pour se conserver intact sans l'action permanente « des cellules ». Ainsi donc la vie, propriété mystérieuse qui appartiendrait aux cellules, pourrait diffuser et se fixer temporairement sur des substances non vivantes par elles-mêmes : chaque cellule serait chargée de l'entretenir dans un certain périmètre autour d'elle, dans ce que le même auteur appelait un « territoire cellulaire ».

Il ne faut voir dans ce langage qu'un exemple des tendances vitalistes qui conduisent souvent les biologistes à invoquer, d'une

façon plus ou moins consciente, la « Vie » comme la raison des phénomènes qu'ils observent chez les êtres vivants.

Mais ces tendances ont pris aussi des formes plus systématiques. Chacun sait que des théories encore récentes, d'une ingéniosité remarquable et d'une cohérence parfaite, ont tenté d'expliquer *a priori* la construction et le fonctionnement de l'être vivant à l'aide d'un certain nombre de *propriétés vitales*, représentées chacune par une particule matérielle distincte. Chaque auteur a son système et sa collection de néologismes ; mais les procédés employés ne varient guère : ils consistent essentiellement à répartir dans des territoires morphologiques réels, suivant les besoins de la théorie, les particules matérielles auxquels sont « *inhérentes* » ces propriétés mystérieuses. La plus vaste et la plus complète de ces théories est celle de Weismann.

Ce renouveau de vitalisme, très vague au fond sous des allures précises, vient comme un reflux à l'encontre du grand courant scientifique moderne. Son succès se comprend fort bien, car il répond à des traditions fortement enracinées dans notre esprit et à des sentiments dont nous avons peine à nous défaire lorsque nous abordons un sujet qui nous touche de si près.

Ce qui nous gêne, dans nos conceptions relatives à la vie, c'est que nous vivons nous-mêmes. Nous avons le sentiment — l'illusion — que notre « vie psychique » gouverne notre vie physique. Mais si l'essence des phénomènes psychiques et leur mode de liaison avec la matière échappent à notre entendement, cela ne nous donne aucun motif pour supposer que leur apparition est autre chose qu'une conséquence « irrationnelle » — dans le sens que prend ce terme chez E. Meyerson¹ — de la vie physique. Nous ne saurions prendre prétexte de leur existence pour subordonner à un principe mystérieux, supérieur aux propriétés de la matière, de l'espace et du temps, l'enchaînement des phénomènes matériels qui ont pour siège le corps des êtres vivants. Notre rôle est d'étudier cet enchaînement en lui-même et de le suivre le plus loin possible, sans nous embarrasser de préoccupations inutiles et sans nous laisser

1. Cf. E. MEYERSON. *Identité et Réalité*, 2^e éd., Paris, 1912, chap. XI. *De l'explication dans les sciences*, Paris, 1921, chap. VI.

aller à la croyance instinctive que les rouages intimes de la vie peuvent être mus dans leur ensemble, ou chacun d'eux en particulier, par une sorte de personnalité active, forgée à l'image de notre « volonté ».

C'est dans cet état d'esprit que nous aborderons l'étude des rapports qui existent entre la *Vie* et ce que l'on appelle la *Matière organisée*.

*
* *

Nous nous contenterons tout d'abord d'une notion de la « Vie » conforme au sens commun, et c'est seulement au terme de nos investigations que nous tenterons d'analyser son contenu ; nous conviendrons simplement de n'appeler « vivant » que ce qui est capable de vivre par soi-même. Mais le sens dans lequel nous emploierons le mot « Organisation » doit être précisé dès le début.

L'Organisation repose essentiellement sur l'état colloïdal ; elle groupe des micelles en édifices complexes et met ainsi en œuvre, dans le domaine de la matière colloïdale, ces forces encore si mal connues que les physiciens appellent les « forces de cohésion » ; de plus, elle traduit la possibilité d'une coordination harmonieuse et durable de phénomènes physiques et chimiques, lorsque certains corps se trouvent assemblés. C'est l'ensemble de ces phénomènes coordonnés qui constitue la Vie.

Un système matériel vivant est caractérisé par son instabilité. Même lorsque ses micelles semblent être fixées pour constituer une matière résistante, leur équilibre est cinétique beaucoup plus que statique et leurs rapports réciproques se modifient constamment, par l'effet des interactions physiques et chimiques qui se produisent entre les corps en présence — ceux qui font partie de l'édifice vivant lui-même, aussi bien que ceux du milieu ambiant.

A travers tous les changements provoqués dans le système par le jeu des affinités, la place de chaque constituant résulte évidemment, à chaque moment, des forces auxquelles il est soumis, des charges électriques par exemple. Tant que les conditions restent favorables, l'enchaînement des phénomènes se fait suivant un cycle

déterminé : l'être croît, se différencie puis aboutit à un état stationnaire, pendant lequel son activité s'exerce, sans que ses gains dépassent ses dépenses. Mais lorsqu'il survient quelque perturbation, si l'équilibre ne peut pas être rétabli sur une nouvelle base par des phénomènes de compensation, la série harmonieuse est interrompue, l'évolution devient destructive et aboutit à la mort. Bientôt l'activité s'arrête, la matière rassemblée se disperse et il ne reste de l'être vivant que les parties résistantes, où l'organisation a laissé sa trace, mais où les groupements qu'elle a créés sont désormais immobiles.

Il résulte de ces considérations qu'à chaque moment de son existence l'édifice vivant doit posséder une morphologie déterminée, ce qui suppose que des rapports quantitatifs définis doivent exister entre les différentes sortes de matériaux dont il est construit. En un mot sa composition chimique doit être déterminée au même titre que sa forme, et c'est là, en effet, ce qui a été vérifié¹.

La composition chimique et la morphologie des systèmes organisés en activité sont les deux faces d'un seul et même ordre de choses, qui résulte de ce que, certaines conditions de milieu étant remplies, certains atomes prennent nécessairement une position définie dans l'espace, suivant une progression définie dans le temps.

L'organisation ne peut donc produire un édifice capable d'évoluer que si les conditions ambiantes permettent à l'atome convenable de prendre, en temps voulu, la place qu'il faut. La nécessité d'un solvant approprié est évidente : sans l'eau, qui tient les sels en solution et qui contracte avec les colloïdes des liaisons essentiellement labiles, la vie n'existerait pas.

Seuls, les colloïdes que l'on rencontre dans l'économie des êtres vivants sont capables de s'organiser. Les minéraux, dans la nature inanimée, ne prennent une forme définie que par l'effet de la cristallisation ; lorsqu'ils sont à l'état colloïdal, comme certaines argiles, ils restent amorphes. Au contraire, pour la matière que nous allons rencontrer en étudiant le substratum de la vie, l'état colloïdal est le point de départ de toute morphogénie.

1. Cf. A. MAYER et G. SCHEFFER, *Recherches sur les constantes cellulaires*. J. de physiol. et de path., gén., 1914.

Nous laisserons de côté, naturellement, tout ce qui concerne la Chimie et la Physique dans l'état colloïdal de la matière¹ ; nous n'envisagerons que le point de vue morphogénique, tel qu'il peut résulter de l'examen des structures microscopiques. Certes, entre l'ordre de grandeur des micelles et celui des objets que le morphologiste commence à apercevoir, il y a un champ immense, qui serait sans doute le plus intéressant pour la Biologie, mais dans lequel les données précises sont rares ; aussi ne pourrons-nous aboutir qu'à un schéma très général, destiné à être complété plus tard. La Morphologie est encore bien loin d'être une science exacte.

La forme de l'édifice construit, tout en étant déterminée, ne possède pas la régularité immuable ni les lignes droites du cristal. De même que l'on peut plisser une étoffe sans modifier le groupement caractéristique des fils de sa trame et de sa chaîne, de même la plupart des corps organisés peuvent être déformés, dans des limites très étendues, sans que l'arrangement de leurs éléments cesse d'être approprié à leur fonctionnement ; c'est donc *un certain ordre dans la disposition des particules* qui constitue le principe de l'organisation, et non leur fixation étroite et rigide en des points géométriquement déterminés. A cet égard rien n'est plus instructif que le pétale du pavot qui, une fois la fleur éclos, s'étale et se lisse en dévoilant le galbe régulier suivant lequel il s'est modelé, tandis qu'il croissait chiffonné au cours de la préfloraison.

La forme et la consistance varient à l'infini suivant les matériaux mis en œuvre. Ainsi, pour prendre un exemple parmi les objets les plus rigides que puisse produire l'organisation de la matière colloïdale, le squelette des Infusoires Radiolaires présente une richesse de formes étonnante, avec une régularité de dessin qui ne ressemble en rien à la disposition, en apparence capricieuse, des faisceaux collagènes dans le tissu conjonctif des Vertébrés (fig. 1). Comme celle des faisceaux collagènes cependant, la forme du squelette des Infusoires résulte d'un arrangement qui s'opère dans une matière colloïdale, sous l'influence des conditions physiques et chimiques qu'entraîne la présence d'une cellule vivante.

1. Voir à ce sujet : J. DUCLAUX, *Les Colloïdes*. Paris, Gauthier-Villars, 1920.

Le principe est essentiellement le même dans les deux cas ; le résultat diffère en raison de la qualité des matériaux utilisés : le squelette des Radiolaires est formé d'une sorte de chitine, ou bien de sels calcaires, ou bien encore — et c'est la variété la plus intéressante — de silice plus dure que le verre, tandis que les faisceaux collagènes du tissu conjonctif se construisent aux dépens d'une gamme très étendue de substances albuminoïdes, qui sont

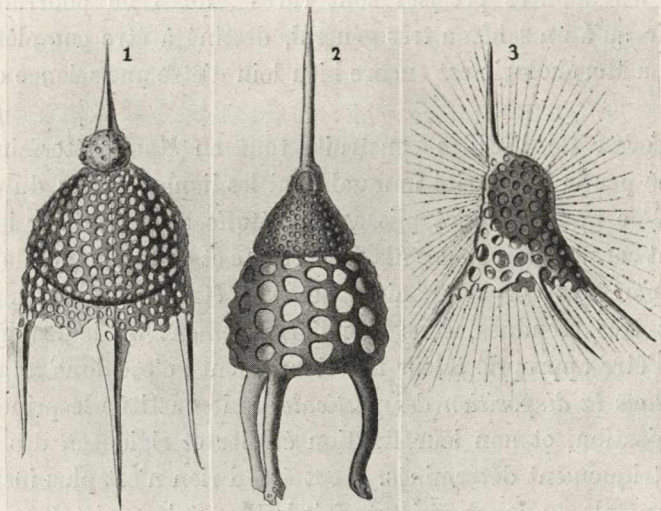


Fig. 1. — Squelettes externes siliceux de Radiolaires (d'après Bütschli).

1 et 2, squelettes de *Pterocanium proserpinæ* et de *Podocystis cothurnata* (grossissements 150 et 120 diamètres). — 3, exemplaire complet et vivant de *Dictyophimus tripus*, dont le squelette contient dans sa cavité le corps (capsule centrale) et laisse passer par ses orifices les prolongements protoplasmiques filiformes (grossissement 300 diamètres).

molles et plastiques. L'analogie que je signale ici sera, d'ailleurs, mieux comprise lorsque nous aurons étudié le mode de formation des substances intercellulaires chez les Métazoaires.

Les colloïdes existent soit à l'état de *sol*, soit à l'état de *gel* ; tous les sols sont amorphes par définition ; les gels peuvent l'être également ou le paraître, telle la gélatine ; mais leurs micelles peuvent aussi s'arranger, par le jeu de leurs propriétés physiques, suivant un ordre défini, comme c'est le cas pour la fibrine qui est formée de filaments.

La propriété que possèdent un grand nombre de substances organiques de se coaguler sous la forme de fibrilles, assemblées en

feutrages éminemment plastiques, est un facteur capital dans l'évolution des êtres vivants ; c'est en effet la grande extension et le perfectionnement des structures fibrillaires qui donnent aux Métazoaires les moyens d'acquérir leur motilité et leur procurent, tout

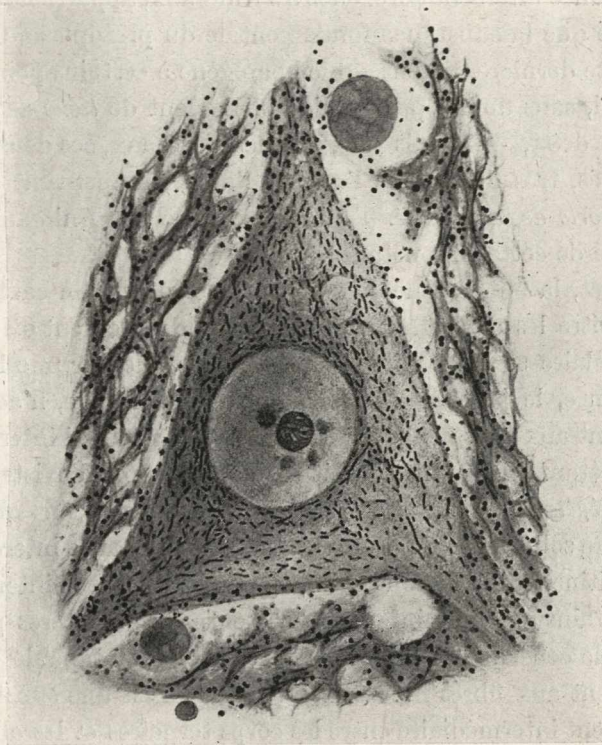


Fig. 2. — Mitochondries en forme de bâtonnets dans une cellule nerveuse motrice de la moelle du lapin. Méthode d'Altmann. Grossissement de 1200 diamètres.

à la fois, la souplesse de leurs tissus et l'organe différencié de la motilité, qui est formé de filaments.

Or cette propriété est surtout l'apanage des substances albuminoïdes, remarquablement souples, qui prennent un développement prépondérant chez les Animaux, où elles forment tout l'appareil intercellulaire, accaparant ainsi, chez eux, le rôle tenu chez les Végétaux par certaines substances ternaires, dont les qualités de rigidité conviennent mieux à des tissus immobiles.

Toutefois il convient de faire remarquer que les qualités de

souplesse ou de rigidité de la trame des tissus qui, au premier abord, semblent avoir dans cette question une importance prépondérante, ne sont pas les seules, ni même les premières à intervenir dans l'orientation différente prise par les Animaux et les Végétaux. La substance intercellulaire, chez les Animaux, appartient à la même catégorie que la substance fondamentale du protoplasma et forme, avec cette dernière, un ensemble homogène à certains points de vue — ce qui, sans doute, permet l'établissement de *liens de continuité* entre les deux, — tandis que, chez les Végétaux, ces deux sortes de substances, très différentes l'une de l'autre, ne peuvent avoir que des *rappports de contiguïté*. Toute la motilité des Animaux dépend en réalité de cette circonstance.

En effet, la motilité ne commence à constituer un caractère distinctif entre les deux Règnes qu'à partir du moment où l'appareil intercellulaire se construit. Ceci tient à ce que, comme le montre l'expérience, le protoplasma, substance albuminoïde, n'adhère que faiblement aux cloisons hydrocarbonées de l'appareil intercellulaire des Végétaux. L'on ne saurait donc concevoir l'existence d'un *muscle végétal*, qui supposerait un tendon et, par conséquent, une adhérence solide entre le protoplasma et la substance intercellulaire.

La chitine, qui sert à construire, en partie, l'appareil intercellulaire chez certains animaux inférieurs, présente des caractères physiques voisins de ceux de la cellulose. Pourtant elle est capable d'adhérer fermement aux fibres musculaires — mais c'est une substance chimiquement intermédiaire entre les corps ternaires et les albumines : elle est formée d'une hydrate de carbone combinée avec un radical azoté.

Nous voyons ainsi s'établir des rapports entre la composition chimique et la cohésion, entre la cohésion et le mode d'activité des organismes vivants.

Mais ceci ne vise que certains perfectionnements de l'être originel et ne donne qu'une idée incomplète de l'organisation en général. On constate, quand l'analyse peut être assez pénétrante, que chaque unité morphologique, dans l'économie, est formée par un mélange très intime de substances différentes affectant entre elles des rapports définis. Le cristal est bâti de matériaux iden-

tiques, ou équivalents, et il ne contient qu'un seul corps, simple ou composé, dont les atomes sont rangés géométriquement. Dans la matière organisée, au contraire, il s'établit entre des corps chimiques différents des assemblages tels qu'un édifice complexe se forme par l'action des propriétés micellaires.

Cette complexité semble atteindre son degré le plus élevé dans certaines particules, à peu près liquides, dont l'importance est primordiale, en ce qui concerne les phénomènes chimiques de la vie; elles sont faites d'une matière où des corps ternaires et quaternaires se trouvent réunis, et il y a des raisons de penser que tous ces corps colloïdaux se sont rassemblés en vertu de certaines affinités physiques, qui déterminent leur arrangement suivant un certain ordre : ce qui importe, ici, ce n'est plus du tout la solidité de la cohésion, mais, bien au contraire, la labilité de l'édifice, due à l'hétérogénéité de sa substance.

Les particules en question, qui ont reçu le nom de mitochondries, sont sans doute hautement organisées. Mais, en raison de leur consistance, elles affectent une forme extérieure des plus simples (fig. 2). Pour elles l'organisation n'a pas une valeur purement morphogène, comme pour les squelettes d'infusoires et les fibres conjonctives; elle n'a pas pour effet d'assurer la solidité de l'être vivant, ni de donner naissance à une cohésion résistante entre ses différentes parties, comme celle qui existe entre le muscle et le tendon; ses conséquences sont d'un tout autre ordre : en favorisant les contacts entre éléments divers et en créant un édifice à la fois perméable et mobile dans toutes ses micelles, elle réalise des conditions éminemment favorables à l'apparition des phénomènes chimiques les plus variés et les plus complexes; c'est sous cette forme, en réalité, que l'organisation permet la construction de l'être vivant parce que c'est sous cette forme qu'elle préside à l'élaboration des matériaux nécessaires.

A ce point de vue encore, l'opposition est frappante entre les propriétés des substances colloïdales organisées et celles des substances cristallisées, puisque la cristallisation, à l'inverse de l'organisation, sépare les espèces chimiques les unes des autres et immobilise ainsi la matière.

L'organisation résulte donc de la propriété qu'ont les micelles de certains colloïdes de s'associer pour construire des unités morphologiques qui se groupent à leur tour et donnent naissance à des ensembles de plus en plus complexes, lorsque certaines conditions matérielles sont remplies. Les propriétés des systèmes ainsi établis varient naturellement suivant l'ordre de complexité et de grandeur auquel ils appartiennent et suivant la forme qu'ils affectent. L'atome, la molécule, la micelle, l'élément figuré, la cellule, le tissu et l'individu constituent autant d'étapes dans le groupement de la matière ; à chaque étape le régime se modifie plus ou moins brusquement et il apparaît des effets nouveaux. Les affinités chimiques gouvernent la structure de la molécule, puis des facteurs nouveaux interviennent pour former la micelle et l'action de celles des propriétés de la matière qui sont dites « physiques » devient prédominante dans les groupements supérieurs, jusqu'au moment où les actions mécaniques prennent le dessus, par le fait de l'influence croissante de la gravitation.

Dans la cellule, qui est le groupement le plus important de l'économie des êtres vivants, les phénomènes liés à la pression osmotique et à la tension superficielle jouent un très grand rôle et c'est en les mettant à même de se produire dans des mélanges artificiels que quelques auteurs ont pu imiter, plus ou moins bien, certaines dispositions observées dans le protoplasma. Ces essais sont instructifs, à la condition toutefois d'être interprétés correctement.

Mais les expériences de morphogénie artificielle qui ont trait à la coagulation *in vitro* des substances albuminoïdes présentent un intérêt supérieur, parce qu'elles mettent en évidence les effets dus aux forces moléculaires ou micellaires qui sont à la base de toute l'organisation.

Parmi ces expériences, je me bornerai à signaler celle de Hardy : par un procédé assez compliqué, dans lequel les sels de chaux jouent un rôle important, il provoque, dans une solution colloïdale de blanc d'œuf, l'apparition d'un nuage, puis de filaments qui s'arrangent en réseau ouvert ; mais l'équilibre n'est pas encore atteint, et bientôt ce réseau se rétracte et se transforme en réseau fermé avec nœuds épaissis. L'observateur assiste ainsi à toute une évolution qui se passe dans la matière colloïdale lors de la formation

d'un édifice relativement simple, par rapport aux structures histologiques, mais déjà infiniment compliqué si on le considère en lui-même. Combien un tel spectacle est instructif pour le biologiste !

*
* *

Pour chercher à saisir le lien qui existe entre les phénomènes de la vie et l'organisation, sur laquelle nous venons de jeter un coup d'œil d'ensemble, tout en restant sur le terrain de la Morphologie, il convient de partir de l'analyse d'un tissu, que nous savons être vivant.

Intermédiaire entre la vie de la cellule et celle de l'individu, la vie du tissu est suffisamment complexe pour nous permettre d'aborder le problème sans le rétrécir, et suffisamment simple pour garder la netteté qui convient à une vue d'ensemble. Du tissu il est facile de descendre vers l'unité vivante, la cellule, ou de remonter au milieu intérieur, qui est la propriété de l'individu et sa caractéristique essentielle.

Parmi les tissus, celui qui nous instruira le mieux est le tissu conjonctif, où se trouvent, en grande abondance, ces « substances intercellulaires solides » dont Virchow rapportait l'activité vivante à l'influence des cellules qui s'y logent, et dont la genèse, éclaircie par l'expérimentation, nous aidera beaucoup à pénétrer plus avant dans la compréhension de la vie.

Le tissu conjonctif est constitué par un abondant feutrage de fibres ; dans ses mailles, imbibées d'une sérosité qui fait partie du milieu intérieur et qui se renouvelle sans cesse, habitent des cellules, souvent très peu nombreuses.

Le contraste est grand, entre les deux éléments constitutifs de ce tissu. D'un côté les cellules, éparses, sont formées de protoplasma, qui contient des granulations et un noyau ; de l'autre, la substance intercellulaire, filamenteuse et continue, ne possède pas la structure granulaire, caractère essentiel du protoplasma.

Les opinions ont beaucoup varié sur la vie de la substance intercellulaire. Avant le triomphe de la théorie cellulaire, elle était considérée comme un reste de blastème non utilisé pour la confection des cellules. Puis on crut que ses fibres provenaient de la transfor-

mation de certaines cellules qui, cessant d'être vivantes, ne conservaient qu'un rôle mécanique. Certains ont pensé qu'elle était une sécrétion, c'est-à-dire une substance non vivante. Mais la théorie actuellement la plus répandue, sous de nombreuses variantes, est celle de l'exoplasma.

Tout l'appareil intercellulaire, très complexe, dériverait par différenciations successives de l'exoplasma, portion périphérique du protoplasma cellulaire. La première différenciation donnerait naissance à une substance d'aspect homogène, la *substance fondamentale*. En réalité cette substance est formée d'un feutrage très délicat, la tramule de Renaud. Dans la substance fondamentale, et à ses dépens, apparaîtraient, par une seconde différenciation, des *faisceaux conjonctifs* ou *collagènes*, eux-mêmes formés de *fibrilles* dont la structure est complexe, et des *fibres élastiques*.

Nous sommes donc en présence d'une matière organisée, formée évidemment sous l'influence de cellules préexistantes, mais qui acquiert une indépendance plus ou moins complète. Elle grandit par intussusception, « assimilant » les substances qui lui sont nécessaires. Elle se modèle en s'adaptant aux conditions régionales, sans être, en cela, influencée par les cellules qui lui ont donné naissance ; bien plus, elle impose sa forme aux cellules qui l'habitent. Ici elle se dispose en tendons, ailleurs en aponévroses, ailleurs aussi en tissu cellulaire lâche, qui favorise les glissements ; c'est encore elle qui se modèle pour former le squelette, soutien du corps tout entier ; partout, en un mot, elle harmonise ses dispositions avec les besoins locaux. Comme le dit Laguesse, qui a fort bien étudié l'histogenèse des faisceaux conjonctifs, « la substance fondamentale, une fois « formée, quoique restant plus ou moins sous la dépendance d'une « cellule voisine, n'est-elle pas capable d'avoir sa vie propre, moins « intense que la vie cellulaire ? »

Les choses vont plus loin. On sait, depuis longtemps, que la substance conjonctive autour de la corde dorsale, chez l'embryon de Poisson, se modèle en un édifice compliqué, la gaine de la corde, dans lequel il n'existe aucun élément cellulaire. Mais à un moment donné, certaines barrières s'étant rompues, les cellules conjonctives du voisinage viennent s'installer dans cette habitation, préalablement construite et achevée comme si elle leur avait été

destinée par avance (fig. 3). Comment admettre qu'une substance qui croît et se modifie de cette façon, avec une autonomie aussi nettement accusée, n'est en réalité pas vivante ?

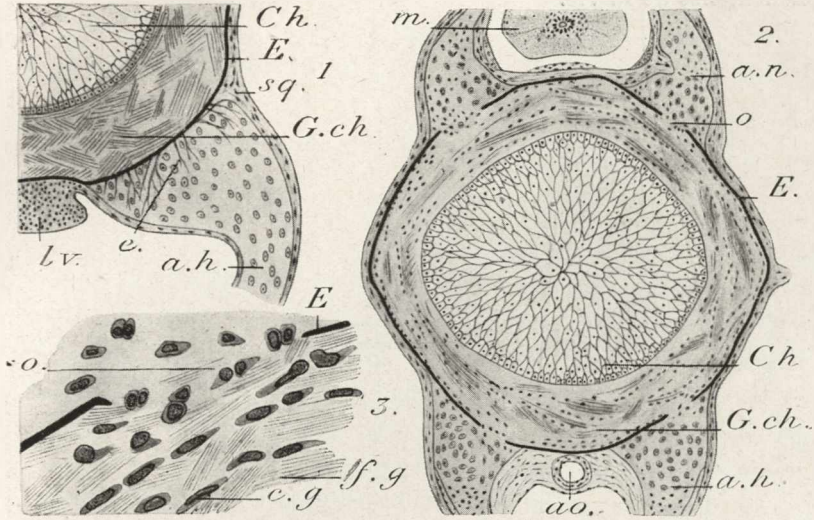


Fig. 3. — La gaine de la corde et ses systèmes de fibres, avant et après l'invasion des cellules chez les Poissons¹.

Dans un premier stade (1), il se développe, autour de la corde, une gaine conjonctive formée de fibres collagènes orientées, limitée en dehors par une membrane élastique continue. Puis (2), la membrane élastique se résorbe en quatre points répondant à l'insertion des pédicules des arcs hémal et neural, qui sont cartilagineux ; par les orifices ainsi formés les cellules mésodermiques pénètrent dans l'épaisseur de la gaine, pour s'installer entre les fibres collagènes préalablement différenciées et orientées. A un plus fort grossissement (3), on voit les détails de la pénétration des cellules et de leurs transformations au moment où elles arrivent au contact des fibres de la gaine.

1. *Accipenser ruthenus*, jeune individu de 12 cent. de long, partie caudale, grossissement de 25 diamètres. — 2 et 3, *Protopterus annectens*, jeune individu de 16 cent. de long, partie caudale, grossissements de 30 et 140 diamètres. — *Ch.*, corde dorsale. — *g. ch.*, gaine de la corde. — *E.*, membrane élastique. — *e.*, fibres élastiques. — *O.*, ouvertures pratiquées dans la membrane élastique, par où pénètrent les cellules. — *a. n.*, arc neural. — *a. h.*, arc hémal. — *m.*, moelle épinière. — *ao.*, aorte. — *sq.*, couche squelettogène. — *l. v.*, ligament ventral. — *f. g.*, systèmes des fibres de la gaine. — *c. g.*, cellules de la gaine.

Nous verrons, dans les pages qui suivent, ce qui se cache derrière cette apparence et comment l'édification et la vie du tissu peuvent résulter de l'interaction² de ses parties constitutives, sans que nécessairement chacune de celles-ci soit vivante par elle-même.

1. D'après KLAATSCH, *Beitrag zur vergleichenden Anatomie der Wirbelsäule*. Morph. Jahrb., XX, 1893.

2. J'emploierai souvent ce terme d'origine anglaise ; Et. Rabaud lui a donné droit de cité en France par l'usage qu'il en a fait dans une série d'écrits remarquables, dont j'ai largement profité, ainsi qu'on le verra au cours de ce livre.

Puis nous chercherons à nous rendre compte des principes qui gouvernent l'organisation de la cellule, et nous serons amenés par là aux problèmes généraux qui concernent l'enchaînement des phénomènes de la vie.

CHAPITRE PREMIER

LA GENÈSE DE L'APPAREIL INTERCELLULAIRE

La signification morphologique de l'appareil intercellulaire et son rôle physiologique doivent être recherchés en choisissant comme objet d'étude le tissu conjonctif, où cet appareil acquiert son plus grand développement et atteint son degré d'organisation le plus élevé.

C'est en observant comment il apparait que l'on peut comprendre ce qu'il est ; mais nous ne devons pas nous attarder aux méthodes de l'histogenèse normale ni à celles de l'histologie pure, dont le rôle semble à peu près épuisé pour l'instant, à l'égard des problèmes que nous allons envisager.

Par contre, l'expérimentation nous donnera sur la genèse de la trame conjonctive des renseignements décisifs et nous permettra d'apercevoir entre l'édifice de cette trame et ses habitants, les cellules, des rapports multiples qui soulèvent les questions les plus hautes de la Biologie.

Les recherches dont il va être question n'ont pas été inspirées par la prétention d'élucider les phénomènes élémentaires, physiques ou chimiques, par lesquels le tissu s'organise et vit. Le but poursuivi était seulement d'observer et de classer, par les moyens dont la Morphologie dispose, les aspects auxquels donnent lieu l'apparition et l'évolution de la substance intercellulaire, dans certaines conditions provoquées qui se sont trouvées être particulièrement favorables à cette étude. La méthode, très simple, a consisté essentiellement à suivre la formation de cette substance dans les plaies aseptiques expérimentales.

Dès le début, mon attention s'est fixée sur le rôle de la fibrine dans le processus de la cicatrisation.

Ce rôle a déjà été l'objet des recherches de mon illustre prédécesseur, L. Ranvier, qui en a compris toute l'importance. Mais l'emploi des techniques plus parfaites que nous possédons maintenant m'a permis de poser la question sous un jour nouveau.

J'ai pu constater que non seulement la fibrine est un moyen provisoire d'union pour les lèvres de la plaie et de protection pour les surfaces dénudées, mais qu'elle peut aussi être un tissu conjonctif en voie de formation, car son réseau de fibrilles est capable de se muer en substance collagène, après que des fibroblastes sont venus s'y établir.

En possession de cette donnée, qui éclaire la signification de la substance conjonctive, il m'a paru nécessaire de rechercher ce qu'il adviendrait si l'on mettait des fibroblastes en présence d'une trame conjonctive toute faite, mais privée de ses habitants primitifs, en un mot, si l'on greffait un fragment de tissu conjonctif mort sur un animal vivant.

Cette pratique m'a permis d'élucider un certain nombre de questions qui ont été rapidement effleurées dans l'Introduction et dont il me faut maintenant reprendre l'exposé méthodique.

I

LA SUBSTANCE CONJONCTIVE

Disposition générale de l'édifice conjonctif. — La substance conjonctive, qui apparaît, au cours du développement, en qualité de formation secondaire, est le produit de l'activité cellulaire ; mais sa genèse n'est pas le fait d'un acte sécrétoire simple, qui n'expliquerait pas son façonnage, ni le résultat d'une évolution de la substance protoplasmique elle-même, sauf dans des conditions que nous aurons à discuter.

Lorsque l'on étudie, sans préoccupations doctrinales, la structure et l'agencement du tissu conjonctif dans les différentes régions de l'économie, on se trouve porté à considérer la formation des substances intercellulaires comme une œuvre essentiellement collective, effectuée sous l'influence de facteurs qui dépendent tout à la fois de l'organisme entier, de conditions locales propres à la région,

enfin de l'activité des éléments cellulaires auxquels l'édifice, construit à frais communs, sert d'habitation.

La substance conjonctive possède son agencement propre et échappe complètement au mode de subdivision qui répartit le protoplasma en unités morphologiquement distinctes. Il n'y a pas, en elle, de limites naturelles séparant des « territoires d'influence cellulaire ». Elle se dispose en charpentes continues, d'architecture variable suivant les conditions du lieu, dont les pièces élémentaires sont des fibrilles assemblées indépendamment de toute action cellulaire individuelle.

Difficultés soulevées par la théorie cellulaire. — Sous cet aspect d'édifice collectif, un grand nombre d'auteurs ont pourtant voulu retrouver la trace d'une répartition originelle en territoires élémentaires. Ils se sont efforcés de faire rentrer les substances conjonctives dans un moule construit *a priori* sous l'inspiration de la « théorie cellulaire ». Ces tentatives n'ont abouti qu'à des conceptions dépourvues de toute solidité ; nous ne les discuterons pas en détail, mais il est utile de préciser le point de départ des théories qui se sont orientées dans cette voie. En réalité il ne faut voir dans ces théories que la manifestation d'une double tendance, très répandue parmi les biologistes, qui consiste à considérer comme « vivantes » toutes les parties organisées qui jouent un rôle dans la vie de l'organisme, et à croire que tous ces édifices « vivants » ne peuvent pas, en tant qu'éléments figurés, apparaître *de novo* dans un blastème liquide. Ils devraient, de toute nécessité, provenir directement de la substance vivante par excellence, le protoplasma, qui leur donnerait tout à la fois la matière, la forme et la vie.

De ce mode d'origine, il résulterait que la substance conjonctive, malgré sa continuité apparente, serait formée de petits territoires soudés ensemble, provenant chacun de l'activité individuelle d'un seul élément cellulaire.

Pourtant une opinion plus intéressante a été formulée à ce sujet ; le caractère d'unité que présentent les édifices intercellulaires ne pouvait manquer de suggérer l'idée d'une individualité, d'une indépendance, au moins relative, d'une sorte de vie autonome des substances conjonctives. La citation suivante, que j'emprunte à une

revue générale de v. Korff, exprime bien cette idée et montre comment on a cherché à la concilier avec l'origine cellulaire des édifices en question :

« On a souvent discuté, dans la littérature, la question de savoir
 « quelle partie constitutive du tissu conjonctif doit être considérée
 « comme la plus essentielle, si ce sont les cellules ou bien la substance
 « fondamentale (fibrilles). Cette question ne peut être discutée, à
 « mon sens, que si l'on admet que la fibrille fondamentale, ici essen-
 « tiellement prise en considération, est un élément vivant autonome
 « c'est-à-dire possédant la puissance formative. Qu'il doive en être
 « ainsi, cela est mis en évidence par ce fait que les substances fonda-
 « mentales, lorsqu'elles ont perdu leur continuité avec les cellules,
 « croissent par leur propre force et ont des échanges propres qui se
 « font non avec les cellules, mais avec la sérosité des tissus (ivoire,
 « gaine de la corde). »¹

Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de la « vie », de l'« autonomie », de la « puissance formative » attribuées aux substances conjonctives, ainsi que de la continuité primitive de ces substances avec les cellules et de leurs échanges propres avec la sérosité des tissus. Il n'en est pas moins vrai que cette manière de voir mérite d'être prise en considération, parce qu'elle tient compte de certaines dispositions dues à la complexité des facteurs qui interviennent dans la construction et dans les adaptations de l'édifice intercellulaire, et parce qu'elle montre bien l'importance réelle de la question. Le litige dépasse les détails morphologiques, il porte en réalité sur la conception générale de la vie. Mais, quelle que soit l'extension qu'il a prise, son point de départ réside dans des constatations purement morphologiques, et c'est par l'histologie qu'il doit être tranché — ce qui présente quelques difficultés, si l'on s'en tient à l'histologie et à l'histogenèse normales.

En effet, aussitôt que l'on quitte l'étude des dispositions générales pour chercher des arguments dans la structure fine du tissu conjonctif, on se trouve en face d'objets très délicats, formés de fibrilles entrecroisées dans tous les sens, au contact de prolonge-

1. V. KORFF, *Zur Histologie und Histogenese des Bindegewebes, besonders des Knochen und Dentingrundsubstanz*. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, XVII, 1907.

ments protoplasmiques qui atteignent souvent une minceur extrême. Les dimensions des fibrilles sont aux limites de la visibilité et leurs rapports avec le protoplasma sont obscurcis par des conditions optiques défavorables qui tiennent à leur enchevêtrement, sans parler des erreurs que peuvent amener la fixation imparfaite, les rétractions et les accolements artificiels.

Utilité de l'expérimentation. — Mais, au cours de la cicatrisation des plaies, c'est-à-dire dans des conditions différentes de l'état normal, les choses deviennent singulièrement plus claires, pour deux raisons.

D'abord, et c'est là une remarque que nous aurons encore l'occasion de faire lorsqu'il s'agira de l'histogenèse du nerf, les éléments d'un tissu en réparation chez l'adulte sont plus volumineux et plus faciles à étudier que ceux du même tissu en voie de développement chez l'embryon.

Ensuite il se trouve que le problème est déplacé, ce qui permet à la démonstration de se faire sur un terrain favorable, au lieu de reposer sur des aspects ambigus. Au premier coup d'œil il apparaît que la question n'est plus de savoir ce qui se passe entre le protoplasma, substance complexe, fragile, mal colorable d'une part, et des fibrilles délicates, emmêlées dans tous les sens, d'autre part. Ce sont les rapports entre la fibrine coagulée dans la plaie et les fibrilles collagènes, qui deviennent le point capital.

Or la fibrine se colore électivement d'une façon intense et il est extrêmement facile de la distinguer du feutrage collagène, sauf aux points de passage. Là, les deux substances se continuent l'une avec l'autre par une zone de transition, dans laquelle les caractères de la trame deviennent intermédiaires entre ceux de la fibrine et ceux de la substance conjonctive.

Le tissu cicatriciel jeune est formé en certains points, lorsqu'il est aseptique, d'une trame intercellulaire à la fois très développée et très lâche, dans laquelle les cellules sont rares. Les moindres détails de cette trame, si légère et si transparente, apparaissent avec une grande netteté, sans cause d'erreur possible, et il devient évident que, dans les conditions de l'expérience, *la substance conjonctive se développe par transformation de la fibrine, c'est-à-dire*

aux dépens d'un élément figuré apparu **de novo** dans un blastème liquide.

Le bénéfice de cette constatation est grand. La formation de la fibrille conjonctive n'est plus un phénomène isolé, mais rentre dans une catégorie connue. Nous savons déjà que le réseau fibrineux d'un caillot est nécessairement indépendant, au point de vue morphologique, du protoplasma de toutes les cellules conjonctives qui peuvent venir s'y loger. Nous en sommes d'autant plus sûrs que la fibrine est une substance au sujet de laquelle la question d'une « vie propre » ne saurait être soulevée. Enfin nous saisissons sur le fait l'intervention directe du milieu intérieur dans ce processus qui intéresse, en réalité, l'organisme tout entier aussi bien que les unités cellulaires habitant le territoire en voie de réparation.

Désormais toutes les acquisitions tendant à compléter les notions que nous possédons sur le mécanisme chimique et physique de la coagulation fibrineuse, prépareront en même temps les progrès de notre savoir relatif au processus par lequel l'édifice intercellulaire se construit.

L'observation montre donc qu'une substance conjonctive, identique à la substance conjonctive normale, peut provenir de la transformation sur place d'un réseau fibrineux par un processus complexe que je désignerai sous le nom de *métamorphisme*, emprunté à la Lithologie. La signification de ce terme doit être généralisée et s'étendre à toutes les transformations qui se produisent dans les substances intercellulaires.

Ainsi compris, le métamorphisme est, pour les substances intercellulaires, ce que la *métaplasie* est pour les cellules. Ces deux phénomènes peuvent être associés, par exemple dans la genèse du cartilage et de l'os ; mais le métamorphisme peut aussi se produire en l'absence de toute métaplasie, par exemple dans le cas qui nous occupe actuellement.

Ce fait est assez important pour que nous l'examinions sous toutes ses faces. Mais pour saisir exactement sa signification, il est nécessaire d'étudier tout d'abord quelques particularités du caillot fibrineux, au sujet duquel j'ai pu faire récemment des constatations nouvelles.

II

LES PROPRIÉTÉS MORPHOGÈNES DE LA FIBRINE

Croissance et modelage de la trame fibrineuse dans le caillot cruorique.
— Lorsqu'un caillot cruorique se fait *in vitro*, la fibrine est disposée en un réseau très fin, qui est assez régulièrement réparti dans l'intervalle des hématies, si la coagulation s'est effectuée au repos. De place en place des amas de globulins sont les centres de formation de fibrilles un peu plus épaisses qui rayonnent tout autour (Pl. II, fig. 5, p. 32). Après la rétraction du caillot, le réseau fibrineux n'est pas accru, autant qu'on peut en juger.

Mais si le caillot est laissé au contact des tissus vivants, il se passe un phénomène extrêmement remarquable, qui pourtant n'a pas encore attiré l'attention, que je sache. Le réseau fibrineux croit et se modèle, en prenant des dispositions qui rappellent et qui, souvent même, reproduisent exactement celles du tissu conjonctif.

Une expérience très simple, dont on trouvera les détails plus loin (Partie documentaire, p. 520), permet de mettre en évidence ce processus. De petites éprouvettes de collodion remplies de sang de chien sont introduites après coagulation, sans être closes, dans la cavité péritonéale d'animaux de même espèce. Au bout de huit jours la pièce est généralement enkystée dans l'épiploon qui, sans présenter aucune réaction inflammatoire, fournit une mince coque fibreuse dans laquelle le corps étranger est étroitement enserré. Au niveau de l'ouverture, il existe un bouchon fibreux assez épais et très vasculaire, qui dépend de la membrane kystique. Au-dessous de ce bouchon la fibrine du caillot, considérablement accrue, forme un édifice compliqué, dont les puissantes travées vont en s'atténuant progressivement pour se continuer plus bas avec le réseau originel, non encore modifié (Pl. II, fig. 4, p. 32).

Les conditions de cette expérience sont favorables à l'étude ; le processus est aussi simple que possible ; le caillot n'est pas mis en contact avec des surfaces cruentées ; il ne se produit aucune inflammation ni aucune hémorrhagie secondaire qui puissent donner le change ; on sait exactement ce que l'on a introduit et la comparai-

son avec un caillot témoin permet d'étudier dans ses plus petits détails le phénomène de la croissance et du modelage du réseau fibrineux.

Le même fait se produit dans les hématomes expérimentaux aseptiques, où les conditions sont autres et où la disposition architecturale de la fibrine diffère, en conséquence, par quelques particularités de celle qui s'observe dans l'expérience précédente.

Le phénomène en question doit être distingué nettement de celui qui se produit lorsque des appositions successives amènent l'extension d'un exsudat fibrineux. L'évolution que je signale ici résulte d'une *croissance par intussusception* du réseau fibrineux qui, sans modifier les dimensions extérieures du caillot, se manifeste par l'épaississement de ses fibrilles et par leur augmentation de nombre. De plus, la fibrine se modèle suivant un plan qui nous paraît capricieux parce que nous ne pouvons pas saisir tous les facteurs en jeu, variables suivant les dispositions locales. Il se forme des réseaux ou des feutrages plus ou moins denses, dont les filaments, plus ou moins épais, s'orientent différemment suivant les points. Ces feutrages peuvent se condenser en lames et en feuillets, véritables aponévroses de fibrine, qui recourent dans tous les sens la masse des hématies et délimitent des territoires distincts, ou bien qui s'arrangent parallèlement à la surface en couches plus ou moins serrées, pour constituer au caillot une membrane d'enveloppe. Bref il apparaît toute une construction fibrineuse dont les dispositions architecturales reproduisent celles qu'affecte le plus habituellement le tissu conjonctif modelé.

Il importe de noter tout particulièrement ce fait que, dans ces édifices fibrineux, le diamètre des filaments ne dépasse jamais certaines limites (2 μ au maximum) et que jamais il ne se forme de masses compactes, comme c'est, au contraire, fréquemment le cas pour l'hyaline.

Dans les feuillets de fibrine, dont la texture est faite d'un feutrage fibrillaire assez dense, s'engagent des cellules conjonctives et des capillaires sanguins. Au premier abord on pourrait croire que la formation des feuillets est dirigée par ces éléments vivants, mais un examen plus attentif démontre que le processus est déjà amorcé au delà du point que les fibroblastes ont atteint. En réalité ce sont

les feuillets qui gouvernent le cheminement des éléments immigrés et non pas ces derniers qui déterminent l'orientation des feuillets fibreux.

La fibrine, substance non vivante, dont les filaments ne dérivent, en tant qu'unités morphologiques, d'aucun élément vivant, est donc capable de croître lorsqu'elle se trouve dans le milieu intérieur de l'organisme vivant, et de se modeler en un édifice compliqué.

Analysons de plus près l'ordonnance de cet édifice. L'unité morphologique, au moins celle que nous pouvons distinguer, c'est le filament de fibrine. Il est fait d'une certaine *matière* qui se reconnaît à la forme particulière qu'elle revêt et aux affinités électives qu'elle montre à l'égard des colorants; même non colorée, la fibrine se distingue par son aspect de la substance conjonctive.

Tandis que les fibrilles collagènes, comme l'a montré Zachariadès, possèdent une structure complexe, les filaments de fibrine nous paraissent homogènes; de plus les premières, lorsqu'elles sont achevées, ne s'anastomosent jamais, tandis que les secondes peuvent se disposer en réseaux fermés, comme d'ailleurs les fibrilles de la substance fondamentale du tissu conjonctif, ou fibrilles précollagènes; il y a donc, à ce point de vue, des formes intermédiaires entre la fibrine et la substance collagène.

Les filaments de fibrine forment des nappes diffuses ou bien se rassemblent en feutrages plus ou moins serrés, qui se modèlent en feuillets. Dans ces feuillets l'arrangement des filaments est irrégulier; loin d'être orientés et groupés en faisceaux onduleux comme les fibrilles collagènes, les filaments de fibrine s'entremêlent dans tous les sens, et comme leur diamètre est plus considérable que celui des fibrilles collagènes, la *texture* des feuillets qu'ils forment est plus grossière que celle des lamelles conjonctives.

La matière et la texture, dans les constructions fibreuses, sont donc caractéristiques.

Il n'en est pas de même pour l'*architecture* de ces édifices. Comme nous venons de le voir, il n'y a guère de différence entre les dispositions architecturales de la fibrine et celles de la substance collagène. Le modelage et le groupement des feuillets fibreux et des lamelles conjonctives sont souvent même identiques.

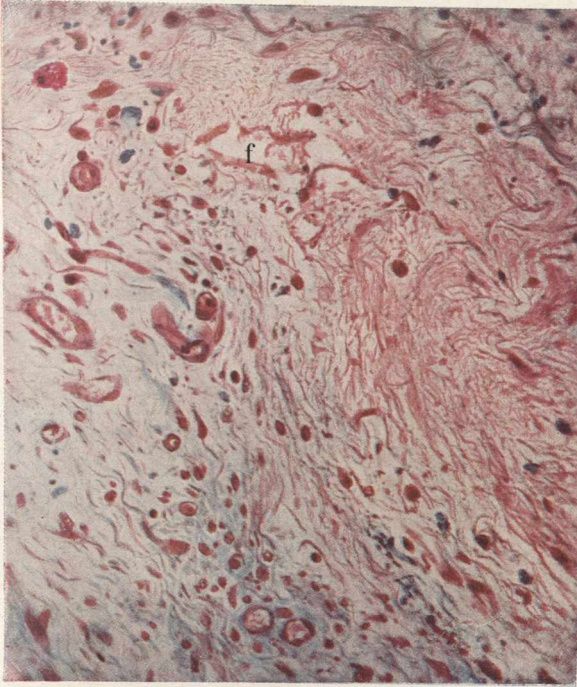
EXPLICATION DE LA PLANCHE I

Fig. 1. — **Métamorphisme précoce et lent.** — Tache fibrineuse au voisinage d'une section du sciatique chez le lapin ; plaie de six jours. En haut, un petit foyer de désintégration de la fibrine (*f*). Autour de ce foyer on voit d'abord un réseau typique de fibrine, dans lequel il y a de gros fibroblastes et quelques hématies altérées (ces dernières non distinctes à ce grossissement). Puis une zone où la substance intercellulaire, très délicate, prend de plus en plus les caractères de la substance conjonctive ; à la limite de cette zone il existe des faisceaux violets qui, à un plus fort grossissement, montrent nettement la juxtaposition de fibrilles rouges et bleues. Enfin une zone de tissu conjonctif achevé. Fixation au liquide de Zenker ; méthode de Mallory (fuchsine, bleu-orange). La fibrine est rouge, la substance conjonctive bleue. Grossissement de 240 diamètres.

Fig. 2. — *Même pièce*, même coloration. — Une autre tache fibrineuse. A droite on voit un réseau typique de fibrine, qui contient de gros fibroblastes, quelques macrophages, et des hématies altérées. A gauche, tissu conjonctif achevé. Entre les deux, zone de transition, où le métamorphisme s'effectue lentement. Au voisinage de la zone bleue, on voit des faisceaux violets. Grossissement de 500 diamètres.

Nota. — Cette photographie a été faite dans une lumière plus jaune que la figure 1, ce qui explique sa teinte plus chaude, bien que la coloration des deux préparations soit identique.

Fig. 3. — **Métamorphisme tardif et brusque.** — Petite hémorragie dans l'angle de séparation des sciatiques poplités externe et interne, au voisinage d'une section ; plaie de sept jours. A droite, hématies altérées ; lames de fibrine qui imitent grossièrement la disposition de la charpente conjonctive normale de cette région. Parmi ces lames, la plus superficielle est en train de subir un métamorphisme brusque en substance conjonctive, sans modification de forme. Couleur violet opaque aux points où le bleu de la substance conjonctive se superpose au rouge de la fibrine ; les points où le métamorphisme est achevé sont franchement bleus. Fixation au liquide J, de Laguesse ; méthode de Mallory (fuchsine-bleu-orange) après action prolongée de la solution iodo-iodurée sur les coupes. Grossissement de 390 diamètres.



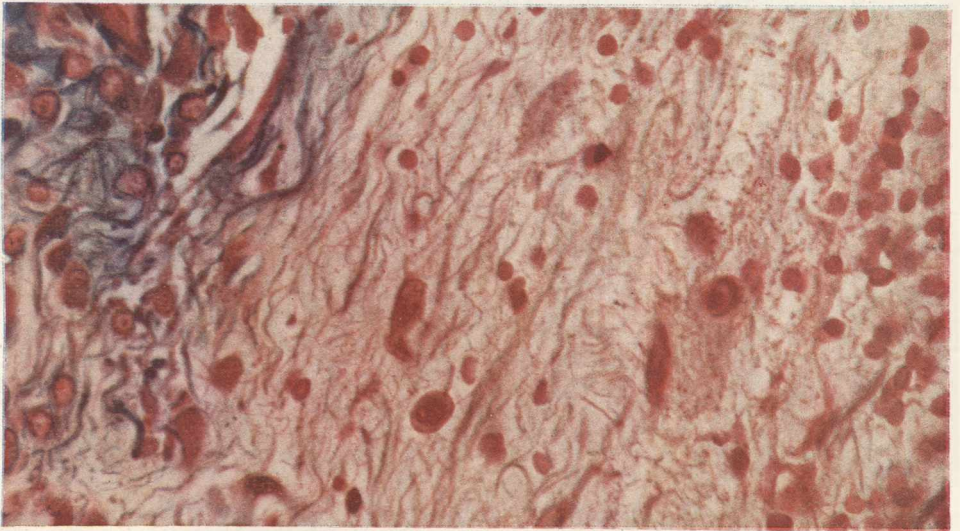
× 240

1



× 390

3



× 500

2

Autochromes du Dr Delval.

Brun sc.

C'est au triple point de vue de la matière, de la texture et de l'architecture que nous étudierons le métamorphisme par lequel la trame du caillot se transforme en trame conjonctive. Pour l'instant il ne s'agit que de comprendre comment cette trame fibrineuse évolue et se modèle en un édifice complexe, avant tout métamorphisme.

Lorsque l'on suit au microscope la coagulation du sang frais, on voit d'abord apparaître des granulations, puis des filaments d'une finesse extrême qui grossissent ensuite. Dans le caillot cruorique, une fois formé, ou dans l'agglomération que l'on obtient par battage du sang, la fibrine, étudiée à l'aide de coupes histologiques, se montre sous l'aspect de filaments d'épaisseur uniforme, qui ont environ $0\ \mu, 2$ de diamètre ; ceux qui rayonnent en étoile autour d'amas de globulins sont un peu plus gros (Pl. II, fig. 5, p. 32). Dans ces conditions, les anastomoses de ces filaments sont difficiles à mettre en évidence.

Mais dans les caillots qui sont restés pendant huit jours au contact des tissus vivants, l'édifice fibrineux est formé, pour une part, de filaments beaucoup plus volumineux (Pl. II, fig. 6, p. 32), disposés en réseaux fermés, dont les mailles sont systématiquement orientées. Si l'on examine de plus près les filaments les plus gros, on voit qu'ils ne sont pas partout cylindriques ; au voisinage des nœuds du réseau, ces filaments sont cannelés ; il est évident qu'ils sont composés ; et en effet chacune de leurs parties constituantes s'individualise progressivement puis se sépare de ses voisines pour aller rejoindre un autre complexus ; de cette disposition il résulte que les nœuds du réseau sont formés d'un treillis de filaments plus minces.

Un tel arrangement prouve qu'un remaniement profond s'est effectué dans la trame fibrineuse et que l'épaississement des filaments ne résulte pas du tout de l'apposition de couches successives, mais qu'il traduit une croissance par intussusception. De plus, il est rendu évident, par la comparaison entre les pièces obtenues et les caillots témoins, que si un grand nombre de filaments nouveaux se sont ajoutés à la trame, qui s'est considérablement accrue, par contre d'autres ont disparu, car les mailles du réseau modifié sont, en bien des points, beaucoup plus larges que celles de la trame primitive.

Lorsque l'on « nourrit » un cristal dans une solution saturée, il se produit aussi un phénomène de croissance ; mais c'est par apposition que le cristal croît, et sa forme reste rigide.

Le processus que nous étudions est infiniment plus compliqué ; comme toutes les substances qui croissent dans l'organisme, la fibrine manifeste une plasticité qui suppose des mouvements de ses micelles incompatibles, en apparence, avec sa qualité de corps « solide ». Le problème de la croissance par intussusception en général est loin d'être résolu. Pour expliquer ce qui se passe, dans le cas de la fibrine en particulier, nous sommes obligés de supposer un transport continu de micelles d'un point à un autre, sous l'influence de forces dirigeantes dont nous voyons les effets, mais dont nous ignorons la nature. Pendant que certaines fibres, bien orientées relativement à ces forces, reçoivent des micelles nouvelles et s'accroissent, d'autres fibres, dans les conditions inverses, décroissent et leurs matériaux s'en vont très probablement grossir l'apport qui se fait aux fibres favorisées. En somme la fibrine, inerte hors de l'organisme, devient le siège d'une activité morphogène remarquable sous l'influence des conditions physiques et chimiques qui règnent dans les tissus. Bien que cohérentes en toute autre circonstance, ses micelles se déplacent aussitôt qu'elles sont sollicitées par ces forces physiques dirigeantes, que nous supposons jouer un si grand rôle dans l'arrangement de toutes les parties de l'être vivant.

Tout se passe comme si, dans les colloïdes en général, qui constituent nos tissus, et dans la fibrine en particulier, lorsqu'accidentellement elle en fait partie, il existait un état de catalyse physique supprimant les frottements et les obstacles qui maintiennent en place les molécules dans les corps solides ordinaires, et ne laissant apparaître qu'un équilibre constamment adapté aux conditions actuelles.

Quoi qu'il en soit, la fibrine se comporte dans l'organisme comme une substance qui serait « vivante », suivant une expression couramment employée, dont l'impropriété est ici particulièrement évidente.

Invoquer des propriétés vitales, lorsque l'on ignore le mécanisme physique d'un phénomène qui se passe dans le corps d'un être vivant, ne peut, en effet, mener à aucune explication scientifique.

Et l'intérêt principal des faits que je viens de rapporter réside précisément dans l'antithèse qui apparaît entre leur allure « vitale » et la constitution de la matière au sein de laquelle ils se produisent.

Quand nous voyons la substance conjonctive croître et se modeler, nous pourrions nous croire en droit de supposer qu'elle est douée de vie, parce qu'elle fait partie du plan normal de l'économie et que son organisation présente déjà une complexité manifeste. Mais quand nous constatons que la fibrine se comporte de même, nous comprenons immédiatement l'inanité d'une explication vitaliste pour la croissance et le modelage de l'une comme de l'autre. La fibrine, substance accidentelle dans les tissus, peut jouer un rôle épisodique dans la vie de l'organisme, en raison de ses affinités et de ses propriétés physiques, nous ne saurions admettre qu'elle possède une « vie » propre.

III

LE MÉTAMORPHISME

L'étude de l'évolution des caillots cruoriques conduit à cette conclusion que leur trame fibreuse croît et se modèle comme la trame collagène du tissu conjonctif. Les premières phases du processus cicatriciel consécutif à des plaies aseptiques nous montrent qu'en réalité la fibrine peut être considérée comme un état instable et provisoire de la trame conjonctive.

Dans les cicatrices, en effet, l'évolution de la substance intercellulaire commence par les phénomènes que je viens de décrire à propos du caillot et aboutit à l'établissement d'une forme stable et définitive, où la trame fibrineuse du tissu primitif s'est muée en fibres collagènes.

Dans tout le cours de cette évolution et à chacun des états successifs de la substance intercellulaire, la croissance se poursuit et le modelage s'effectue ; le métamorphisme apparaît à un moment variable suivant les cas.

Tantôt la transition est lente, la fibrine ne prend que peu à peu les caractères de la substance conjonctive et le modelage ne commence à se faire qu'au stade collagène. Tantôt, au contraire, le

modelage est poussé très loin dès le stade fibrineux et le métamorphisme, qui s'accompagne nécessairement d'une transformation dans la texture, se fait brusquement. Dans ce cas, le métamorphisme peut se faire sans amener de changement immédiat dans l'architecture de l'édifice intercellulaire ; ou bien il est le signal d'un bouleversement complet de l'édifice, dont les matériaux sont utilisés pour une nouvelle construction différente de la première. Nous verrons ce fait se produire lorsque les conditions ambiantes se sont modifiées entre le moment où la fibrine s'est modelée et celui où elle se transforme en substance collagène.

Le processus est complexe et délicat ; il comporte un certain nombre de variantes. Toute la fibrine coagulée dans une plaie ne se transforme pas nécessairement en substance conjonctive. Certains feuillets ou amas irréguliers de fibrine, trop denses peut-être pour être utilisés, fondent lentement dans le tissu, sans provoquer de phénomènes de phagocytose. Dans d'autres points, au contraire, on observe la désintégration et la phagocytose d'une partie de la trame fibrineuse originelle, tandis que le reste se transforme en substance conjonctive. Dans certaines circonstances, c'est de l'hyaline et non de la substance collagène qui est le résultat de l'évolution subie par la fibrine. Enfin toute la substance collagène des cicatrices n'apparaît pas sous la forme préalable de fibrine ; une bonne part se fait d'emblée, comme à l'état normal, et sans passer par ce stade.

Il résulte de là que l'ensemble du processus, pour être bien compris, nécessite l'étude d'un certain nombre d'objets propres à mettre en évidence les phénomènes caractéristiques des différentes catégories que je viens d'énumérer, et les facteurs qui interviennent dans chaque cas.

Métamorphisme précoce à évolution lente, dans les « taches fibrineuses ». — Lorsque l'on pratique la section du sciatique chez un lapin et que l'on examine les coupes de la pièce vers la fin de la première semaine, on trouve, au voisinage du tractus cicatriciel en évolution, un tissu conjonctif jeune présentant des caractères que les partisans de la théorie cellulaire considéreraient comme contradictoires : sa substance intercellulaire, d'une grande délicatesse,

est très abondante et pourtant les éléments cellulaires qu'elle contient, fibroblastes ou leucocytes, sont en nombre souvent extrêmement restreint. Dans ce tissu il existe habituellement de petits territoires que j'appellerai les *taches fibrineuses* (Pl. I, fig. 1 et 2, p. 26) ; leur étude est singulièrement instructive, parce que ces taches sont, en réalité, les centres de formation du tissu cicatriciel qui les entoure. Ce sont ces taches que j'ai eues exclusivement en vue dans mes premières notes sur le métamorphisme de la fibrine.

Les taches fibrineuses proviennent de petites hémorragies, car elles contiennent encore des hématies éparses, plus ou moins altérées, et quelques leucocytes hématophages. Au début c'étaient donc des caillots cruoriques, mais grâce à leur petite taille, la destruction des hématies s'y fait facilement et n'entraîne aucune perturbation, ce qui n'est pas le cas dans les hématomes volumineux.

L'étude de ces taches doit être faite sur des coupes prises au voisinage les unes des autres et colorées par les méthodes suivantes : méthode de la fibrine de Weigert — méthode de Mallory (fuchsine bleu orange) — hématoxyline phosphotungstique de Mallory — méthode de van Gieson — méthode de Curtis, au picro-noir naphтол — hématoxyline au fer. Toutes ces techniques donnent des résultats concordants dans l'ensemble, bien qu'elles ne divisent pas toutes exactement de la même façon la gamme des substances intermédiaires entre la fibrine et la substance collagène.

Au centre des taches, il existe habituellement une zone plus ou moins étendue de désintégration de la fibrine (Pl. I, fig. 1, *f*, p. 26), ébauche d'une cavité semblable à celle qui se forme toujours dans les grands hématomes. En ce point, les filaments du réseau fibrineux, qui pourtant a été certainement le siège d'un phénomène de croissance, tendent à se désagréger et à se résoudre en granulations ; ces dernières peuvent s'éparpiller dans les régions voisines et être englobées par des phagocytes, mais le processus de cette phagocytose est toujours très discret. Il y a là un phénomène de liquéfaction, très différent de la dissolution lente des lames fibrineuses compactes, que nous étudierons plus loin. Ce phénomène vient à l'encontre de l'évolution par laquelle le reste de la fibrine passe à l'état plus stable de substance collagène. Le rapprochement intime de deux actions

EXPLICATION DE LA PLANCHE II

Fig. 4. — **Formation d'édifices construits en fibrine, avec métamorphisme tardif et brusque.** — Vue, à un faible grossissement, de la région supérieure d'un caillot cruorique fait aseptiquement dans une petite éprouvette de collodion, qui a été ensuite introduite, sans être close, dans la cavité péritonéale d'un animal de même espèce et qui s'est enkystée, avec son contenu, dans l'épiploon (chien; durée de l'expérience: huit jours). En haut, tissu fibreux dépendant de la capsule d'enkystement; au-dessous, construction fibrineuse avec lames obliques recoupant le caillot cruorique et délimitant des territoires où les phénomènes de l'hématolyse sont à des degrés d'avancement variables. La teinte foncée des régions inférieures tient à la coloration des hématies altérées. Fixation au formol. Coloration à l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory: fibrine en bleu, substance conjonctive en rouge plus ou moins vif. Grossissement de 80 diamètres.

Fig. 5. — *Caillot cruorique témoin*; mêmes fixation et coloration. Une étoile de fibrine en haut; réseau diffus dans le reste de la figure. Grossissement de 1.000 diamètres.

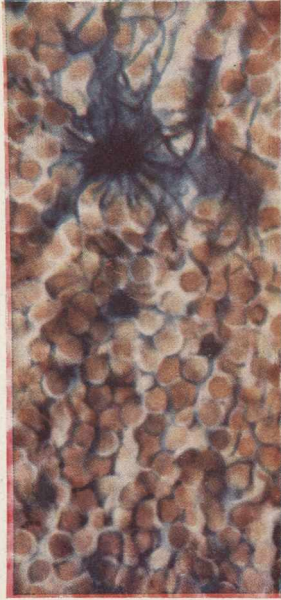
Fig. 6. — *Caillot semblable* après séjour dans le péritoine; détail pris dans la préparation représentée figure 4. Mêmes fixation, coloration et grossissement.

Fig. 7. — *Hématome expérimental dans la paroi de l'abdomen chez le chien.* Huit jours. Feuillet de fibrine formant, dans les couches superficielles du caillot cruorique, un système de tentes qui se continue par transitions graduées avec un système semblable de lamelles conjonctives dans la capsule d'enveloppe. Persistance de points fibrineux (bleus) dans la continuité de lamelles déjà en grande partie collagènes (rouges). Même fixation et coloration. Grossissement de 325 diamètres.

Fig. 8. — *Plaie profonde de la cuisse chez le lapin.* Six jours. Région voisine de l'aponévrose d'enveloppe. A gauche, cavité de la plaie dont les parois sont formées de lames compactes de fibrine diversement colorées. On remarquera la formation abondante de substance conjonctive (bleue) à la face profonde de la dernière lame de fibrine. En plusieurs points cette lame subit un métamorphisme brusque, sans altération de sa forme, qui s'accuse par une couleur violet opaque (comparer avec les figures 3, p. 26 et 9, p. 42). Fixation au liquide de Zenker. Coloration par la méthode de Mallory (fuchsine bleu-orange): fibrine rouge ou orange, collagène bleu. Grossissement de 250 diamètres.



× 60 4



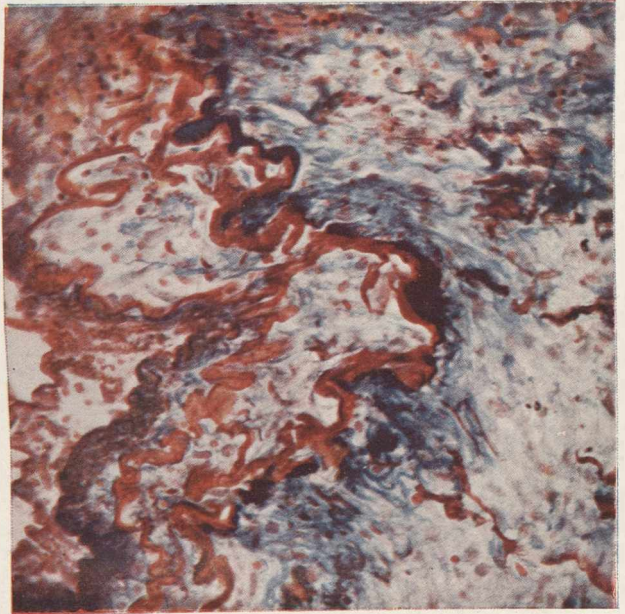
× 1000 5



× 1000 6



× 325 7



× 250 8

Autochromes du Dr Delval

Brun sc.

contraires est à noter dans cette circonstance ; on l'observe bien souvent dans l'organisme.

Si l'on s'éloigne du centre, en voie de désintégration, pour aller vers la périphérie, en voie de métamorphisme, on rencontre d'abord une zone formée par un réseau fibrineux typique plus ou moins délicat, mais toujours manifestement accru par rapport au réseau fibrineux originel, car il représente une masse de fibrine plus volumineuse que n'en comporterait un caillot cruorique de la même taille. L'aspect un peu rigide des filaments entrecroisés dans tous les sens est caractéristique, de même que leur coloration en rouge carminé intense par la méthode de Mallory.

Mais bientôt les filaments s'assouplissent et prennent progressivement l'aspect de fibrilles collagènes, tout en restant colorés en rouge. Certains se groupent même en faisceaux onduleux identiques, sauf la couleur, aux faisceaux collagènes. Puis la couleur change ; des fibrilles bleues se mélangent aux fibrilles rouges des faisceaux, de telle sorte que ceux-ci prennent une teinte violette dans l'ensemble, bien qu'à un fort grossissement on puisse distinguer très nettement les deux espèces de fibrilles. Enfin le bleu domine progressivement et l'on passe, par transitions graduées, à des régions où les faisceaux, qui se multiplient de plus en plus, prennent franchement la couleur bleue.

La fine tramule fondamentale, d'abord rouge puis violette, tourne également au bleu, mais sa transformation paraît plus tardive que celle des faisceaux, car elle garde encore une couleur rouge dans des points où les faisceaux sont déjà entièrement bleus.

Les fibroblastes, rares mais très volumineux dans la zone de fibrine pure, deviennent de plus en plus abondants à mesure que la substance collagène se forme.

Pendant tout le cours de la transformation des taches fibrineuses, dont on suit ainsi les phases successives en étudiant les zones échelonnées autour du foyer primitif, il est visible que les modifications de la texture vont de pair avec les changements de couleur, et cela se conçoit. La texture d'un corps organisé, comme le système d'un corps cristallisé, est en rapport intime avec la composition chimique de la matière.

Mais, dans les taches fibrineuses, les dispositions architecturales

de la trame ne commencent à se dessiner que lorsque le métamorphisme s'achève. Tant que la matière de cette trame est intermédiaire entre la fibrine et la substance collagène, on voit bien les fibrilles se rassembler en faisceaux, mais l'ordonnance en lamelles ne semble se faire que dans la phase terminale.

Il n'en est pas de même dans les faits que nous allons maintenant étudier, où la phase fibrineuse est beaucoup plus longue et où la trame du tissu se modèle en un édifice d'architecture compliquée, avant que se produise la transformation de substance.

Métamorphisme tardif et brusque. — Ce processus ne se produit que lorsque l'épanchement sanguin a été assez considérable et que, par conséquent, la masse de la fibrine concrétée dès le début s'est trouvée relativement volumineuse. L'évolution de la trame fibrineuse commence alors suivant le mode décrit plus haut à propos des caillots inclus dans l'épiploon et des grands hématomes expérimentaux. L'architecture de cette trame se dessine en un édifice qui peut être très compliqué et qui reproduit les dispositions habituelles du tissu conjonctif modelé.

J'ai indiqué plus haut que, suivant les circonstances, cette architecture peut être respectée au moment du métamorphisme, ou bien au contraire être bouleversée. Nous étudierons d'abord les faits de la première catégorie, qui sont très démonstratifs ; il sera plus facile ensuite de comprendre ce qui se passe, quand la forme de l'édifice s'altère au moment du métamorphisme et que l'on ne peut pas saisir la filiation directe entre l'architecture fibrineuse primitive et l'architecture collagène consécutive.

Dans les gros caillots cruoriques laissés au contact des tissus, on n'éprouve aucune difficulté à constater la transformation sur place des pièces fibrineuses complexes, décrites plus haut, en substance collagène. Le fait se voit aisément dans l'expérience qui consiste à faire enkyster par l'épiploon des caillots contenus dans des tubes de collodion ouverts ; au niveau de l'ouverture des tubes, des paquets très denses de filaments de fibrine se transforment directement en blocs collagènes.

Dans les hématomes expérimentaux chez le chien, on voit également un système de feuilletts fibrineux, orientés parallèlement à la

surface, se continuer avec un système de lamelles conjonctives de même forme, qui appartient à la membrane d'enkystement. Aux points de passage entre ces deux systèmes, il existe des lamelles où la fibrine se mêle intimement à la substance collagène, en proportion d'autant plus forte que les lamelles considérées s'éloignent davantage du tissu conjonctif achevé (Pl. II, fig. 7, p. 32). L'hématoxyline de Mallory est particulièrement précieuse pour étudier les détails de ce processus, car elle décele les moindres filaments de fibrine, colorés en bleu foncé, dans l'épaisseur des lamelles conjonctives jeunes, qui prennent une couleur rouge vif, tout en restant transparentes.

Mais certains objets sont encore plus favorables que les gros caillots cruoriques expérimentaux en voie d'organisation.

On voit souvent, au voisinage d'une section de sciatique chez le lapin, se faire de petits épanchements sanguins autour des bouts du nerf et dans l'angle qui sépare ses deux branches accolées, les sciatiques poplités interne et externe. Ces épanchements, plus considérables que ceux qui donnent naissance aux taches fibrineuses, sont le point de départ de feuillettes de fibrine qui se disposent à peu près comme les lamelles conjonctives de cette région à l'état normal. Les deux branches du sciatique, qui sont très rapprochées l'une de l'autre, sont reliées par de minces lamelles conjonctives qui leur forment une gaine commune. Un peu de tissu adipeux cloisonné comble les sinus entre les deux nerfs et l'ensemble forme un petit édifice dont la charpente devient plus visible à l'état pathologique, par suite de l'épaississement des lamelles. Lorsque du sang s'est épanché dans cette région au moment de la section du nerf, on trouve au bout de quelques jours un petit caillot dont les hématies sont en voie de destruction, mais dont la fibrine s'est accrue et s'est modelée en feuillettes sous l'action des conditions mécaniques qui règnent normalement en ce point, et qui n'ont pas été modifiées par la section du nerf. Tout naturellement la disposition architecturale des lamelles de fibrine est en harmonie avec ces conditions mécaniques, qui persistent ultérieurement. Il résulte, de là, non seulement que le petit édifice fibrineux affecte des dispositions générales comparables à celles du tissu conjonctif normal de cette région, mais

encore que sa forme n'a aucune raison d'être modifiée au cours du métamorphisme.

Et en effet, lorsque le métamorphisme se produit, on voit les feuillets de fibrine se transformer en lamelles conjonctives sans que leur dessin s'altère. La figure 3 de la planche I montre ce qui se passe : le feuillet externe du caillot est complètement transformé en lame conjonctive dans une partie de son étendue, où il est coloré en bleu pur (méthode de Mallory), et dans le reste il a pris une teinte violet foncé qui est caractéristique en pareil cas, et qui résulte du mélange d'une substance qui se colore en rouge, la fibrine, avec une autre qui se colore en bleu, le collagène ; d'ailleurs on aperçoit dans leur épaisseur des taches rouge franc, qui décèlent la persistance de parcelles fibrineuses encore intactes. Les autres feuillets sont encore formés de fibrine pure, comme l'indique leur couleur rouge vif sans mélange.

Ces objets d'étude sont excellents et donnent des images irréprochables. Mais certaines pièces pathologiques, où le métamorphisme des feuillets fibrineux se fait par un processus torpide, offrent des dispositions particulièrement intéressantes, en raison de la complication de l'édifice fibrineux préalablement construit et de l'étendue considérable sur laquelle ce métamorphisme se produit.

J'ai eu l'occasion d'étudier, par toutes les techniques énumérées plus haut, un caillot formé dans une vessie, resté adhérent à la paroi et retiré alors qu'il était en voie d'organisation. Cette pièce est tellement remarquable qu'il est nécessaire de la décrire en détail.

Le contact de l'urine a lavé les hématies, qui restent en place à l'état de stromas incolores, même dans les parties déjà complètement transformées en substance conjonctive, comme les témoins de l'histoire antérieure du tissu. Ces stromas n'ont provoqué aucune réaction phagocytaire et n'ont pas gêné le métamorphisme, qui évolue dans toute l'épaisseur de la pièce, tandis que dans les hématomes ordinaires, il ne peut se produire qu'à la limite de la masse cruorique. Enfin la pièce n'a subi aucune action mécanique capable de modifier les dispositions de l'édifice primitif, de telle sorte que l'architecture n'a pas été bouleversée au moment de l'évolution chimique de la matière. Toutes ces conditions, qui auraient été

impossibles à reproduire expérimentalement, ont fait de cette pièce pathologique un objet d'étude très précieux.

La partie inférieure est transformée complètement en tissu conjonctif lâche, mais contient encore un grand nombre de stromas d'hématies. Dans la partie supérieure de la pièce, où les vaisseaux et les fibroblastes sont très peu abondants, on suit facilement les progrès du métamorphisme. Au centre, il existe un territoire de désintégration de la fibrine, autour duquel le réseau fibrineux a conservé ses caractères primitifs. Un peu plus loin le caillot est parcouru par des feuilletts d'épaisseur et de disposition variables, qui circonscrivent des loges remplies de stromas d'hématies (Pl. III, fig. 10, p. 42). A la périphérie les feuilletts se rapprochent et se disposent parallèlement, comme les lamelles d'une membrane d'enveloppe conjonctive, avec des cellules migratrices dans leurs interstices, car le caillot était légèrement infecté (Pl. III, fig. 9).

Dans tout cet édifice, dont la matière est en voie de transformation, les pièces fibrineuses alternent irrégulièrement avec les pièces collagènes, sans qu'il se produise aucun changement dans le dessin du fait de cette transformation.

Par contre les modifications de la texture sont très évidentes. La méthode de Weigert et l'hématoxyline à l'acide phospho-tungstique de Mallory, qui toutes les deux colorent la fibrine d'une façon intense, permettent de bien voir ce qui se passe. Au niveau des points où la transformation s'effectue, les filaments de fibrine persistent encore dans l'épaisseur des lamelles conjonctives, et ils se raréfient de plus en plus à mesure que l'évolution se poursuit (Pl. III, fig. 13). La méthode de Mallory (fuchsine bleu orange) donne également de belles images (Pl. III, fig. 12).

Les aspects les plus remarquables sont fournis par les tissus péri-vasculaires. Les parois des vaisseaux sont formées de lamelles concentriques qui se relient par un système de travées rayonnantes au reste de la charpente du tissu (Pl. III, fig. 11). Si l'on examine des coupes non colorées, aucun détail de la disposition architectonique ne permet de distinguer ce qui est encore fibrine de ce qui est déjà collagène. Mais dans les coupes colorées par la méthode de Mallory, les lamelles internes sont rouges, comme la fibrine, les lamelles externes et les travées rayonnantes sont bleues, comme la substance collagène.

Par conséquent dans cette pièce la fibrine, avant de se transformer en substance conjonctive, s'est modelée comme l'aurait fait cette substance conjonctive elle-même, si elle était apparue d'emblée. Même les parois des vaisseaux ont été construites en fibrine avant de devenir collagènes. Le processus de métamorphisme était en pleine évolution quand le prélèvement a été fait, et comme aucune perturbation ne s'est produite, les liens de filiation entre l'architecture fibrineuse et l'architecture collagène sont restés partout évidents.

Il nous faut maintenant passer en revue d'autres faits, tout aussi importants à connaître, mais où le métamorphisme risquerait de passer inaperçu aux yeux d'un observateur non averti, parce que, au moment même où il s'effectue, les matériaux sur lesquels il porte se dispersent pour former un autre édifice, mieux en harmonie avec les conditions actuelles de la cicatrice.

Lorsque l'on pratique une incision intéressant la peau et l'aponévrose de la cuisse chez un lapin et que l'on aborde le sciatique en décollant un interstice musculaire à la sonde cannelée, la plaie se recouvre, dans la profondeur, d'un mince feuillet fibrineux. Au voisinage de l'aponévrose, là où les tissus ont été dilacérés et où le sang s'est rassemblé, la fibrine affecte une disposition plus compliquée ; elle forme des systèmes irréguliers de feuillets qui circonserivent des espaces où siègent les hématies provenant du sang épanché, et qui se relie à des feuillets plus denses, plus épais, onduleux et disposés à la surface de la cavité traumatique en couches parallèles superposées (Pl. II, fig. 8, p. 32).

Au bout de cinq ou six jours, les feuillets qui cloisonnent les caillots cruoriques ont pris en beaucoup de points une couleur intermédiaire entre celle de la fibrine et celle de la substance collagène. Quant aux feuillets pariétaux, ils sont devenus très compacts ; des fibroblastes se sont introduits dans leur intervalle, de telle sorte qu'il se forme entre eux des lames conjonctives jeunes, à fibrilles collagènes délicates. Les gros feuillets fibrineux, qui se rapprochent de l'hyaline par leur texture, ne sont pas destinés à se transformer directement en substance collagène ; ils fondent petit à petit dans les tissus, sans qu'il se produise aucun phénomène de phagocytose,

et à leur contact il y a souvent une zone collagène plus dense, comme si leur substance, à mesure qu'elle repasse à l'état colloïdal, était employée à faire de la substance conjonctive dans leur voisinage immédiat. Il arrive pourtant que ces feuillettes se transforment directement en substance collagène sur une certaine étendue. Par la méthode de Mallory, ces points prennent une couleur violet opaque tout à fait caractéristique (comparer, à ce point de vue, les fig. 3, 8 et 9, pp. 26, 32 et 42).

Mais les liens de continuité par lesquels les dispositions architecturales du tissu conjonctif néoformé se rattachent à celles de la fibrine sont rompus dans la plupart des points. Ceci tient à ce que la cicatrisation des grandes plaies expérimentales est un processus très actif, au cours duquel les conditions de toutes sortes se modifient rapidement. Les facteurs qui avaient présidé à la construction de l'édifice fibrineux provisoire, lors de l'épanchement sanguin, sont remplacés par d'autres au fur et à mesure que la cicatrisation progresse. L'édifice collagène cicatriciel, soit qu'il se forme d'emblée, soit qu'il résulte d'un regroupement effectué dans les matériaux provenant de l'édifice fibrineux qui disparaît, se modèle suivant les conditions nouvelles de la région ; de là résulte que la continuité morphologique entre la fibrine et le collagène ne peut pas, le plus souvent, être mise en évidence dans ces cas.

Transformation de la fibrine et de la substance conjonctive en hyaline. — Il ne semble pas douteux que le métamorphisme par lequel le collagène apparaît, du fait d'un remaniement de la fibrine, ne soit dû à l'action de substances élaborées par les fibroblastes. Sous l'influence d'autres substances, fournies par les polynucléaires, la fibrine se transforme non plus en collagène, mais en une substance très différente, en apparence, qui n'existe pas dans l'organisme normal et qu'on appelle *hyaline*. Les macrophages semblent exercer la même action.

Or, fait extrêmement remarquable qui montre bien des parentés intimes entre toutes ces substances, ce n'est pas seulement la fibrine qui est capable de se transformer en hyaline, mais aussi la substance conjonctive.

Les polynucléaires peuvent, en s'amassant et en se nécrosant,

laisser échapper des ferments qui digèrent la substance conjonctive : c'est de cette façon que, dans les escarres, le tissu mort se sépare du vif. Les macrophages peuvent aussi phagocyter la fibrine dans les foyers de désintégration que j'ai signalés plus haut. Mais dans certaines conditions, et sans doute à certaines doses, les sécrétions des phagocytes transforment soit la fibrine, soit la substance conjonctive en hyaline. J'ai pu m'en assurer en étudiant l'hyaline dans des pièces pathologiques et expérimentales provenant des muqueuses des voies aériennes, dans les plaies linéaires expérimentales de la plante du pied chez le cobaye et enfin en observant les phénomènes qui se passent dans les caillots fibrineux obtenus par battage du sang complet et greffés dans les tissus du lapin.

L'hyaline de Recklinghausen est une substance homogène, transparente et réfringente, qui, dans sa forme la plus typique, se dispose en colonnettes cylindriques du diamètre de 5μ ou plus, anastomosées en réseaux dont les mailles sont allongées et dont les angles sont arrondis. Il y a généralement des polynucléaires dans ces mailles et l'aspect est celui d'une substance vermoulue, comme si les polynucléaires avaient creusé des galeries dans son épaisseur. C'est la *fibrine canalisée* des auteurs allemands. Mais elle peut aussi constituer des masses compactes assez étendues ou bien, lorsqu'elle provient d'une transformation du tissu conjonctif, conserver à peu près la disposition primitive des parties ; ainsi par exemple elle peut former en totalité ou seulement sur une partie de la circonférence, la paroi des vaisseaux qui se trouvent dans le champ de son envahissement.

La formation de l'hyaline soit aux dépens de la substance collagène, soit aux dépens de la fibrine, paraît être un phénomène irréversible ; l'hyaline des plaies disparaît progressivement par dissolution et il ne semble pas qu'elle soit capable de se transformer en substance collagène, comme la fibrine le fait.

Bien que les éléments cellulaires puissent subir la « dégénérescence hyaline » ; je ne m'occuperai ici que de l'hyaline intercellulaire et je n'envisagerai pas les rapports qui ont été signalés entre cette substance et l'amyloïde ; je me bornerai à étudier ses rapports génétiques avec la fibrine et la substance conjonctive.

Ses colorations électives la distinguent de l'une comme de l'autre.

La méthode de Weigert pour la fibrine et l'hématoxyline au fer la colorent d'autant moins bien que son évolution, à partir de la fibrine, est plus avancée. Dans les mélanges picriqués, elle prend l'acide picrique. Par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory, elle se colore en rouge plus ou moins vif. Par la méthode de Mallory à la fuchsine-bleu-orange, par la safranine avec décoloration au violet acide et par la méthode de Russel, elle prend une couleur rouge éclatant qui est tout à fait caractéristique.

Mais tous ces caractères ne peuvent être constatés que lorsque l'hyaline est parvenue à sa phase d'achèvement. Lorsque l'on étudie l'hyaline qui se forme *aux dépens du tissu conjonctif*, dans la muqueuse des voies aériennes au cours de processus ulcéreux, on voit, autour du réseau coloré en rouge vif par la méthode de Russel, une zone de transition occupée par un réseau coloré en vert, dont les travées se continuent, d'une part, avec celles du réseau d'hyaline typique, et d'autre part, en s'amincissant de plus en plus, avec les travées encore saines du tissu conjonctif lâche de la région.

C'est encore d'une façon analogue que se forme, dans les plaies linéaires de la peau, le réseau des *fibres synaptiques* de Ranvier, qui fait si rapidement un derme provisoire sur lequel l'épiderme glisse et ferme la blessure en moins de deux jours. Mais dans ce cas il se produit une particularité remarquable : sur chaque lèvre de la plaie le réseau d'hyaline se développe en prenant pour base la surface de section des faisceaux conjonctifs du derme, et aussi le rebord épithélial. Lorsque les réseaux, nés ainsi de part et d'autre, se sont rencontrés, ils constituent un pont qui adhère solidement par ses deux extrémités au derme sectionné. Dans les phases ultérieures, cette formation hyaline disparaît et fait place à un derme définitif collagène, dont les fibres, toujours très grêles, se forment autour des fibroblastes immigrés.

Pour observer la formation de l'hyaline *aux dépens de la fibrine*, la greffe d'un caillot fibrineux obtenu par battage du sang est un excellent objet d'étude. Dans ce cas, les plaquettes sanguines qui restent incorporées au caillot semblent être la cause de l'afflux de polynucléaires que l'on constate, en dehors de toute infection. On voit alors se faire un réseau typique d'hyaline, dont les colonnettes compactes résultent chacune de l'agglomération de plusieurs fila-

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 9 à 13. — **Métamorphisme tardif et brusque.** — Pièce pathologique; caillot cruorique en voie d'organisation, légèrement infecté, retiré d'une vessie humaine. Dans ces figures, le fond gris est formé de stromas d'hématies lavés par l'urine, dont les contours sont plus ou moins visibles. Fixation à l'alcool.

Fig. 9. — *Feuillets de fibrine en voie de métamorphisme et lamelles conjonctives achevées*; une membrane d'enveloppe feuilletée est construite, en fibrine, à la périphérie de la pièce; elle devient collagène sans que son architecture subisse aucun changement. A droite et à gauche, le métamorphisme est achevé, les lamelles sont bleues. Au milieu, le métamorphisme, en voie d'évolution, s'accuse par une couleur violet opaque; il reste quelques feuillets de fibrine pure, colorés en rouge. Cellules migratrices infiltrées. Coloration par la méthode de Mallory (fuchsine-bleu-orange). Fibrine en rouge, collagène en bleu. Grossissement de 375 diamètres.

Fig. 10. — *Même objet.* Mêmes coloration et grossissement. Feuillets formés encore de fibrine et lamelles devenues déjà collagènes, alternant dans un dessin uniforme, au centre de la pièce.

Fig. 11. — *Même objet.* Même coloration. Grossissement de 350 diamètres. Vaisseaux dont les parois sont faites de feuillets de fibrine dans les régions profondes et de lamelles collagènes dans les régions superficielles.

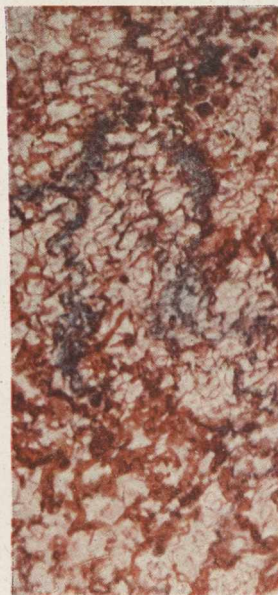
Fig. 12. — *Détails de la formation des feuillets de fibrine (rouges) et de leur métamorphisme en lamelles conjonctives (bleues).* Dans cette figure, comme dans la suivante, on voit les modifications de texture qui accompagnent le métamorphisme. Coloration de Mallory (fuchsine-bleu-orange). Grossissement de 1.000 diamètres.

Fig. 13. — *Même objet,* dans un autre point. Même grossissement. Transformation des feuillets de fibrine, dont les filaments forment un feutrage relativement grossier (bleus) en lamelles conjonctives (rouges) de même forme, mais de texture différente. On voit la coupe de filaments isolés de fibrine qui persistent dans les lamelles conjonctives. Les points bleus représentent des coupes transversales de filaments; il n'y a pas de granulations, mais seulement des filaments de fibrine. Un fibroblaste. Coloration par l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory.

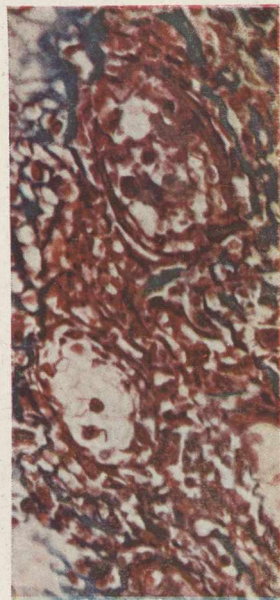
Fig. 14. — **Formation expérimentale d'hyaline aux dépens de la fibrine.** — Fibrine obtenue par battage du sang complet, greffée sur animal de même espèce (lapin, huit jours). Les fascicules de filaments de fibrine se sont transformés en colonnettes d'hyaline sous l'influence de polynucléaires qui sont actuellement en voie de destruction. Fixation au liquide de Zenker. Coloration à la safranine avec différenciation au violet acide-vert lumière. Grossissement de 690 diamètres.



× 375 **9**



× 375 **10**



× 390 **11**



× 1000 **12**



× 1000 **13**



× 690 **14**

Autochromes du Dr Delval.

Brun sc.

ments de fibrine (Pl. III, fig. 14, p. 42). Ce phénomène s'observe aussi bien lorsque le caillot a été greffé directement que lorsqu'il a été préalablement traité par l'alcool.

Si, au contraire, on greffe un caillot fibrineux de plasma centrifugé, la fibrine attire des fibroblastes et des capillaires sanguins. Elle ne se transforme en hyaline que dans des points très limités, bien qu'au début il pénètre aussi dans son épaisseur quelques cellules migratrices. Mais les conditions sont défavorables à l'organisation de tels caillots, en raison du tassement qui s'opère dans le feutrage fibrineux ; les fibroblastes ne peuvent s'engager que dans les fissures qui subdivisent la fibrine greffée en paquets ; dans ces paquets eux-mêmes, la texture est trop serrée pour que les cellules puissent y pénétrer. Il en résulte que le processus de la transformation de ces caillots est extrêmement lent. Au bout de quinze jours, la fibrine reste intacte et l'on n'aperçoit que dans quelques points des masses fibrineuses une mince bordure qui présente les réactions de la substance collagène et qui semble résulter d'un métamorphisme périphérique au début. Le lavage du caillot à l'eau distillée et même son passage à l'alcool ne modifient pas ces phénomènes.

Lorsque le caillot de plasma provient d'un animal d'espèce différente, les phagocytes sont vivement attirés, en l'absence de toute infection. Il est probable que ce sont les albumines hétérogènes entraînées qui provoquent cette réaction beaucoup plutôt que la fibrine elle-même. En tout cas, l'effet de la présence des phagocytes se traduit, comme toujours, par la transformation de la fibrine en hyaline ; les blocs d'hyaline sont particulièrement denses.

Quant aux caillots fibrineux obtenus en faisant coaguler du plasma citraté, par une addition de chlorure de calcium, et lavés ensuite pour enlever les sels le plus complètement possible, ils ne se comportent pas du tout comme la fibrine spontanément coagulée. Ce sont de véritables corps étrangers qui attirent non plus les fibroblastes, mais les cellules migratrices et qui sont détruits, indépendamment de toute infection, par des macrophages et des cellules géantes. Dans ce cas la fibrine, avant d'être phagocytée, se transforme en une masse compacte qui ressemble un peu à l'hyaline, mais qui n'en présente pas toutes les propriétés ; ainsi elle ne se

colore pas en rouge par la méthode de Russel. Il faut noter que la fibrine obtenue par précipitation qui, au microscope, présente la même morphologie que la fibrine spontanément coagulée, diffère néanmoins de cette dernière ; elle se colore parfaitement par la méthode de Weigert, mais par l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory, elle prend une teinte rouge violacé et non la couleur bleu pur de la fibrine normale.

La fibrine est donc une substance plus sensible et plus altérable qu'elle ne le paraît au premier abord. Suivant la façon dont elle a été coagulée, les tropismes qu'elle provoque peuvent être intervertis, soit par suite de modifications dans sa composition chimique, soit en raison de substances étrangères adsorbées par ses filaments ou englobées dans ses mailles. Même lorsqu'il se forme spontanément un caillot fibrineux au sein des tissus, les conditions dans lesquelles le phénomène s'opère sont loin d'être indifférentes pour l'évolution ultérieure, et c'est ce qui explique pourquoi les phénomènes de métamorphisme que nous avons passés en revue affectent des formes variées ; il faut les étudier avec soin pour saisir leurs différents modes et pour comprendre leurs irrégularités.

IV

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES SUR L'ENSEMBLE DU PROCESSUS

Le mécanisme de la formation et du développement de la substance conjonctive. — Les observations que je viens de relater apportent, je crois, la démonstration de ce que j'avais avancé en commençant : l'élaboration de l'édifice intercellulaire, au moins lorsqu'il est de nature collagène, peut comprendre un stade fibrineux initial et, dans ce cas, la substance conjonctive ne diffère en rien, une fois parvenue à son état définitif, de celle qui se forme d'emblée, sans qu'un stade fibrineux soit perceptible.

C'est là un fait considérable. Même si ce processus ne se produisait que dans des circonstances exceptionnelles, il jetterait déjà une vive lumière sur la signification de la trame des tissus. En réalité, la valeur générale de cette constatation ne saurait être mise en doute.

Qu'il s'agisse de cicatrices ou de tissus embryonnaires, la trame

intercellulaire ne se fait pas d'un coup ; son évolution est progressive, et les faisceaux collagènes n'apparaissent qu'après une série de stades successifs.

Je viens de montrer que, dans les cicatrices, on peut suivre la série en remontant jusqu'à la substance fibrinogène du milieu intérieur. Le phénomène initial du processus par lequel se forme la trame des tissus est purement et simplement la coagulation de la fibrine — le protoplasma des cellules ne fournit dans ce cas que le ferment ou l'appoint nécessaires.

Dans la théorie exoplasmique, l'évolution ultérieure de la substance fondamentale et sa transformation en trame collagène pouvaient être considérées comme les manifestations de l'activité propre de cette substance, qui gardait de son origine protoplasmique le privilège d'être « vivante ».

Les constatations que nous venons de faire orientent notre esprit dans un tout autre sens. Nous ignorons encore comment se fait exactement la coagulation de la fibrine et quel est le mode d'action du fibrin ferment ; nous ne savons pas si cet agent de transformation est une diastase ou un composant qui intervient à dose faible, mais nous savons très bien que, si la fibrine se coagule, ce n'est pas parce qu'elle est vivante en soi, et nous ne voyons dans ce phénomène qu'une réaction physico-chimique entre corps mis en présence.

Dans les cas où la trame intercellulaire dérive de la fibrine, le premier acte de la construction de l'édifice intercellulaire est la formation d'un élément figuré nouveau aux dépens de molécules en suspension colloïdale. Au cours de l'évolution ultérieure, c'est une transformation de corps solides en d'autres corps solides qui s'effectue. La différence n'est pas grande. Comme la fibrine n'est pas vivante en soi, nous ne pouvons pas supposer qu'elle soit capable de se transformer en substance collagène par ses propres moyens, ni qu'elle soit capable de transmettre la « vie » aux substances qui dérivent d'elle. Nous sommes donc débarrassés de toute préoccupation vitaliste en ce qui concerne l'édification des substances intercellulaires et nous sommes en droit de rapporter toutes les transformations par lesquelles le collagène s'élabore à l'action physique ou chimique de substances fournies par les cellules du tissu, — ce qui

revient à dire que nous pouvons considérer le métamorphisme comme un processus du même ordre que la coagulation de la fibrine.

Et cette conclusion reste vraie pour tous les cas, même si, dans certaines circonstances, la substance « précollagène » dérive directement d'une portion de protoplasma vivant — ce qui est encore à prouver. On ne saurait, en effet, supposer que deux corps identiques soient l'un « vivant » et l'autre non, suivant leur origine première.

Mais je dois mentionner ici une objection que m'a faite E. Laguesse, concernant l'ensemble du processus ¹ :

« La théorie du métamorphisme dans le tissu cicatriciel nous « semble donc très élégante et très séduisante à certains égards. Pour « tant nous hésitons à croire que la fibre synaptique de fibrine « puisse se transformer directement en substance précollagène, puis « collagène, et, provisoirement, nous admettrions encore plus volon- « tiers qu'elle sert simplement de guide, de tuteur au protoplasme, à « l'exoplasme, ou même à la fibrille précollagène qui se glisse à sa « surface et se nourrit de sa substance. Ce serait de l'assimilation « plutôt que du métamorphisme. Il y aurait bien « une transforma- « tion sur place de la matière », mais grâce à un apport de cytoplasme « granuleux ou d'exoplasme amorphe venus des éléments cellulaires « et agissant d'après les lois habituelles de la nutrition. Car nous consi- « dérons la substance fondamentale comme bien vivante, et avec « G. Pouchet notre maître, avec bien d'autres biologistes, nous ne « croyons pas que ce soit un progrès de surcharger d'un tel poids mort « l'organisme vivant. »

Pour ma part, ce que je considère comme un « poids mort », c'est le préjugé vitaliste. Si je m'en étais embarrassé, jamais il ne me serait venu à l'idée de tenter la greffe de tissus fixés par l'alcool ou le formol. La hantise de la « vie », propriété mystérieuse de la matière organisée, capable de tout expliquer — alors que c'est elle qui doit être expliquée — ne m'a pas poussé à imaginer un roman derrière ce que je voyais ; j'ai pris comme base de mon raisonnement les constatations qui s'offraient à moi, et les résultats apportés par la greffe morte ont justifié cette manière de faire, bien au delà de toute prévision.

1. E. LAGUESSE. *Sur l'origine de la substance conjonctive amorphe*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, t. 82, p. 227, 1919.

Multiplicité des origines de la substance intercellulaire. — La théorie de la formation de l'édifice conjonctif aux dépens d'un « exoplasma » fourni par les fibroblastes n'est d'ailleurs pas strictement contradictoire avec les faits que j'ai observés. *A priori*, je ne peux donc pas rejeter cette théorie ; je peux seulement affirmer que, si elle venait à être vérifiée, elle ne s'appliquerait qu'à une partie des faits. Toutefois il est évident que, même si l'on parvenait à démontrer, en certains cas, une filiation entre la substance conjonctive et un « exoplasma » de fibroblastes, la signification de la théorie exoplasmique serait néanmoins profondément modifiée. Le protoplasma n'interviendrait plus en tant que *matière vivante* capable de transmettre la vie à la substance intercellulaire qui en émanerait, mais simplement, comme la fibrine, en tant que *matière albuminoïde* capable d'être chimiquement transformée en un autre corps par l'effet d'un réactif approprié — et il se trouve, comme nous allons le voir, que l'on peut provoquer expérimentalement ce phénomène ; mais pour cela, il faut que le protoplasma soit *mort*.

La fibrine n'est pas, en effet, la seule substance albuminoïde qui puisse se transformer en collagène ; il est probable que beaucoup de ces substances, sinon toutes, sont capables de subir cette évolution lorsqu'elles viennent à être touchées par le ferment ou le réactif appropriés, quel que soit le territoire — intra ou extra-protoplasmique — où la rencontre s'opère.

C'est ainsi que Mulon a vu de la substance collagène se faire dans les cellules lutéiniques à l'intérieur du corps jaune. Et moi-même j'ai constaté que, dans la régénération des nerfs périphériques, la membrane de Schwann des jeunes fibres composées et les cloisons internes, qui s'y rattachent, donnent naissance à l'endonèvre conjonctif des futurs fascicules nerveux, par suite de leur transformation en collagène. Dans ce dernier cas, c'est bien un « exoplasma » qui donne naissance à la substance conjonctive, mais cet exoplasma n'appartient nullement aux fibroblastes qui viendront ultérieurement se loger dans cette substance conjonctive.

D'un autre côté, chacun sait que la mucine qui, tout en étant impropre à l'édification des tissus, se trouve normalement dans la substance intercellulaire de certains cartilages et dans les cavités

articulaires, est aussi sécrétée par les cellules caliciformes des muqueuses ; elle peut donc apparaître sous la forme d'un produit intraprotoplasmique. Or la mucine est un corps très voisin de la substance collagène.

Mais l'exemple le plus remarquable que l'on puisse donner de la formation de collagène aux dépens d'une substance albuminoïde autre que la fibrine, est celui des greffes mortes de cartilage, où le protoplasma mort des chondroplastes, bien qu'enfermé dans une capsule closé de toutes parts, peut se transformer en un délicat édifice de fibrilles conjonctives. (Pl. IV, fig. 16, p. 64 et fig. 148, p. 515).

J'ai longuement décrit ces faits (Cf. page 514) et je n'y reviens pas, sauf pour insister encore sur la valeur démonstrative de cette dernière observation. Dans ce cas, le métamorphisme ne peut résulter que de l'action d'une substance dissoute ou colloïdale pénétrant par diffusion, puisque les capsules cartilagineuses intactes mettent le protoplasma mort à l'abri de tout contact direct avec les éléments cellulaires du voisinage ; on peut même avancer que cette substance est à grosses molécules, car elle filtre difficilement à travers la substance cartilagineuse, pourtant si perméable aux solutions salines, et n'atteint que les chondroplastes les plus rapprochés des foyers où elle prend naissance.

L'analyse morphologique des images observées au cours du développement de l'édifice intercellulaire dans des conditions anormales, provoquées par l'expérimentation, nous amène donc, d'une façon générale, à concevoir cet édifice comme formé de substances empruntées habituellement au milieu intérieur, mais *pouvant aussi avoir une origine quelconque*. Les substances sont concrétées et modifiées de différentes manières par une série de réactions chimiques que provoquent, à l'extérieur des cellules le plus souvent, les sécrétions de ces dernières. Peu importe l'état dans lequel ces substances albuminoïdes se trouvent et la place qu'elles occupent, au moment où elles entrent dans le cycle de la fabrication de l'édifice intercellulaire ; les différentes phases de leur évolution et l'état final auquel elles aboutissent dépendent des agents transformateurs, variables suivant les circonstances et suivant les espèces cellulaires d'où ils émanent.

Les échanges de la substance conjonctive. — Si l'on considère la croissance et les transformations de la substance intercellulaire comme des phénomènes « vitaux », on est naturellement amené à dire que cette substance « se nourrit », qu'elle « assimile », qu'elle a des « échanges » avec le milieu intérieur. Mais si l'on comprend mieux ce qui se passe, on se convainc que, dans tout ceci, il ne saurait être question de métabolisme à proprement parler. Lorsqu'une substance intercellulaire subit un métamorphisme sous l'action d'un ferment, des additions ou des soustractions d'atomes doivent il est vrai se produire dans ses molécules. Mais lorsque, parvenu à son stade collagène, l'édifice conjonctif est en équilibre, les échanges sont nuls ; s'il croît ou décroît sans métamorphisme, les échanges, que l'on pourrait comparer à ceux d'un cristal plongé dans une solution saline de concentration variable, doivent se réduire à l'apport de micelles toutes faites, si les circonstances sont favorables à la croissance, au départ des mêmes micelles dans le cas contraire ; rien ne laisse supposer, en effet, que les fibrilles des substances intercellulaires soient, comme la cellule, le siège d'une activité chimique nécessitant un système continu et régulier d'échanges ; d'ailleurs les physiologistes savent que le tissu fibreux respire fort peu, assez peu pour que l'on puisse supposer que ses cellules seules respirent.

Catégories diverses de substances intercellulaires. — Les substances qui constituent la trame des tissus sont multiples. On doit faire rentrer dans cette classe non seulement le collagène du tissu conjonctif, mais aussi la réticuline et encore, probablement, la substance des cloisons intercellulaires des épithéliums. Toutefois, si l'on fait rentrer cette dernière dans la même classe, il faut la ranger à part, car elle n'est pas nettement isolée du protoplasma et par là elle s'écarte des autres substances intercellulaires. Il est vrai que ce caractère n'a pas une valeur absolue, car en certains points les trames intercellulaires les plus légitimes contractent des adhérences avec les cellules et par conséquent ne sont pas entièrement séparées du protoplasma au point de vue morphologique.

Toutes ces substances ne sont pas nécessairement des espèces chimiques définies ; elles doivent leurs propriétés, en grande partie,

à leur structure physique et certaines même, comme la fibrille collagène, possèdent une structure anatomique évidente.

Dans les catégories qu'elles forment, et qui sont caractérisées chacune par un fonds de propriétés communes, on observe de nombreuses variantes qui s'accusent par des détails morphologiques ou par des différences dans certaines réactions. Ainsi, il existe de nombreuses formes de collagène, qui, comme les formes variées de l'amidon, diffèrent les unes des autres par des caractères secondaires; elles gonflent plus ou moins par l'action des acides (Zachariadès).

Entre le collagène et les substances fibrinogènes du sang, nous voyons apparaître des corps intermédiaires, variables suivant les cas, dont le premier représentant peut être soit la fibrine, soit une forme plus élevée de la série. On a désigné sous le nom de *précollagène* la substance qui apparaîtrait d'abord dans le développement du tissu conjonctif et qui se transformerait ultérieurement en substance collagène. Il est évident, d'après ce qui précède, que ce terme doit être abandonné parce qu'il est trop imprécis; la fibrine elle-même est un « précollagène ».

L'hyaline, comme la fibrine, est une substance exceptionnelle qui n'apparaît pas à l'état normal et qui résulte de l'action de ferments provenant de cellules autres que les fibroblastes. Comme nous l'avons vu, elle peut se former à partir de la fibrine ou bien à partir de la substance collagène.

Les substances cartilagineuse et osseuse ne sont que des formes de la substance collagène, où la matière prend des caractères spéciaux en raison des surcharges dont elle est le siège. La réticuline se forme sous l'action des éléments nobles, mais elle appartient encore à la même série que la substance collagène, car nous savons qu'elle se continue sans ligne de démarcation avec la substance fondamentale conjonctive, et qu'elle peut, en s'épaississant, passer à l'état collagène sous des influences pathologiques.

Enfin les fibres élastiques et la fibroglie de Mallory — qui d'ailleurs ne semble pas constituer une catégorie homogène — appartiennent à des séries essentiellement distinctes de la série collagène, bien qu'elles se mêlent intimement aux fibres conjonctives. Toutes ces substances ne montrent d'affinités ni entre elles, ni avec la substance collagène: elles se concrètent à part, dans l'édifice

intercellulaire, de même que, dans les roches complexes, les différents constituants cristallisent chacun pour son compte.

Parmi toutes ces substances, seule la substance collagène, telle qu'elle se trouve dans le tissu conjonctif, a été étudiée dans sa genèse et dans sa signification morphologique au cours des pages qui précèdent ; mais je pense que l'on peut, dans une certaine mesure, généraliser les notions acquises et les étendre aux autres substances intercellulaires.

Évolution et épigenèse dans la formation et le développement de la substance conjonctive. — Nous savons maintenant que les substances conjonctives ne résultent pas d'une *évolution* qui se ferait dans une matière vivante détachée du protoplasme cellulaire, mais qu'elles apparaissent par un phénomène d'*épigenèse* dans le milieu intérieur de l'organisme.

L'étude morphologique nous apprend de plus que, pendant le cours du développement de l'édifice conjonctif, le métamorphisme s'accompagne toujours d'un bouleversement dans la texture. Les unités morphologiques élémentaires, qui sont toujours des fibrilles, ne sont donc pas immuables, mais les pièces architecturales qu'elles édifient par leur groupement peuvent, dans certaines circonstances, ne pas changer de forme au moment où leur texture se modifie. Nous avons vu que dans un feuillet de fibrine, par exemple, les filaments originels n'ont aucune orientation définie, tandis que dans la lamelle conjonctive qui provient par métamorphisme de ce feuillet, les fibrilles collagènes affectent une disposition entièrement différente. Le feuillet de fibrine, unité architecturale, persiste donc dans sa forme et l'on peut suivre les liens de filiation qui existent entre lui et la lamelle conjonctive ; mais on ne saurait en dire autant de l'unité texturale et il faut nécessairement que les filaments de fibrine se détruisent pour que les fibrilles collagènes puissent se constituer.

De là résulte une notion importante : suivant le grossissement employé et suivant l'unité morphologique considérée, on peut dire qu'une simple *évolution* mène de la fibrine à la substance collagène, ou bien que la fibre collagène apparaît par *épigenèse*, en tant qu'élément figuré.

L'opération se fait molécule à molécule, et nous n'en distinguons que les résultats, car à aucun moment nous ne voyons se produire d'aspects trahissant des phénomènes d'érosion, de liquéfaction ou de dissolution. Quand le métamorphisme commence, la matière est à pied d'œuvre ; nous voyons les progrès de l'arrangement nouveau qu'elle prend, sans pouvoir saisir le procédé employé, dont l'étude physique dépasserait d'ailleurs le domaine de la Morphologie.

Tout ce que l'analyse morphologique peut faire, c'est de nous montrer la nécessité d'un phénomène de mobilisation des molécules, ou des micelles, accompagné ou non d'une transformation chimique des particules ainsi mobilisées. Tantôt il y a en même temps croissance de l'édifice dans son ensemble, et alors il faut supposer l'apport de molécules nouvelles — c'est ce qui se produit à la phase initiale du processus cicatriciel — tantôt au contraire l'édifice décroît, ce qui indique le départ de molécules — le fait s'observe dans les phases ultérieures de la cicatrisation et dans la résorption simple des greffes — tantôt, enfin, l'édifice se remanie sans qu'il se produise de croissance ni de décroissance appréciable — certaines adaptations du tissu conjonctif à des conditions mécaniques nouvelles en sont un exemple.

Mais la Morphologie ne peut nous renseigner sur la nature des forces qui entrent en jeu pour la réalisation des différents effets qu'elle constate : elle montre seulement la direction dans laquelle ces forces agissent et elle pose des problèmes qui devront être résolus par d'autres méthodes.

Mobilité, dans l'organisme, des molécules ou des complexes moléculaires appartenant à des substances en apparence solides, telle est donc, en fin de compte, la notion la plus générale qui se dégage des faits passés en revue. Cette mobilité spéciale des molécules dans la trame des tissus résulte de l'ensemble des propriétés des colloïdes, sans lesquelles il n'y aurait pas de vie possible ; conjointement avec la mobilité globale des cellules, que règlent les « tropismes » et qui n'est que la conséquence de phénomènes élémentaires analogues, mais plus rapides, manifestés dans les organites du protoplasma, elle constitue la base même de l'ontogenèse ; c'est elle qui permet l'adaptation continuelle de la trame des tissus à des conditions variables ;

l'étude du modelage de la fibrine dans les caillots nous a montré son entrée en jeu au sein de substances évidemment non vivantes en soi, qui sont inertes en d'autres circonstances, mais qui deviennent le siège d'une activité morphogène quand elles sont soumises à l'ambiance énergétique si complexe de l'organisme vivant.

CHAPITRE II

LES INTERACTIONS DANS LES TISSUS

Dès qu'une substance entre dans la structure de l'être vivant, il se produit des actions mécaniques, physiques et chimiques entre elle et le reste de l'organisme. Peu importe que cette substance constitue une simple charpente, ou bien qu'elle soit incorporée à une partie élémentaire suffisamment complexe pour être capable de vivre isolément ; de toute façon, les interactions provoquées par sa présence contribuent à la vie du tissu, et par conséquent à celle de l'individu.

Je me propose de grouper ici quelques faits expérimentaux et quelques observations qui ont trait aux interactions de la cellule et de la trame des tissus. La formation des substances intercellulaires résulte de conditions complexes, parmi lesquelles l'activité des cellules du tissu joue un rôle décisif. Mais il est clair que ces substances, une fois formées, acquièrent une *influence en retour* sur les cellules qui ont provoqué leur apparition et qui continuent à les gouverner. C'est, en effet, de leur perméabilité que dépendent la répartition des substances contenues dans le milieu intérieur et, par conséquent, les apports aux cellules ; les dispositions qu'affecte la trame des tissus, commandées au début par les premiers actes de la différenciation cellulaire, jouent donc nécessairement un rôle dans l'évolution ultérieure de l'organisme. Toutefois les phénomènes de diffusion, s'ils contribuent à l'établissement progressif du plan suivant lequel l'embryon se développe, ne sont certainement pas les seuls facteurs morphogènes qui entrent en jeu dans l'organisme et, pour ce qui concerne les substances intercellulaires, la *perméabilité n'est pas la seule propriété à laquelle elles doivent leur influence sur l'ontogenèse* ; l'action de la trame sur les cellules est beaucoup plus compliquée, ainsi que nous aurons l'occasion de le constater.

Nous étudierons d'abord les modalités de l'action des cellules et des conditions ambiantes des tissus sur la construction de la trame, puis l'influence que cette trame acquiert sur les cellules.

I

LE ROLE DES CELLULES ET DES CONDITIONS AMBIANTES DANS L'ÉDIFICATION DE LA TRAME DES TISSUS

4. — L'action de la chorde dorsale.

La chorde dorsale, organe d'origine entodermique, joue un rôle capital dans le développement embryonnaire des substances qui servent à édifier la charpente du corps.

C'est autour d'elle que la trame conjonctive commence à apparaître en constituant la *gaine de la chorde*, qui est épaisse et complexe chez les Poissons, beaucoup plus mince chez les Vertébrés supérieurs. Cette gaine est collagène ; elle se forme à la surface de la chorde, et peut s'organiser, chez les Poissons, en systèmes orientés de fibres conjonctives, avec une membrane d'enveloppe élastique, *en l'absence de toute cellule mésodermique* ; l'invasion des fibroblastes dans son épaisseur se fait tardivement (fig. 3).

Il convient d'insister sur les particularités de ce processus : la substance collagène se forme *autour* de la chorde et non pas entre ses cellules, qui gardent leur groupement « épithélial ». Dans le tissu conjonctif ordinaire, la disposition est différente, les fibroblastes sont englobés individuellement dans les mailles de la trame qui s'élabore sous leur influence. D'autre part, nous verrons que l'action exercée par les organes parenchymateux provoque la formation d'une capsule fibreuse autour d'eux, par un phénomène qui ressemble à celui qui se passe autour de la chorde ; mais, dans ce cas, la collaboration des fibroblastes est constante, tandis que la chorde est capable de s'envelopper d'une gaine collagène et élastique par ses propres moyens, sans l'intervention des fibroblastes.

Nous avons deux points à examiner : le mode de formation de la matière, et son arrangement en un édifice de structure déterminée. Pour ce qui concerne l'arrangement, v. Ebner a parfaitement montré, chez les Sélaciens, qu'il est conditionné par les actions méca-

niques auxquelles la gaine de la chorde est soumise pendant les mouvements de l'embryon ; l'absence de toute cellule dans son épaisseur au moment où les systèmes de fibres apparaissent et s'orientent, prouve en effet que ces éléments vivants ne sont pour rien dans le modelage du tissu.

Mais, à mon avis, le mode de formation de la matière de la gaine n'a pas été correctement interprété jusqu'ici. La plupart des auteurs voient dans cette matière une *sécrétion* des cellules de la chorde, qui se concrèterait autour de cette dernière. En réalité, les aspects fournis par la gaine, si complexe et si massive, des Poissons ne sont pas favorables à la compréhension du processus. Pour bien voir ce qui se passe, il faut s'adresser au premier stade du développement de cette gaine chez l'embryon du poulet, où les dispositions sont extrêmement simples. Vers la fin du deuxième jour de l'incubation, la gaine de la chorde est encore formée uniquement de substance fondamentale, c'est-à-dire d'un feutrage très délicat où les fibrilles sont dépourvues de toute orientation, et il ne s'est différencié aucun faisceau conjonctif dans son épaisseur.

En prenant de grandes précautions, car ces substances délicates sont extrêmement fragiles, on peut obtenir des images qui sont très différentes de celles observées jusqu'ici, et qui viennent manifestement à l'appui de la théorie exposée plus haut, relative à la genèse de la substance conjonctive par coagulation de substances contenues dans le milieu intérieur.

J'ai dessiné minutieusement une coupe de l'épaisseur de $2,5 \mu$, colorée par la méthode de Mallory, où les dispositions sont particulièrement claires (Pl. IV, fig. 15, p. 64). On voit dans cette figure que la chorde, autour de laquelle les cellules du mésenchyme laissent un espace vide — comme si elles étaient tenues à distance —, est entourée d'une membrane feutrée, colorée en bleu franc dans la préparation. Cette membrane est en continuité, par sa face externe, avec un voile fibrillaire excessivement ténu, qui rayonne tout autour jusque dans l'épaisseur du mésenchyme et qui s'étend, sur la ligne médiane, depuis la paroi aortique, jusqu'à la moelle, à laquelle il se fixe.

En réalité, la membrane n'est qu'une portion du voile qui se condense et devient un feutrage au contact de la chorde. La disposition,

représentée fidèlement par la figure, est exactement celle que l'on observerait autour d'une baguette imbibée d'une substance coagulante et diffusible, qui serait plongée dans un sol coagulable : il se précipiterait une membrane dense au contact, puis, l'effet coagulant s'affaiblissant de proche en proche, il ne se formerait plus qu'un voile léger dans les régions éloignées.

Les filaments qui constituent ce voile sont d'une finesse extrême, et restent certainement très au-dessous de $0,1 \mu$ d'épaisseur ; néanmoins, ils gardent une teinte bleuâtre nettement visible. Arrivés dans le mésenchyme, ils s'entremêlent avec les arborisations beaucoup plus massives, quoique très délicates encore, des prolongements protoplasmiques des cellules conjonctives, colorées en rouge ; ils paraissent s'y accrocher sans que l'on puisse préciser exactement leurs rapports avec eux, en raison de leur délicatesse — mais de la disposition d'ensemble, il ressort avec la dernière évidence que ces arborisations ne leur servent pas de point de départ : le centre de formation de tout l'appareil fibrillaire est manifestement la corde dorsale.

J'insiste sur l'inutilité flagrante qu'il y aurait à épiloguer sur les rapports exacts des arborisations protoplasmiques avec les filaments de cette première ébauche de la substance conjonctive : à ces dimensions, pour peu que l'image soit compliquée, on ne voit rien, en fait de détail. Supposons qu'à dix mètres de distance un observateur ignorant, et nous le sommes, aperçoive dans un buisson des flocons de laine arrachés au dos des moutons : comment pourra-t-il voir que cette laine n'a pas poussé sur les branches ?

B. — L'action des fibroblastes.

Toutes les cellules ont le pouvoir de provoquer autour d'elles la construction d'une trame intercellulaire ; mais lorsque des *fibroblastes* ne se mêlent pas aux autres éléments du tissu, la corde dorsale étant mise à part, cette trame ne devient pas collagène. Il y a donc un rapport entre la présence des fibroblastes et la formation de la substance collagène et l'on peut dire, d'une façon générale, que le *tissu conjonctif* est essentiellement formé d'une trame collagène élaborée sous l'influence des fibroblastes, qui l'habitent.

Toutefois on ne doit pas conclure de là que l'action du fibroblaste suffise à expliquer la construction de l'édifice conjonctif, ni que cette construction soit l'unique tâche du fibroblaste dans l'organisme.

Si un rapport qualitatif semble établi entre cette cellule et la nature collagène de la trame, par contre, la proportion quantitative entre les deux constituants du tissu conjonctif varie à l'extrême, sans que cette variation s'explique par des propriétés spéciales, qui appartiendraient à des sortes de fibroblastes distinctes les unes des autres.

Les constatations faites au sujet de la réhabitation des greffes mortes ne permettent pas d'admettre que les différentes variétés de fibroblastes possèdent des caractéristiques stables, car ces éléments s'adaptent rapidement à toutes les conditions nouvelles. La quantité de substance collagène produite n'est donc pas réglée en réalité par le fibroblaste, mais bien plutôt par les conditions complexes qui règnent dans la région ; il est difficile de voir si ces conditions agissent directement sur la coagulation ou bien si leur influence sur l'édifice intercellulaire s'effectue par l'intermédiaire du fibroblaste ; mais les probabilités me paraissent être en faveur d'une action directe.

Et, d'autre part, l'acte par lequel le fibroblaste s'entoure d'un feutrage collagène n'est évidemment que l'une des conséquences de sa vie et non, peut-être, la plus essentielle, puisqu'elle peut faire défaut.

Sans doute, dans les régions où une trame conjonctive commence à se construire, les fibroblastes présentent les signes d'une activité sécrétoire considérable, qui a été parfaitement mise en lumière par Renaut et par Dubreuil. Cette activité s'atténue et disparaît au fur et à mesure que l'œuvre s'achève. C'est en effet dans les trames fibreuses les plus épaisses que les fibroblastes paraissent le plus torpides.

Mais je crois avoir montré que la production du collagène, si elle nécessite une participation de la cellule, diffère infiniment d'une sécrétion pure et simple. Les matériaux étant apportés directement à l'édifice par le milieu intérieur, les fibroblastes ne fournissent qu'un appoint qui peut être quantitativement minime. De plus, la

formation de la trame conjonctive se fait parfois avec une grande rapidité. L'on n'est donc pas obligé d'admettre la nécessité d'une longue période d'accumulation pour expliquer l'importance de l'édifice collagène dans certains tissus, le tendon, par exemple, et l'on peut fort bien considérer les proportions de la trame comme traduisant, non pas le reliquat d'une activité passée, mais l'état des conditions actuelles du tissu. En un mot, il ne serait pas illogique de tirer des faits observés une conclusion exactement inverse de celle qui est admise, et de dire que l'épaississement de la trame se produit au moment où la vitalité des fibroblastes décroît. Que sécrètent les fibroblastes ? Nous ne le savons pas — bien des choses sans doute. Or c'est justement quand leur activité sécrétoire globale semble se calmer que la substance collagène se dépose en grande abondance, ce qui prouve combien les phénomènes sont complexes.

Quoi qu'il en soit, on peut voir, dans les cicatrices expérimentales, les adhérences entre un organe lésé, tel qu'un nerf sectionné, et les plans fibreux voisins apparaître au début sous la forme de fibroblastes nombreux, disposés parallèlement, entre lesquels s'élaborent assez lentement des fibrilles collagènes ; dans ce cas il se produit souvent aussi beaucoup de fibroglie, comme l'a observé Mallory. La construction du tissu neuf débute donc en pareilles circonstances par un rassemblement de cellules.

Ailleurs, au contraire, c'est la substance conjonctive qui se forme d'abord, en grande abondance, aux dépens de la fibrine, en présence de fibroblastes relativement rares, de telle sorte que l'édifice peut s'achever presque avant d'être habité. A l'état normal une disposition comparable, mais encore bien plus accentuée, s'observe dans le développement de la gaine de la chorde chez les Poissons, bien que dans ces cas la substance conjonctive ne résulte pas du métamorphisme de la fibrine.

L'endonèvre des nerfs périphériques se développe aussi d'une façon semblable, chez l'embryon et au cours de la régénération chez l'adulte ; mais, dans ce cas, des deux habitants du tissu, le fibroblaste seul attend l'achèvement de la trame avant de s'y installer, car les fibres nerveuses sont préexistantes (Cf. p. 350).

Enfin, on voit s'engager très loin, dans la fibrine des caillots volumineux, des fibroblastes autour desquels il ne se fait pas de collagène

pendant assez longtemps, bien que ces cellules possèdent les attributs morphologiques d'une grande activité fonctionnelle.

L'histoire des substances conjonctives ne peut donc pas être renfermée dans les limites de l'activité du fibroblaste. La construction de la trame des tissus résulte en réalité de la collaboration d'un grand nombre de facteurs. L'édifice conjonctif fournit aux cellules une *habitation* dont, comme nous le verrons plus loin, elles ne sauraient se passer ; mais en outre il constitue la *charpente de l'individu*, et à ce titre il est soumis directement à une série d'actions qui sont, dès l'origine, complètement indépendantes de celles que les cellules exercent sur lui. Sa forme générale résulte de ces actions — la pesanteur, par exemple, entre en ligne de compte dans la disposition architecturale du squelette — mais forcément les fibroblastes sont intéressés à ce qui se passe à leur contact et ils réagissent, si bien que le résultat final est dû à la collaboration des deux parties constituantes du tissu, la trame et les cellules. J'aurai, dans un instant, l'occasion de revenir sur ce point.

C. — L'action des éléments nobles.

Lorsque des éléments nobles existent dans un tissu, la prépondérance leur appartient ; ce sont eux qui règlent la forme et l'épaisseur des travées de l'édifice conjonctif qui leur sert de stroma, ainsi que le nombre et la disposition des fibroblastes contenus dans ces travées.

Dans certains cas, les éléments nobles ne tolèrent aucun fibroblaste à leur contact. C'est ce qui arrive dans le lobule du foie, où les seuls éléments protoplasmiques sont la cellule hépatique et l'endothélium des capillaires. La substance intercellulaire est formée uniquement d'une trame de réticuline, qui est excessivement ténue. Mais ceci ne signifie pas que le lobule hépatique n'ait rien à voir avec le tissu conjonctif qui occupe, comme on le sait, les espaces portes et qui enveloppe le foie tout entier d'une capsule continue. Suivant les espèces animales et suivant l'état physiologique ou pathologique de la cellule du foie, les rapports morphologiques entre le tissu conjonctif et le lobule hépatique varient, ce qui montre l'existence d'une relation fonctionnelle entre l'élément noble d'une part et le com-

plexus fibroblaste-substance collagène d'autre part. Il y a continuité entre la réticuline et la substance fondamentale du tissu conjonctif ; l'édifice intercellulaire du foie forme donc un tout dans lequel certains territoires sont faits de réticuline et d'autres de substance conjonctive. C'est l'élément noble qui règle les proportions de chacun de ces deux territoires.

Au cours de la sclérose du foie, lorsque l'élément noble se modifie, il se produit un déplacement de la limite entre la réticuline et la substance collagène.

Ce sont là des faits bien connus, et sur lesquels je n'insisterai pas.

Une catégorie plus intéressante est celle des tissus où les fibroblastes sont intimement associés aux éléments nobles ; elle est plus accessible à l'expérimentation et l'on peut y observer des phénomènes qui sont réversibles, au moins dans leur ensemble. Pour l'étudier, nous nous adresserons d'abord à un tissu dont le développement peut être facilement provoqué chez l'adulte, celui du bourgeon nerveux cicatriciel. Il a été déjà question de cet objet et l'on en trouvera plus loin des descriptions détaillées ; ici, nous le considérerons à un point de vue spécial.

Le bourgeon nerveux cicatriciel. — Les jeunes travées nerveuses qui le constituent et qui naissent du bout supérieur du nerf sectionné, sont formées d'un syncytium névroglie contenant des neurites ; ce sont donc des complexes d'éléments nobles, de provenance ectodermique. Dès leur apparition, elles jouissent de la propriété de grouper des fibroblastes autour d'elles et de commander l'ordonnance de gaines conjonctives qui leur servent à la fois de charpente et de revêtement. Dans les fascicules nerveux adultes, qui dérivent de ces travées embryonnaires, cet édifice conjonctif est double ; il comprend d'une part un endonèvre, sur la constitution duquel je reviendrai plus loin, et d'autre part un périnèvre qui est fait lui-même d'une gaine lamelleuse et d'une formation fibreuse plus ou moins développée à laquelle on donne le nom d'épinèvre. L'endonèvre reste toujours très délicat, mais le périnèvre est très variable suivant les circonstances et c'est lui surtout qui va nous occuper.

Si la travée est isolée, tout le périnèvre prend une grande importance et lorsqu'il n'y a, dans la cicatrice, que des travées nerveuses

disséminées, elles deviennent un facteur de sclérose pour les tissus environnants. Mais au contraire, si les travées nerveuses sont groupées en une masse compacte, si elles forment un bourgeon nerveux volumineux et sain, le périnèvre reste rudimentaire, la formation des lamelles collagènes qui le constituent est arrêtée, elle rétrograde même ; il en résulte que, lors de la métamorphose des travées embryonnaires en fascicules nerveux adultes, les fibres nerveuses de chaque fascicule, en l'absence de gaines lamelleuses, se mélangent avec celles des fascicules voisins, et se répartissent uniformément dans le bourgeon, dont la disposition trabéculaire primitive s'efface plus ou moins complètement (Cf. fig. 99, a, p. 359).

Il se forme ainsi un parenchyme où la substance collagène, régulièrement disposée, reste très discrète, comme elle l'est dans l'intérieur des fascicules nerveux normaux. Les fibroblastes, sans être très abondants, ne manquent pas, mais il y a manifestement une inhibition qui porte sur le développement de l'édifice intercellulaire. Cette inhibition vient forcément des éléments nerveux et l'on peut supposer qu'elle résulte d'une modification du milieu, qui agit soit sur l'activité chimique des fibroblastes, soit plutôt directement, en entravant les coagulations d'où provient la substance conjonctive.

Quel que soit son mécanisme exact, cette action régulatrice, qui n'est pas spéciale au nerf, mais qui s'exerce dans toutes les parties de l'organisme, soulève un problème de la plus grande importance. Elle est d'autant plus inexplicable, à l'heure actuelle, qu'elle s'exerce sur la masse d'un coagulum solide et non sur la concentration d'une substance soluble ou d'un sol colloïdal. Chaque partie, dans l'organisme, cesse de croître lorsque son volume a atteint une limite déterminée ; la substance collagène, naturellement, n'échappe pas à cette règle ; mais ce qui rend son cas particulièrement intéressant, c'est qu'elle n'est évidemment pas « vivante en soi » et qu'elle se comporte ainsi seulement en raison de l'ambiance où elle se trouve. On ne saurait invoquer ici une loi simple, physique ou chimique, qui donnerait la raison immédiate de cette régulation, telle que la règle des phases ou celle des vitesses de réaction. Les phénomènes sont, sans aucun doute, beaucoup plus compliqués et celui qui trouvera la raison pour laquelle une travée conjonctive ne dépasse pas un certain volume, déterminé par les conditions ambiantes, aura

en même temps découvre un des mécanismes fondamentaux de l'ontogenèse. Mais cette découverte ne pourra être faite que lorsque l'on connaîtra d'une façon plus approfondie les modes suivant lesquels l'énergie se manifeste dans l'organisme, et la façon dont ils se coordonnent pour déterminer un champ infiniment complexe, satisfaisant aux conditions qui permettent la vie.

Il ne faut pas perdre de vue ce fait que la substance conjonctive n'est pas une masse amorphe ou cristallisée : c'est une matière organisée. Elle est constituée par des fibrilles, de structure déjà complexe, qui ont des diamètres peu variables, et lorsqu'elle croît, ce ne peut être que par la multiplication de ces fibrilles.

Comment se fait cette multiplication ? c'est là un point d'une importance considérable et qui est difficile à élucider. Est-ce par l'apparition *de novo* de nouvelles fibrilles entre les fibrilles existantes, ou bien est-ce par la division, dans le sens de la longueur, des fibrilles existantes ? Ce dernier mode de multiplication des fibrilles conjonctives n'est pas improbable ; il a été admis par plusieurs auteurs et la possibilité d'un procédé semblable paraît être démontrée pour la multiplication des myofibrilles.

Que les fibrilles collagènes se multiplient par division ou autrement, tout se passe comme si leur nombre était réglé, dans chaque fibre et dans chaque lamelle, par l'ambiance chimique et physique du milieu. Lorsque les conditions nécessitent une augmentation du nombre des fibrilles, l'édifice intercellulaire s'accroît ; si les conditions changent, le nombre des fibrilles peut se trouver trop considérable, et alors, dans une certaine proportion, elles se désagrègent et repassent à l'état de sol, ce qui entraîne une décroissance de l'édifice.

Dans le cas qui nous occupe, la régulation ne résulte pas d'une propriété appartenant à des fibroblastes spéciaux au nerf, habitués à s'entourer d'une trame collagène discrète, car les cellules conjonctives qui entrent dans la constitution du bourgeon nerveux sont empruntées aux tissus du voisinage et appartiennent à la variété la plus vulgaire des fibroblastes du tissu conjonctif lâche. C'est le parenchyme du bourgeon nerveux, pris dans son ensemble, qui est en cause ; il n'admet dans sa composition qu'une quantité très faible, et strictement déterminée, de substance collagène.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 15 (dessin). — **Première phase du développement de l'édifice collagène autour de la chorde dorsale.** — Coupe d'un embryon de poulet de 48 heures. Fixation au liquide de Helly; coloration par la méthode de Mallory; épaisseur de la coupe: $2 \mu 5$.

M., moelle épinière; Ch., chorde dorsale; Ao., aorte.

Autour de la chorde, centre de coagulation, il s'est formé une membrane feutrée, la *gaine de la chorde*, qui est colorée en bleu pur dans la préparation, tandis que la limitante de la chorde et toutes les cellules, ainsi que leurs prolongements, sont de couleur rouge ou violacée. La gaine de la chorde n'est pas très adhérente à l'organe, au contact duquel elle s'est concrétée; aussi s'est-elle détachée en quelques points, par suite d'une légère rétraction artificielle de la chorde; elle n'est qu'une partie condensée d'un voile diffus, infiniment délicat, qui s'étend tout autour et pénètre dans le mésenchyme. Ce voile est coloré en bleu, mais sa teinte est très pâle, en raison de sa ténuité extrême; il s'attache à la moelle, mais sans se condenser au contact de cet organe, comme il le fait au contact de la chorde; on voit quelques éraillures accidentelles au voisinage de la moelle.

Dans son ensemble ce voile, coloré en bleu par la méthode de Mallory, représente la première ébauche de la substance conjonctive; c'est un coagulum fibrillaire, dont le centre de formation est manifestement la chorde dorsale. La comparaison avec l'échelle micrométrique permet de juger de la finesse excessive de ses fibrilles. Grossissement de 825 diamètres.

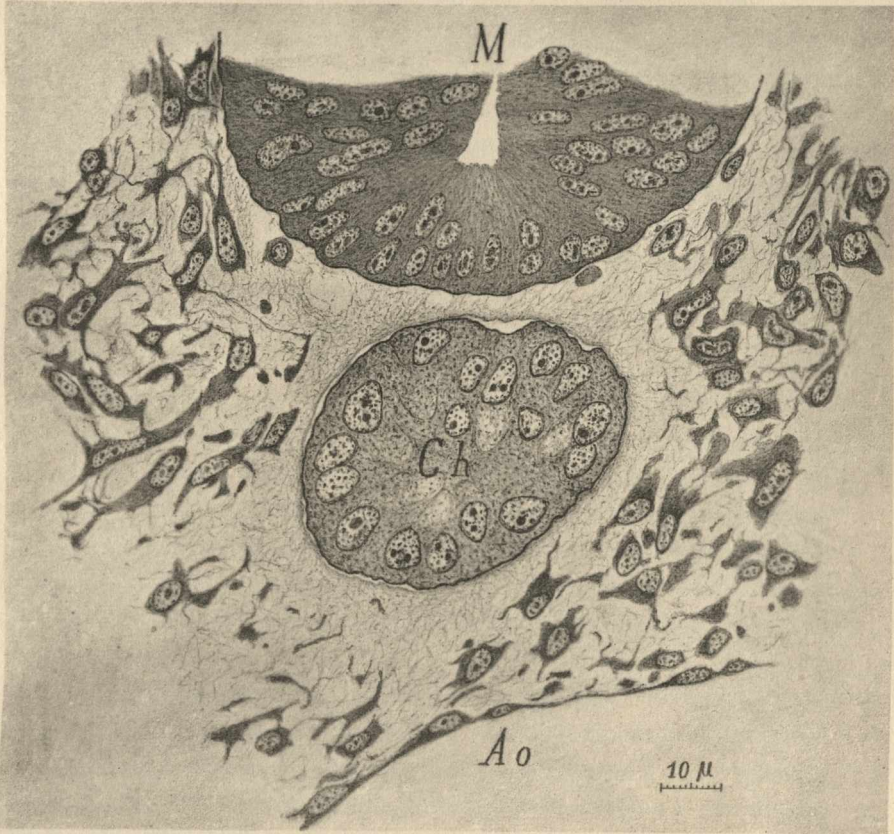
Fig. 16 (photographie). — **Métamorphisme de protoplasma mort en substance collagène.** — Deux pelotons de fibres collagènes, formés dans une greffe morte de cartilage, au voisinage immédiat d'un foyer d'ossification secondaire, chacun dans une capsule *close*, aux dépens de la substance d'un chondroplaste mort, auquel il s'est substitué en lui empruntant sa forme générale (sphère creusée d'une grande vacuole et souvent de plusieurs petites, qui contenaient de la graisse dans le chondroplaste vivant). Coloration de v. Gieson; coupe épaisse de 15μ .

Ce phénomène ne se produit qu'au contact d'une source sclérogène — ici, une aiguille osseuse, formée dans l'épaisseur du greffon, et dont on voit les ostéoplastes à la partie inférieure de la figure (voir la description de l'expérience p. 514 et la fig. 148).

Dans le peloton de droite, la mise au point est tangentielle; on voit des fibres collagènes très fines, régulièrement entrecroisées, qui forment une coupole mince, dans laquelle des espaces clairs, arrondis, représentent la place des goutelettes graisseuses contenues dans le protoplasma de la cellule aux dépens de laquelle le peloton s'est fait.

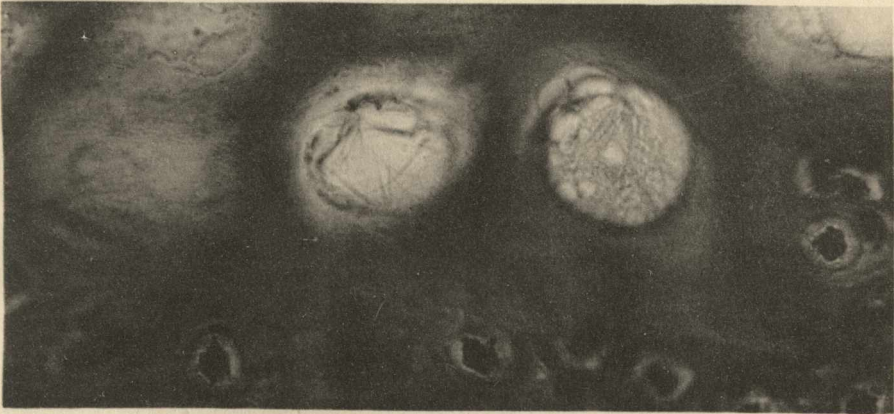
Dans le peloton de gauche, la disposition est beaucoup moins régulière et les fibres collagènes sont d'épaisseurs variées. Grossissement de 840 diamètres.

Nota. — Cette figure donne une idée de la forme des pelotons collagènes et de leur disposition dans la cavité des capsules du cartilage mort, mais elle ne reproduit pas l'aspect de la préparation. La netteté et la vigueur de l'image fournie à l'œil par les fibrilles collagènes, colorées en rouge intense, n'ont pu être rendues par la photographie en raison des conditions défavorables multiples, rassemblées dans cet objet.



× 800

15



× 840

16

Par contre à sa périphérie, l'action du parenchyme nerveux subit un renversement complet et provoque la formation d'une capsule épaisse et nettement délimitée autour de lui.

C'est le même effet que nous avons noté pour les travées nerveuses isolées : endonèvre grêle et périnèvre épais. Mais dans le bourgeon nerveux, où les travées sont conglomérées, l'influence anticoagulante de l'élément nerveux s'étend à tout le parenchyme et son influence coagulante est reportée en bloc à la périphérie, d'autant plus puissante que le bourgeon est plus volumineux.

Cette membrane fibreuse, en raison des circonstances de son développement, n'a pas la structure d'une véritable gaine lamelleuse ; elle résulte néanmoins, comme cette dernière, de l'action des éléments nobles sur la trame conjonctive. Comme la capsule des viscères et l'aponévrose des muscles, elle représente une zone périphérique où une action coagulante énergique, due au voisinage des éléments nobles, contraste avec l'action anticoagulante exercée par ces mêmes éléments au sein du parenchyme qu'ils constituent.

Capsules et enveloppes des viscères. — La régulation de la substance conjonctive dans la profondeur d'un parenchyme se traduit donc par un amincissement de la trame ; celle qui s'exerce à sa périphérie amène, au contraire, son épaissement et la formation d'une membrane d'enveloppe. Les effets de cette régulation se produisent dans des parenchymes dont la formation est expérimentalement provoquée, comme nous venons de le voir. On peut les constater également à l'état normal.

Une bonne partie des membranes fibreuses de l'organisme reconnaissent pour origine cette action coagulante des parenchymes à leur périphérie, dont le mécanisme nous échappe aussi bien que celui de l'action inverse qui se produit dans leur intimité. Les capsules des viscères, les enveloppes compliquées des centres nerveux, le derme même, qui apparaît consécutivement à l'épiderme et qui obéit sans doute à son influence, sont des formations semblables, qui doivent être rangées dans cette catégorie.

Le facteur principal qui intervient ici est vraisemblablement d'ordre chimique et agit par diffusion. Mais des actions mécaniques s'y ajoutent nécessairement et déterminent l'orientation des fibres ;

elles peuvent aussi provoquer des dispositions spéciales, telles que des renforcements en certains points, particulièrement exposés aux tiraillements ou aux pressions.

La preuve de l'action exercée sur le tissu conjonctif par les éléments nobles des parenchymes ne repose pas seulement sur l'observation de la structure des organes à l'état adulte, ni sur celle de leur développement normal ou provoqué. Elle peut être donnée par les variations que subit le tissu conjonctif en rapport avec l'état normal ou pathologique des éléments nobles.

La sclérose. — On sait que, parmi les altérations pathologiques des éléments, certaines entraînent la sclérose de l'organe. Plusieurs explications ont été proposées, et en particulier l'on a supposé que la production exubérante de la substance collagène était destinée à remplir les vides produits par la disparition progressive des éléments nobles. Mais le processus relève en réalité de perturbations apportées, dans la composition chimique du milieu local, par les substances élaborées pendant la maladie des cellules et pendant leur destruction après leur mort.

Pour l'étude expérimentale de l'action exercée sur le tissu conjonctif par les altérations des éléments nobles, le nerf périphérique est encore un objet précieux, sur lequel on peut suivre l'effet non seulement de l'altération des fibres nerveuses, mais aussi de leur régénération.

Lorsqu'un nerf est sectionné, l'endonèvre et le périnèvre s'épaississent au cours de la dégénération wallérienne ; après l'enlèvement des neurites morts, les gaines névrogliales déshabitées prennent un équilibre nouveau et persistent dans les fascicules amoindris, sans que la trame conjonctive revienne à son état antérieur ; mais lorsque la régénération s'est produite et que les fibres nerveuses se sont reconstituées par l'arrivée de neurites nouveaux, on voit progressivement les fascicules reprendre leurs dimensions normales, l'édifice conjonctif s'amoindrir à son tour et revenir à ses dispositions premières.

La sclérose amenée par une modification dans les conditions du tissu peut donc disparaître lorsque la composition du milieu inté-

rieur est redevenue normale, elle est réversible dans une certaine mesure.

Je ferai remarquer que, dans ce cas, l'état pathologique du parenchyme amène une augmentation de la quantité de la substance collagène aussi bien dans le périnèvre que dans l'endonèvre et que chacune de ces deux parties s'amointrit au cours de la régénération consécutive. Ceci montre que tout en favorisant, à l'état normal, la formation d'une enveloppe conjonctive dense autour de lui, le parenchyme nerveux en règle strictement l'épaisseur ; son influence sur la coagulation, aussi bien que sur la décoagulation, s'exerce donc toujours dans des limites rigoureusement déterminées.

Renseignements apportés par les cancers. — L'étude des cancers épithéliaux apporte aussi des notions sur la régulation de la trame conjonctive. On sait que, suivant la variété à laquelle appartient la tumeur, le stroma est réduit au minimum (encéphaloïde) ou bien au contraire se développe au point de former un tissu fibreux très dense, capable parfois d'étouffer les éléments qui ont provoqué son apparition (squirrhe). La perturbation apportée dans la composition du milieu intérieur est très variable d'un cas à un autre, comme le prouvent d'ailleurs une quantité d'autres faits ; la variabilité du stroma est évidemment en rapport avec cette circonstance. Nous ne savons pas, actuellement, pourquoi les coagulations sont favorisées dans un cas et entravées dans un autre, mais nous ne pouvons pas nous empêcher de supposer que ces phénomènes sont analogues à ceux que des conditions plus favorables nous ont permis d'étudier de plus près dans la coagulation de la fibrine, où nous connaissons des conditions favorisantes et des conditions inhibitoires.

Outre ces renseignements d'un caractère tout à fait général, relatifs à la régulation de la trame des tissus, le cancer peut aussi fournir des données fort instructives au sujet du mode d'apparition de la substance conjonctive. C'est ainsi que, dans certaines formes d'adéno-fibrome du sein, on constate une disposition curieuse, qui n'est pas constante mais qui s'observe fréquemment. La glande mammaire est formée de petits lobules, munis d'un stroma conjonctif assez complexe, qui sont plongés dans une atmosphère de tissu adipeux. Dans les formes de tumeurs auxquelles je fais allu-

sion, le point de départ est très nettement situé dans l'épithélium glandulaire, mais le retentissement sur le stroma conjonctif se manifeste par une hypertrophie de ce tissu qui dépasse de beaucoup, comme importance apparente, la prolifération des acini, d'où pourtant elle dérive. Autour des lobules néoplasiques, il se fait une couche très épaisse de tissu fibreux dense, dont les caractères changent progressivement du centre à la périphérie. Au voisinage des éléments glandulaires, le stroma est un tissu très dense, à gros faisceaux collagènes, muni de fibroblastes nombreux ; mais à mesure que l'on se rapproche du tissu adipeux, on voit apparaître, entre les faisceaux collagènes, qui s'amincissent et se raréfient de plus en plus, des territoires de substance fondamentale qui grandissent et finissent par constituer presque tout le tissu ; en même temps les fibroblastes deviennent de plus en plus rares, de plus en plus grêles, si bien qu'à la périphérie on peut voir des champs microscopiques entiers formés de substance fondamentale presque pure, avec quelques ébauches de faisceaux collagènes, sans un seul élément cellulaire. J'ai longuement discuté¹ les dispositions observées dans ces cas et je n'insisterai ici que sur les conclusions que j'en ai tirées.

De la glande néoplasique part une influence coagulante, grâce à laquelle il se fait au loin une abondante masse de substance fondamentale, et cette substance est progressivement transformée en faisceaux collagènes, lors de l'immigration des fibroblastes venus du centre du lobule. Ainsi se prépare à distance, par l'action globale d'un lobule glandulaire pathologiquement modifié, l'accumulation de matériaux destinés à être remaniés par l'action propre des cellules conjonctives ; ces dernières paraissent avoir conservé individuellement leurs propriétés physiologiques et si la disposition du tissu néoformé est exceptionnelle, ce fait résulte exclusivement des conditions anormales de la région.

Cette observation montre, à mon avis, un dualisme dans la construction de la trame conjonctive ; la coagulation qui donne naissance à la substance fondamentale s'accuse comme le résultat de facteurs très différents de ceux auxquels est dû le métamorphisme ultérieur de cette substance en fibres conjonctives. Parmi les fac-

1. Cf. p. 375; fig. 104-106.

teurs de la coagulation initiale, il est évident que l'on doit placer, dans ce cas, l'influence anormale de l'élément noble modifié.

E. Laguesse m'a fait une objection qui pourrait élargir encore cette interprétation. Il a observé que la « variété conjonctive » décrite par moi dans la mamelle atteinte de néoplasme épithélial, « existe normalement chez l'homme au contact ou dans l'épaisseur de nombreux îlots adipeux ¹ ».

Il est donc possible que la forme toute particulière qu'affecte le tissu conjonctif au pourtour du lobule adéno-fibromateux soit due, pour une part, à l'influence du tissu adipeux, qui pourrait s'exercer par la diffusion de substances présentes dans ce tissu.

Il y aurait dans le cas de l'adénome — le fait n'en serait que plus intéressant — une combinaison de trois facteurs distincts, apportés l'un par la cellule cancéreuse, l'autre par le fibroblaste et le troisième par la cellule adipeuse, sans parler du milieu intérieur, qui fournit la matière coagulable.

Lésions primitives du stroma conjonctif. — Nous venons de voir qu'une partie du tissu conjonctif, annexée à des parenchymes formés de cellules hautement différenciées, est soumise à une influence qui se dégage de ces cellules et qui s'exerce suivant un mode compliqué. Ceci ne signifie pas que le stroma conjonctif des organes soit absolument passif, ni que l'influence des cellules des parenchymes sur lui soit exclusive ; nous savons au contraire que d'autres facteurs, mécaniques par exemple, superposent leur action morphogénique à celle des éléments nobles. D'autre part, le stroma conjonctif, sensible aux altérations pathologiques des éléments nobles, peut aussi être modifié par des causes morbides qui l'atteignent primitivement et, dans ce cas, ce sont les éléments nobles qui peuvent subir en retour les conséquences de la lésion interstitielle.

D. — Le tissu conjonctif pur.

Cette catégorie comprend tous les territoires, formés de tissu conjonctif, qui ne sont pas sous le contrôle direct de cellules d'origine épithéliale — ou se comportant comme telles.

1. E. LAGUESSE. *Loc. cit.*

Deux appareils distincts, dont les propriétés sont exactement inverses, se rencontrent dans ces territoires : d'une part, le tissu conjonctif lâche, et d'autre part le squelette, avec toute la série des pièces fibreuses qui s'y rattachent, aponévroses et tendons, et qui dépendent en même temps du système musculaire, étroitement associé à la charpente rigide de l'organisme.

Le tissu conjonctif lâche. — Dans le tissu conjonctif lâche — appelé aussi tissu cellulaire à cause de l'aspect qu'il prend lorsque les bouchers en insufflent les mailles, ou « cellules », — les conditions sont exactement inverses de celles qui règnent dans l'appareil squelettique. Autant les coagulations sont puissantes dans le tendon, comme nous le verrons plus loin, autant elles sont chétives ici. La raison n'en doit sans doute pas être cherchée dans l'influence des cellules migratrices de divers ordres, que ce tissu contient en plus de ses fibroblastes, ni dans celle des cellules adipeuses, qui l'envahissent souvent. Il s'agit évidemment d'influences plus complexes, et d'un ordre plus général, que nous ne sommes pas en état de démêler.

Mais leur effet est facile à mettre en évidence. Les cicatrices fibreuses qui se forment dans cette région tendent à s'assouplir, lorsqu'il n'y a pas de causes spéciales qui les en empêchent ; et si l'on revient au bout de quelques semaines dans des territoires bouleversés par un acte opératoire, on trouve le tissu cellulaire lâche entièrement revenu à son état primitif.

Une expérience simple est particulièrement démonstrative : si l'on introduit dans du tissu cellulaire lâche, par exemple au voisinage du sciatique, un fragment de tissu fibreux mort ou vivant, on voit ce greffon s'atrophier et disparaître, même en l'absence de toute infection. Un fragment d'aorte convient parfaitement, parce qu'il contient une substance élastique qui résiste encore, alors que la substance collagène de la tunique externe a déjà presque disparu, et qui sert de point de repère pour apprécier exactement les progrès de l'atrophie. Il ne se produit aucune réaction inflammatoire, sauf complication septique ; le tissu, qui s'est réhabité, décroît simplement et est remplacé par des cellules adipeuses ; aucun détail ne permettrait, à l'inspection des préparations microscopiques, de

supposer qu'il se passe quelque chose en cet endroit dans la trame conjonctive, si la comparaison du greffon avec son état antérieur, que l'on connaît, ne venait déceler le processus de décroissance (Cf. fig. 145, p. 503).

Les conditions régulatrices, qui ont agi pour donner au tissu conjonctif lâche sa texture caractéristique, maintiennent donc cette texture en provoquant la décoagulation des parties fibreuses qui ont pu accidentellement s'y former, ou y être introduites.

On savait déjà qu'un greffon de tissu noble ne persiste généralement pas, si on ne l'introduit pas dans la région de l'organe qu'il s'agit de remplacer, ou dans une région équivalente. L'expérience que je viens de relater montre que l'action destructive ne s'exerce pas seulement sur les parenchymes différenciés, mais aussi sur le stroma conjonctif des greffes, lorsque la densité de ce dernier n'est pas en harmonie avec les conditions ambiantes.

Le tendon. — Comme le tissu conjonctif lâche, le tendon est formé de fibres collagènes et de fibroblastes. Mais à cela s'arrête leur ressemblance.

Les conditions qui règnent dans le tendon sont favorables non seulement au maintien de sa structure si dense, et de son orientation si précise, mais aussi à la reconstitution de son état initial, lorsqu'un traumatisme survient. Rien ne fera mieux comprendre l'effet de ces conditions que l'histoire des greffes mortes appliquées à la restauration des pertes de substance des tendons.

Dans mes expériences préalables sur la reviviscence des greffons morts, j'avais constaté que les extrémités des greffons de tendons non fonctionnels, insérés dans la peau de l'oreille, se réunissaient aux parties voisines par une trame conjonctive lâche et je craignais qu'il n'en fût de même dans les greffes fonctionnelles que je voulais entreprendre sur le chien. J'avais pensé à quelque suture compliquée, mais M. Sencert, qui voulut bien me prêter son concours dans cette circonstance, fit simplement une suture à points séparés, que lui suggérait son expérience chirurgicale : le résultat fut merveilleux ; les cicatrices entre le greffon et le tendon, faites de faisceaux conjonctifs épais et correctement orientés, ne pouvaient pas être distinguées au microscope du reste du tendon (Cf. fig. 136, p. 475).

A quelque temps de là, je fis moi-même une expérience sur un tendon de la patte antérieure du chien. Chez le sujet choisi, ce tendon se trouva être dissocié en petits fascicules : mes sutures dérapèrent à plusieurs reprises, et le résultat immédiat fut lamentable. Au bout de quelques semaines, quand je fis l'autopsie, le tendon était réparé sans la moindre déformation extérieure, et le greffon mort — reviviscent —, qui avait conservé son aspect nacré, ne se distinguait du reste du tendon que par deux zones un peu moins brillantes, à peine visibles, qui marquaient ses limites.

A quoi tient cette puissance de réparation ? Les facteurs mécaniques jouent évidemment un rôle considérable. Peut-on supposer une influence cellulaire ? Le tendon est le tissu conjonctif le plus pur qui existe ; il ne comprend qu'une trame collagène, plus ou moins mêlée de fibres élastiques, et des cellules qui dérivent toutes de fibroblastes plus ou moins modifiés, suivant les points, par des conditions mécaniques. Ces cellules, dans les greffons morts réhabilités, sont remplacées en grande partie par des fibroblastes vulgaires, venus des tissus environnants, entrés par les faces latérales et transformés ensuite en cellules tendineuses. On ne peut donc pas attribuer aux propriétés spécifiques des cellules tendineuses les particularités de la trame collagène du tendon. Mais peut-être le muscle, qui tire sur le tendon, agit-il en même temps sur lui d'une autre façon. Nous avons vu l'influence coagulatrice que les parenchymes exercent à leur périphérie sur leurs membranes d'enveloppe. Serait-ce à une action de même ordre, venant du muscle et se superposant au facteur mécanique, qu'il faudrait attribuer la structure du tendon ? C'est là une hypothèse qu'il conviendrait de soumettre à l'expérimentation ; le fait qui se dégage, en attendant, est que, dans le tendon, les coagulations se font et se maintiennent avec une énergie remarquable, tout en conservant l'orientation caractéristique de son tissu.

D'ailleurs, il convient de rappeler que les facteurs mécaniques apparaissent, au cours de l'ontogenèse, à une période où l'orientation du tissu est déjà déterminée par la direction des fibroblastes. Avant même que les fibres conjonctives du tendon existent — et par conséquent avant qu'elles soient soumises aux tractions venant des muscles — le tendon est déjà formé de cellules allongées, parallèles

entre elles ; il y a donc dès le début, une influence régionale qui prépare l'orientation des éléments dans le futur tendon. Plus tard, cette disposition est mise à profit et se trouve renforcée par le fonctionnement : c'est là une de ces convergences si fréquentes dans l'organisme, qui donnent si facilement naissance à l'illusion téléologique d'un plan concerté d'avance.

Le squelette. — Le tissu conjonctif, dans les territoires où il n'est pas annexé à titre de stroma ou d'enveloppe aux différents parenchymes, constitue le milieu où le squelette se développe.

Les cellules cartilagineuses et osseuses, qui font figure d'éléments nobles, affectent — on le sait depuis longtemps — les parentés les plus étroites avec l'habitant typique du tissu conjonctif, le fibroblaste. A une période relativement tardive du développement et jusque chez l'adulte, le chondroplaste et l'ostéoplaste se forment par métaplasie de simples fibroblastes.

On peut provoquer artificiellement cette métaplasie et faire apparaître une pièce squelettique nouvelle en un point déterminé. Voici une expérience qui le montre nettement, mais sans dévoiler la nature des influences complexes mises en jeu dans la formation du squelette.

Si l'on greffe sous la peau externe de l'oreille du lapin des fragments morts de cartilage ou de paroi artérielle, on voit le plus souvent apparaître, par métaplasie des fibroblastes et par métamorphisme de la substance conjonctive préexistante, une pièce squelettique cartilagineuse nouvelle, un deuxième cartilage auriculaire, qui peut s'ossifier secondairement ou bien être d'emblée entremêlée de points osseux, et qui affecte une disposition constante par rapport aux parties en présence (fig. 4 ; voir aussi les fig. 130 et 131). Lorsque le greffon est un fragment de paroi artérielle, la lame squelettique métaplasique s'installe dans ses couches les plus rapprochées du cartilage auriculaire ; si c'est un greffon de cartilage, le squelette néoplasique, ne pouvant pas pénétrer dans son épaisseur, s'accôle à lui sur toute l'étendue de sa face tournée vers le cartilage auriculaire. Dans les deux cas il se produit une sorte d'attraction entre le cartilage auriculaire et la pièce cartilagineuse nouvelle, à l'une des extrémités de cette dernière seulement, et les deux pièces

squelettiques se soudent en un point limité. A cet effet, on voit la pièce cartilagineuse nouvelle envoyer un prolongement qui se rapproche du cartilage auriculaire, et celui-ci, excité à distance, donne naissance à une ecchondrose qui, *perpendiculairement à tous les plans fibreux de la région*, vient se réunir au prolongement en question. Il ne s'agit pas de migrations de cellules, que ne permettrait pas l'orientation des plans fibreux traversés, mais de métaplasie et de métamorphisme s'effectuant de proche en proche.

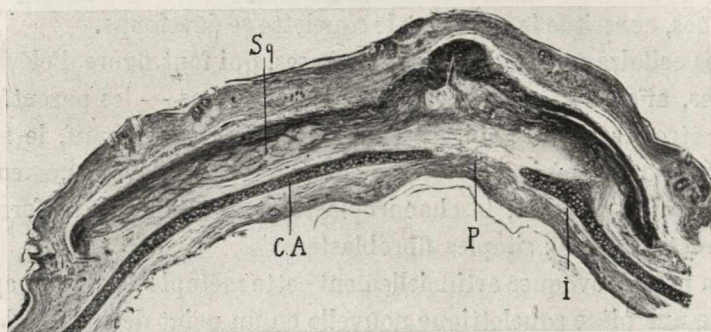


Fig. 4. — Coupe d'une greffe de paroi artérielle dans l'oreille d'un lapin : les lames élastiques de la tunique moyenne sont colorées en noir par l'orcéine.

CA, cartilage auriculaire ; P, perforation vasculaire normale de ce cartilage ; Sq, pièce squelettique cartilagineuse, de nouvelle formation, qui s'est installée dans les couches inférieures du greffon en dissociant les lames élastiques. Au niveau d'un pli accidentel du greffon, la lame néoplasique passe comme un pont d'un bord à l'autre. Elle s'insère en I sur le cartilage auriculaire, qui s'est épaissi en ce point.

Les détails de cette coupe sont représentés à un plus fort grossissement fig. 131, p. 460.

Il arrive parfois que la pièce squelettique nouvelle se réduit à quelques noyaux isolés, mais dans les cas favorables elle possède une morphologie très régulière, relativement indépendante des détails accidentels qui peuvent se rencontrer dans les tissus où elle se forme ; par exemple elle passera comme un pont à la base d'un pli du greffon.

Fait remarquable, jamais je n'ai observé ces phénomènes dans les greffes vivantes de cartilage que j'ai faites, et cette circonstance ne contribue pas à rendre l'interprétation plus facile.

Les facteurs qui interviennent sont certainement très puissants, puisqu'ils sont capables de produire des métaplasies cellulaires, mais ils restent aussi mystérieux que ceux qui ont amené la formation du cartilage auriculaire normal au cours de l'ontogenèse. Nous

les avons déplacés et forcés à travailler dans des conditions nouvelles, mais ils ne se sont pas dévoilés. Ce qui est certain, c'est qu'il ne s'agit pas d'une action mécanique : j'ai greffé des rondelles d'argent, de verre, de caoutchouc, d'ébonite, de collodion, sans obtenir aucun résultat ; tous ces corps ont été parfaitement bien tolérés, mais n'ont amené aucune perturbation physiologique dans les tissus du pavillon de l'oreille. Faut-il penser à des facteurs chimiques ? En aucune façon : la forme de la pièce squelettique surnuméraire ne répond absolument pas à un territoire de diffusion et, en particulier, l'on ne s'expliquerait pas, dans une pareille hypothèse, sa situation toujours au-dessous, jamais au-dessus du greffon.

Il ne reste donc, comme interprétation, que des suppositions encore vagues, mais qui me paraissent présenter néanmoins quelque intérêt. On pourrait penser, par exemple, que l'introduction d'une masse colloïde a provoqué une modification dans l'ambiance énergétique et qu'il en est résulté un déplacement de la ligne marquant la place du squelette dans le plan de la région. On pourrait même, en suivant cet ordre d'idées, essayer un rapprochement avec les phénomènes de la super-régénération, où une simple interruption du squelette, en certains points d'élection, est capable d'amener, dans le plan jusqu'alors suivi, l'interpolation de parties complexes. C'est ainsi qu'une paire de membres surnuméraires peut apparaître à la suite de lésions portées sur les ceintures scapulaire ou pelvienne d'un embryon de batracien.

Tous ces faits, et c'est là leur principal intérêt, montrent que les interactions dans l'organisme ne s'effectuent pas exclusivement par la diffusion de substances solubles, suivant les voies perméables des tissus. Il y a d'autres facteurs, non plus chimiques, mais physiques, qui interviennent pour dessiner le plan de l'organisme, à la façon des lignes de forces dans un champ magnétique, par exemple.

Nous verrons plus loin de quelle façon on pourrait supposer que des radiations sont, en effet, parmi les agents régulateurs de la forme dans le corps des êtres vivants.

Pas plus que dans cette expérience, la cause des métaplasies qui aboutissent à l'apparition du squelette chez l'embryon ne peut être démêlée actuellement. Toutefois il faut remarquer qu'un organe endodermique transitoire, la chorde dorsale, joue un rôle évident dans

l'évolution du squelette primitif et qu'une bonne partie de la charpente osseuse se construit autour du système nerveux, comme si cette masse ectodermique intervenait parmi les facteurs qui déterminent son développement. Pour les membres, il n'est pas possible d'émettre la moindre hypothèse.

Mais si les facteurs primordiaux qui président à la différenciation du squelette au sein du mésenchyme nous échappent complètement, par contre, parmi les facteurs secondaires, nous voyons nettement des influences chimiques et des actions mécaniques, qui contribuent pour une grande part à son modelage.

Des premières, je n'ai rien à dire ; chacun sait que les modifications du milieu intérieur, par suite d'altérations des glandes à sécrétions internes, dans le myxœdème par exemple, retentissent sur la forme du squelette. D'autre part il est évident que des causes générales, liées à l'état de la nutrition, règlent l'équilibre entre la destruction et la reconstruction du tissu osseux et provoquent sa condensation ou sa raréfaction anormales. Toutes ces actions sont encore très obscures.

L'étude des facteurs mécaniques est plus accessible peut-être pour l'anatomiste.

Contrairement aux parenchymes des viscères, où l'élément protoplasmique est prépondérant, c'est la trame intercellulaire qui constitue essentiellement le squelette. Elle acquiert dans le cartilage et l'os un degré de différenciation extrême et devient rigide grâce aux surcharges qui s'y accumulent. Sa sensibilité aux actions mécaniques est bien connue, depuis les travaux de l'école de Roux. Mais il importe de chercher à préciser quelques détails au sujet de l'harmonie qui s'établit, dans le squelette, entre l'activité des cellules et les manifestations des propriétés physiques de la trame.

La substance cartilagineuse, quoique rigide, se modèle comme une pâte molle sous l'action des cellules qu'elle contient. C'est un spectacle merveilleux que de voir, dans le développement des échondroses, les chondroplastes se multiplier, s'écarter les uns des autres et se mouvoir dans cette substance solide, qui s'accroît par intussusception comme s'il s'agissait d'un simple feutrage collagène.

Mais dans la substance osseuse, les conditions sont entièrement

différentes ; son infiltration par des sels calcaires ne permet pas une telle plasticité. La rigidité de l'édifice nécessite la destruction complète de toute partie qui doit être modifiée. L'os ne croît pas comme les autres substances conjonctives par intussusception et ne décroît pas par un processus inverse. Sa construction se fait par appositions successives et son remaniement ne peut s'effectuer que par une série d'érosions. En fait, l'étude histologique de l'os montre combien son architecture est instable ; les systèmes de Havers les derniers formés, qui sont encore entiers, sont logés dans des érosions creusées au hasard en plein tissu et l'on aperçoit tout autour d'eux les débris des systèmes plus anciens qui ont été partiellement détruits par ces érosions.

Les éléments qui entrent en jeu dans la destruction et dans la construction semblent être les mêmes, et les ostéoclastes de Gegenbaur ne diffèrent probablement des ostéoblastes que parce qu'ils agissent en sens inverse.

Peut-on parler là d'actions cellulaires isolées ? Certainement pas. C'est la moelle osseuse tout entière, avec sa bordure de cellules différenciées, qui entre en jeu, soit pour la construction, soit pour la destruction de l'os.

Mais la moelle osseuse, dans son action édicatrice, a besoin d'un principe directeur. Qu'est-ce qui gouverne cette alternance de construction et de destruction de l'os, en apparence désordonnée, d'où résulte à chaque instant une conformation adéquate aux conditions mécaniques ? Nous savons en effet que la disposition de ses trabécules assure à l'os le maximum de résistance avec le minimum de matière. Le col du fémur est un objet de démonstration classique à cet égard. Nous savons aussi, par Roux, que lorsqu'une consolidation vicieuse modifie les conditions mécaniques d'un os, un remaniement interne rétablit le maximum de résistance par l'adaptation des trabécules aux conditions nouvelles.

La régulation ainsi obtenue est le résultat d'une série de constructions et de destructions partielles, qui portent chacune sur de très petits territoires et qui gardent de leur caractère fragmentaire une grande irrégularité dans le détail. Mais dans l'ensemble tous ces efforts se coordonnent et aboutissent au modelage de pièces exactement appropriées à leur rôle mécanique.

Nous ne pouvons comprendre cette régulation que si les travées sont construites et remaniées sur un plan continuellement tenu à jour; et d'autre part nous sommes bien obligés d'admettre que ce plan est tracé, dans l'épaisseur de l'os, par les lignes de force elles-mêmes suivant lesquelles s'exercent les actions mécaniques auxquelles l'édifice résiste.

Or, ces actions mécaniques ne peuvent s'exercer que sur la substance rigide de l'os, et pourtant ce sont les cellules de la moelle qui en subissent les conséquences. Il y a là un problème dont la solution présenterait un très grand intérêt.

La seule hypothèse que l'on puisse faire actuellement pour expliquer ce qui se passe, c'est que l'état moléculaire de la substance osseuse retentit sur les cellules qui sont en contact avec elle.

- La répartition des pressions, des tractions, des vibrations dans la substance fondamentale de l'os entraîne forcément des modifications moléculaires localisées; certaines parties sont comprimées ou distendues et d'autres relâchées. Il n'est pas absurde de supposer que ces différences puissent provoquer l'apparition de phénomènes auxquels les cellules soient sensibles et que l'activité cellulaire se trouve ainsi orientée dans le sens de la construction ou de la destruction suivant les cas.

- On comprendrait ainsi sans peine l'adaptation exacte de l'architecture osseuse aux conditions mécaniques actuelles, auxquelles le squelette doit répondre, puisque ce sont ces conditions mécaniques elles-mêmes qui dessineraient à chaque instant, dans la substance de l'os, les limites des parties qui doivent être supprimées. En se répétant indéfiniment sur les parties anciennes et sur toutes les adjonctions nouvelles, qui se font sans cesse, ce phénomène amènerait nécessairement et maintiendrait l'adaptation, grâce à laquelle l'os fonctionne dans les meilleures conditions de résistance qui puissent être réalisées.

Ce n'est là qu'une hypothèse, et je ne la donne que pour ce qu'elle vaut; mais elle implique l'existence d'une action exercée par la trame sur les cellules et la réalité de cette action peut être démontrée sur d'autres objets.

Comme nous allons le voir, en effet, l'influence que l'édifice inter-

cellulaire acquiert sur les éléments qui ont provoqué sa formation et qui l'habitent, complète le système des interactions dans les tissus de telle façon que toutes les parties élémentaires contribuent activement à la vie de l'organisme entier, celles qui ne sauraient être considérées comme « vivantes en soi », aussi bien que celles dont la complexité permet la vie à l'état isolé.

II

L'ACTION DE LA TRAME SUR LES CELLULES

A. — Les cultures de tissus.

Attraction exercée par la fibrine sur les cellules. — La propriété de vivre groupées caractérise les cellules des métazoaires, sauf les cellules migratrices et les gonocytes qui vivent libres, comme les cellules des protozoaires.

Non seulement les cellules des tissus restent groupées, mais elles ne peuvent guère se passer de la trame qui se forme, sous l'influence des substances qu'elles sécrètent, dans le milieu intérieur de l'organisme. En même temps, par une action réciproque, la trame permet au milieu intérieur de se développer, en lui fournissant le réservoir où il peut s'accumuler.

L'utilité d'une trame pour la vie des cellules est clairement mise en évidence par les cultures de tissus, qui n'ont pu être réalisées que le jour où A. Carrel et M. T. Burrows, inspirés par les travaux de Harrison, ont eu l'idée ingénieuse d'employer un milieu solide, le caillot du plasma sanguin.

Auparavant, la survie avec multiplication — c'est-à-dire la culture — des cellules du sang ou de la moelle osseuse avait été obtenue en milieu liquide par Ranvier (cellules lymphatiques de l'Axolotl) et par J. Jolly (hématies du Triton et myélocytes de la Grenouille). Mais, même pour ces cellules, la multiplication en milieu liquide ne va pas bien loin, quoique la durée de conservation puisse être fort longue. Ranvier a vu les mouvements des leucocytes de la grenouille persister au bout de 25 jours ; J. Jolly a conservé à la glacière ces mêmes leucocytes vivants pendant quinze mois. Pour cultiver les

cellules constitutives des tissus, il faut employer un milieu solide, où ces éléments trouvent la trame qui est utile à leur existence.

La fibrine constitue une trame qui est capable de remplacer la trame conjonctive et qui attire par un tropisme spécial les cellules des tissus, en particulier les fibroblastes. Il est à remarquer que les cellules ne semblent pas pouvoir reconstituer cette trame, qui leur est nécessaire, dans le sérum privé de fibrine.

L'attraction exercée par le réseau fibrineux sur les cellules des tissus est manifeste dans les cultures. Elle a été récemment étudiée avec soin par L. Loeb et Fleisher, qui ont montré que cette propriété appartient aussi au sérum coagulé à basse température et qu'elle se manifeste à l'égard des cellules dont l'activité phagocytaire est nulle ou faible¹. A cet égard il existe un contraste absolu entre l'action de la fibrine et celle d'une substance étrangère, comme un fragment de moelle de sureau, dont les mailles se remplissent exclusivement de leucocytes.

L'influence attractive de la fibrine se manifeste aussi, ainsi qu'on le sait depuis longtemps, dans les caillots cruoriques au contact de tissus vivants et même, dans ce cas, elle est particulièrement démonstrative, puisqu'elle détermine l'immigration de fibroblastes qui abandonnent une trame conjonctive normale pour venir se loger dans une trame fibrineuse occasionnelle. Cette dernière, lorsqu'elle n'est pas altérée, n'attire pas les cellules migratrices, qui l'envahissent seulement dans la mesure où son réseau renferme des substances sur lesquelles la phagocytose peut s'exercer, telles que les débris des protoplasmas morts.

Ceci ne signifie pas que la fibrine résiste aux sécrétions des phagocytes, lorsqu'ils ont été attirés en grande abondance par les substances englobées dans son réseau. J'ai montré, que dans ces cas, elle peut être transformée en hyaline. Elle peut aussi être complètement détruite.

B. — Les greffes mortes.

Lorsque, au cours de mes expériences sur la cicatrisation des plaies, j'eus compris la nature des relations qui existent entre la

1. L. LOEB et FLEISHER. *On the factors which determine the movements of tissues in culture media*. The J. of med. Research. 1917, vol. XXXVII.

fibrine et la substance intercellulaire des tissus, je fus par cela même amené à offrir à des cellules vivantes une trame conjonctive déshabillée, pour voir ce qu'elles en feraient : elles s'y sont installées. Cette trame étant un édifice non pas provisoire, comme la fibrine, mais achevé et définitif, le greffon réhabité a persisté, est devenu adhérent, a repris le cours de sa vie momentanément interrompu, et tout s'est passé comme s'il avait été introduit vivant dans les tissus de l'hôte, sauf que les cellules qui l'habitaient ont été remplacées par d'autres équivalentes (fig. 124, p. 443).

Pour obtenir une trame conjonctive déshabillée, j'ai simplement fixé au formol ou à l'alcool un fragment de tendon et je l'ai greffé dans l'oreille d'un lapin, m'en remettant aux phagocytes pour la destruction des protoplasmas tués et le nettoyage de l'édifice intercellulaire.

Malgré les modifications que la fixation avait pu provoquer dans cet édifice, le remplacement de ses habitants primitifs s'est effectué sans peine. La trame greffée a gardé sa structure ; elle s'est rattachée à la trame des tissus de l'hôte, et le greffon mort, après avoir été envahi par un réseau vasculaire nouveau, ne s'est pas comporté autrement que s'il n'avait jamais cessé d'être vivant. En effet, il s'est adapté aux conditions ambiantes ; si ces conditions lui ont permis de conserver sa forme primitive, il ne s'est pas modifié, mais lorsque cela a été nécessaire, il s'est remanié, et, dans les cas où des phénomènes de croissance y ont été déclanchés, ils se sont effectués par intussusception, sans qu'il fût possible de distinguer la matière fournie par l'hôte, de celle apportée par le greffon ¹.

1. Je ne saurais trop conseiller aux histologistes qui voudront vérifier les faits relatés ici de suivre une méthode logique. Pour comprendre ce qui se passe dans la reviviscence des greffes mortes, il est indispensable de commencer par l'étude d'objets simples, c'est-à-dire de choisir tout d'abord des tissus dont il sera facile de constater l'intégrité après la reprise du greffon, et de les insérer dans des régions où ils sont peu exposés à des influences modificatrices. Les greffes de tendons sous la peau externe du pavillon de l'oreille chez le lapin constituent à tous égards des objets de choix. On prendra soin naturellement d'éliminer tous les cas où il se produit une réaction inflammatoire, indice d'une complication septique, et de se servir uniquement de greffons prélevés aseptiquement et fixés par l'alcool ou le formol, sans avoir subi de causes d'altération, telles que la chaleur.

On fera ensuite des greffes fonctionnelles de tendons, pour voir les fibres du greffon se rattacher, non plus aux fibres conjonctives grêles du tissu cellulaire lâche, mais à des fibres tendineuses d'épaisseur égale à celle qu'elles possèdent elles-mêmes, et pour constater les effets de l'état fonctionnel sur l'ensemble du processus.

Enfin on étudiera les greffes fonctionnelles de nerfs morts, pour observer les

Cette expérience a apporté une confirmation éclatante aux résultats fournis par l'analyse histologique, en ce qui concerne la signification véritable de la trame intercellulaire, et en même temps elle a montré que la substance conjonctive, beaucoup moins susceptible que la fibrine, ne perd aucune de ses propriétés sous l'influence des fixateurs employés (alcool, formol, éther), dont l'action n'est évidemment pas irréversible¹.

Réintroduite dans un organisme vivant, la substance conjonctive ne constitue pas un « corps étranger ».

Le corps étranger a très peu d'influence sur l'équilibre morphologique des tissus ; suivant sa nature, les qualités de sa surface et les microbes qu'il peut avoir entraînés, il attire plus ou moins les cellules migratrices et il provoque autour de lui, soit la suppuration, soit la formation d'une capsule fibreuse plus ou moins épaisse ; c'est à cela que se borne la perturbation causée par sa présence.

Toute autre est l'action du greffon mort. Sa trame conjonctive, comme la fibrine, n'attire que les fibroblastes et ne provoque pas la phagocytose, sauf par les protoplasmas morts qu'elle contient. Les propriétés physiques de cette trame, qui lui permettaient de jouer

transformations et les adaptations des gaines conjonctives reviviscentes, provoquées par le voisinage d'un foyer très actif de phagocytose, et surtout par les conditions nouvelles qui résultent de l'invasion des fibres régénérées. Il convient de pratiquer des coupes transversales sérieuses, qui permettent de suivre et de comprendre toutes les phases du processus.

Il est évident que si l'on s'adresse tout d'abord, comme cela a été fait, à un objet complexe comme une greffe nerveuse morte, on court grand risque de s'égarer.

1. Connaissant l'action de la chaleur sur la substance conjonctive, j'avais jusqu'ici éliminé *a priori* le chauffage des greffons comme moyen de stérilisation. Mais j'ai eu connaissance récemment d'insuccès dus à cette pratique, contre laquelle j'avais jugé inutile de prémunir les chirurgiens, et j'ai dû instituer quelques expériences à ce sujet.

Un lapin reçoit dans chaque oreille 6 greffons de tendons préparés à l'alcool ; d'un côté les greffons ont séjourné pendant 60 heures à 75° dans de l'alcool à 90°, de l'autre côté les greffons n'ont pas été chauffés. Au bout de deux mois ces derniers sont normalement réhabités ; *les premiers, au contraire, ne présentent aucune trace de réhabilitation, bien que leurs fibres soient intactes, en apparence* — ils n'ont déterminé aucune irritation des tissus, mais plusieurs d'entre eux se sont infiltrés de phosphate de chaux dans leurs parties centrales. D'ailleurs le chauffage dans l'alcool modifie l'aspect des tendons ; dès le premier jour à 75°, ils jaunissent et ne récupèrent plus entièrement leur souplesse lorsqu'on les reporte dans l'eau. A 60° l'action est moins rapide, mais déjà sensible au bout de deux jours.

D'autre part 4 greffons de tendon formolé et porté à l'ébullition se sont réhabités, mais avec des accidents inflammatoires qui auraient fini par entraîner leur disparition, alors que 12 greffons témoins, tués par l'alcool, le formol et l'eau distillée, se sont réhabités sans aucune complication.

Tout chauffage des greffons doit donc être absolument proscrit.

son rôle dans la vie des tissus auxquels le greffon a été emprunté, sont remises en action dès qu'elle rentre dans l'ambiance énergétique qui règne dans les tissus vivants de l'hôte. Par là même, un facteur nouveau, mais de même ordre que ceux qui la constituent, est introduit dans cette ambiance, qui se trouve ainsi modifiée *physiologiquement*.

Il en résulte que le greffon mort est capable de devenir partie intégrante de l'organisme vivant dans lequel il a été inséré, et c'est dans cette notion que réside la nouveauté apportée par mes travaux. Beaucoup d'expérimentateurs et de chirurgiens ont, avant moi, inséré des tissus morts dans l'organisme vivant, mais personne n'a été amené à parler de *greffes mortes* parce que personne n'a étudié histologiquement l'évolution et l'enchaînement des phénomènes qui se passent en pareil cas. Certains sont restés dans l'empirisme; d'autres, comme P. Bert, ont cru à la persistance de la vie dans le greffon, malgré les traitements subis par ce dernier (dessiccation par exemple); d'autres enfin, comme Lister, ont pensé que le tissu inséré (catgut) était remplacé molécule à molécule par un tissu vivant fourni par l'hôte. C'est dans cette dernière catégorie que se place Guthrie, qui, ayant réussi une greffe fonctionnelle d'artère morte, a considéré le tissu mort qu'il avait introduit comme ayant servi simplement d'échaffaudage (scaffold), pour la reconstruction d'une nouvelle paroi artérielle (Cf. p. 505).

Comme on a pu le voir dans ce qui précède, mes travaux sur la greffe morte ne dérivent nullement de ces essais antérieurs; ils ont été inspirés par des considérations théoriques basées sur des principes entièrement différents.

Naturellement je fus amené à essayer la greffe morte hétérogène et je pus constater ce fait remarquable que la spécificité n'entre pas en ligne de compte, en ce qui concerne les propriétés biologiques générales de la substance conjonctive.

Il est parfaitement évident que la substance conjonctive, qui présente des variations dans certaines de ses propriétés physiques aux différents âges et suivant les différentes régions, chez les animaux de même espèce, n'est pas identique dans la série animale. Pourtant, chez les animaux sur lesquels j'ai expérimenté, le lapin, le chien, le

veau, le mouton, elle a toujours attiré électivement les fibroblastes sans provoquer la phagocytose, et elle s'est montrée capable de reprendre ses fonctions dans les greffons introduits morts, qu'ils aient été homogènes ou hétérogènes. Lorsque, dans les greffons hétérogènes, il s'est produit une croissance du tissu, la partie ajoutée par l'hôte ne s'est pas plus distinguée du reste que dans les greffons homogènes.

Cette circonstance prouve que toutes les variétés de substance conjonctive sont théoriquement interchangeables dans les édifices intercellulaires organisés, et peuvent s'associer, exactement comme les molécules de sels isomorphes dans la formation d'un cristal. Elle étend considérablement le champ d'application, qui s'ouvre devant la méthode chirurgicale issue de ces expériences.

Néanmoins il ne faudrait pas conclure de là que le choix de l'animal auquel on emprunte un greffon mort soit toujours indifférent. Indépendamment des particularités plus ou moins favorables que peuvent présenter, dans leur texture et dans leur configuration, les greffons empruntés aux différentes espèces animales, il est nécessaire de tenir compte de certaines incompatibilités absolues que la pratique révèle. Ainsi, par exemple, le tendon de queue de rat détermine chez le lapin et chez le chien l'apparition d'accidents toxiques qui se manifestent sous la forme d'une inflammation à allure progressive et qui mènent à la destruction par phagocytose du greffon, malgré sa réhabilitation par des fibroblastes. Dans ce cas donc, la substance conjonctive possède encore la faculté d'attirer les fibroblastes hétérogènes, et les accidents résultent d'une complication, due sans doute à l'action de quelque substance toxique surajoutée. Il semble se passer des phénomènes semblables dans la greffe cartilagineuse morte de chien sur lapin ; au contraire le cartilage du veau est bien toléré par le chien.

Dans ce qui précède, je n'ai eu en vue qu'une catégorie de greffes mortes, celle où la *reviviscence* est complète et où le tissu reprend son état primitif si complètement qu'il est impossible de le distinguer, à l'examen histologique, d'un tissu qui n'aurait jamais cessé d'être vivant.

Tel est le cas pour la tunique externe des artères, pour les aponé-

vroses et pour le tendon, c'est-à-dire pour les tissus dont les mailles sont entièrement perméables et dont les cellules constitutives sont des fibroblastes ordinaires.

Mais il existe d'autres catégories de tissus conjonctifs où la reviviscence fait défaut, ou bien reste incomplète. Ce sont les tissus où la trame est imperméable aux migrations cellulaires, comme l'os et le cartilage, et aussi ceux où les éléments cellulaires ne sont pas des fibroblastes, comme c'est le cas pour la tunique moyenne des artères.

Dans cette dernière, la trame intercellulaire, qui est faite de lames et de fibres élastiques et qui ne contient à l'état normal que des fibres musculaires lisses, n'attire pas les fibroblastes vulgaires. Les cellules, autres que les phagocytes, qui y pénètrent, subissent une métaplasie qui les transforme immédiatement en fibres musculaires lisses ; mais ces cellules sont en nombre relativement très faible, si bien que de grands territoires de la trame greffée restent déshabités.

Que la réhabitation soit nulle, comme dans l'os et le cartilage, ou qu'elle soit partielle, comme dans la tunique moyenne des artères, la trame intercellulaire n'en persiste pas moins ; elle se rattache à la trame des tissus environnants, ce qui fait que la greffe peut néanmoins jouer un rôle mécanique utile, mais on ne peut pas dire que le tissu revit, comme c'est le cas pour les greffons de la première catégorie.

On ne peut pas dire, non plus, du greffon de cartilage, qu'il se comporte comme un corps étranger toléré, car la plaie guérit « par réunion » et non « par inclusion ». Ses rapports anatomiques avec les tissus voisins deviennent identiques à ceux qui s'établissent entre une greffe de cartilage vivant et les parties molles qui l'entourent. Le périchondre greffé avec le cartilage se réhabite jusqu'à la limite où sa trame cesse d'être perméable et la continuité de substance se rétablit entre cette trame et les tissus de l'hôte. Au niveau des surfaces de section, la substance cartilagineuse ne se réunit pas avec les tissus auxquels elle est juxtaposée, parce que le périchondre, intermédiaire nécessaire pour que cette adhérence puisse s'effectuer, ne se reforme pas — mais il en est de même pour les greffes de cartilage vivant, comme l'a montré Ollier, et à ce point de vue il n'y a aucune différence entre la greffe morte et la greffe vivante (Cf. fig. 114, p. 408).

La situation, dans l'organisme, de ces greffons qui ne revivent que partiellement ou qui ne revivent pas du tout, est donc difficile à définir parce qu'elle ne répond à aucune des classifications auxquelles nous sommes habitués.

Ceci montre bien que la connaissance des greffes mortes et des phénomènes dont elles sont le siège est de nature à modifier notablement les notions générales que nous possédons sur la vie des tissus.

En particulier elle rend nécessaire la revision des questions relatives à leur survie et à leur mort.

On sait que la conservation de la vitalité des tissus, en vue de la greffe, a fait l'objet de travaux importants. Or, le criterium de la survie des greffons est devenu caduc, en ce qui concerne les tissus conjonctifs. Si l'on voulait reprendre l'étude scientifique des moyens propres à obtenir la survie latente des cellules conjonctives dans les tissus conservés hors de l'organisme, il faudrait apporter de grandes précautions dans les examens destinés à constater la réalité de cette survie. Il faudrait ne pas laisser échapper la phase, qui peut être très courte, où la mort des cellules primitives du greffon se traduit par l'altération de leur noyau, avant que leur destruction et leur remplacement ne soient effectués. Quand il s'agit du cartilage et de l'os, qui ne peuvent être réhabités, il n'y a pas de difficultés ; pour le tendon, il en est de même lorsqu'il est un peu volumineux, parce que la réhabitation des parties centrales est lente —encore ne faudrait-il pas attendre plus de trois semaines pour vérifier l'état du greffon. Mais pour le tissu conjonctif lâche, dont la perméabilité est très grande, les phénomènes de réhabitation peuvent aller tellement vite que l'on tomberait fatalement dans l'erreur si l'on n'y prenait garde.

D'ailleurs la conservation des greffons vivants ne présente plus d'intérêt pratique actuellement. La reprise des greffes homoplastiques de parenchymes glandulaires se heurte déjà, comme on le sait, à de grandes difficultés lorsque la transplantation peut être faite immédiatement ; la conservation de ces parenchymes, au moins pendant un temps qui permette une utilisation plus facile des greffons, est impossible. En réalité, la greffe d'organes formés de tissus conjonctifs est seule couramment utilisable dans la pratique

chirurgicale, et cette greffe peut, sans aucun inconvénient, être pratiquée à l'aide de pièces conservées indéfiniment dans l'alcool.

Une autre conséquence des notions nouvelles, apportées par les greffes mortes, est que nous ne pouvons plus considérer la « nécrose » du tissu conjonctif comme résultant simplement de la mort des cellules ; il faut, pour qu'elle se produise, l'intervention de facteurs qui provoquent l'altération de la trame en même temps que la destruction de ses habitants.

J'ai montré expérimentalement la différence qui existe entre un tissu nécrosé et un tissu dont les cellules sont mortes, sans plus. Il est facile de provoquer la dessiccation d'une portion de greffon « repris » de cartilage mort, en enlevant la peau qui le recouvre ; on transforme ainsi partiellement ce greffon en une escarre, qui se détache de la portion restante par un procédé identique à celui par lequel une escarre, obtenue par la dessiccation d'une portion vivante de cartilage ou de tissu conjonctif, se détache des tissus restés vivants. Les polynucléaires sont appelés et s'accumulent à la limite de la zone de dessiccation ; ils meurent et leurs produits de sécrétion, mis en liberté, digèrent la substance conjonctive suivant une ligne nette, ce qui permet la libération du tissu nécrosé. Dans le cas particulier du cartilage, les polynucléaires, qui ne peuvent pénétrer, se tassent de chaque côté de la lame qui doit être coupée, et la section est effectuée par suite de la diffusion des ferments digestifs. Sauf certains détails, au sujet desquels je renverrai aux notes que j'ai publiées précédemment, l'élimination d'une escarre de greffe morte de cartilage se fait de la même façon que celle d'une escarre provoquée par la dessiccation d'un cartilage vivant ; la portion non desséchée, et par conséquent non nécrosée, du greffon mort reste en place et continue à faire partie des tissus du pavillon de l'oreille après la chute de l'escarre, bien qu'elle ne puisse pas être considérée comme vivante, n'ayant pas été réhabilitée. (Cf. p. 431).

Ce qui se passe dans une opération courante de petite chirurgie, l'injection sous-cutanée d'éther, aurait pu mettre sur la voie et conduire aux notions sur lesquelles la méthode des greffes mortes est fondée. Mais personne n'a pensé à étudier les conséquences histo-

logiques de cette opération, et moi-même, je n'ai vérifié que tout récemment les inductions qui s'imposaient : une simple injection d'éther détruit complètement tout protoplasma dans tous les points où elle a pénétré — et il est évident que les injections d'alcool font de même.

Pourtant, les conséquences d'une piqûre d'éther sont très simples ; après avoir été débarrassés des cellules mortes, les tissus se réhabitent — ils étaient morts, ils revivent, et il est impossible de se douter de l'accident si l'on n'y va pas voir.

L'oreille du lapin peut encore servir d'objet d'étude ; une injection d'éther est pratiquée sous la peau de la face externe ; au bout de peu de temps, il se fait un œdème assez considérable.

Si l'on pratique des coupes au bout de deux jours, on constate qu'il ne reste plus une seule cellule vivante, sauf des leucocytes, dans tout le périmètre atteint par l'agent toxique : le tissu conjonctif est privé de ses fibroblastes, les parois des artérioles et des veinules ont perdu toutes leurs cellules, y compris leur endothélium, les rameaux nerveux ne contiennent plus un seul noyau colorable, l'épiderme est altéré et même complètement détruit en des points limités ; les cellules du cartilage sont mortes sur de grands espaces ; enfin la lésion s'étend jusque dans la peau de la face interne de l'oreille.

Les jours suivants, les tissus commencent à se réhabiter ; mais la guérison ne survient sans élimination des parties mortifiées que si la quantité d'éther employée a été très faible ; autrement, la mortification de la peau entraîne la dessiccation des tissus, d'où la formation d'une escarre, d'autant mieux que les lésions vasculaires peuvent entraîner l'ischémie persistante des territoires atteints sur de grandes étendues. Mais ceci n'est que la conséquence de dispositions anatomiques particulières au pavillon de l'oreille ; si l'injection est faite dans des régions profondes, comme c'est le cas chez l'homme en petite chirurgie, la partie mortifiée n'est pas exposée à la dessiccation et sa reviviscence s'accomplit sans incident. En un mot, toute injection d'éther est suivie de phénomènes comparables à ceux qui se passent dans les greffes mortes.

Aux notions qui précèdent, il convient d'ajouter quelques préci-

sions sur les deux phénomènes fondamentaux qui caractérisent la « reprise » d'un greffon mort : le rattachement de sa trame conjonctive à celle de l'hôte et la réhabitation de cette trame par des fibroblastes venus des tissus environnants.

Le premier de ces phénomènes est commun à la greffe morte et à la greffe vivante, mais sa véritable signification ne peut être comprise que par l'étude de la greffe morte. Quant à l'immigration des fibroblastes dans le greffon mort, il ne faudrait pas croire qu'elle ne se produit jamais dans un greffon vivant. Toutes les cellules d'un pareil greffon ne supportent pas la transplantation ; il en meurt un nombre d'autant plus considérable que les conditions sont moins bonnes, et l'on conçoit qu'il doit exister, à cet égard, tous les intermédiaires entre les greffes où la plupart des cellules survivent, celles où la plupart meurent et enfin les « greffes mortes », où toutes les cellules sont à remplacer. Par conséquent, il y a lieu d'admettre que, même dans les greffes vivantes, il peut se produire une immigration pour combler les vides : la distinction entre greffe vivante et morte n'est donc pas, en fait, aussi tranchée qu'elle pouvait le paraître au premier abord.

Le rattachement de la trame conjonctive du greffon à celle de l'hôte.

— Au bout de peu de jours, les greffons morts sont adhérents aux tissus voisins et ne peuvent plus en être séparés sans effraction. Ce phénomène se produit aussi bien dans les greffes de cartilage, où les vaisseaux ne s'introduisent pas, que dans celles de tissu conjonctif perméable, qui sont bientôt envahies par un réseau vasculaire de nouvelle formation. L'adhérence n'est donc pas le fait des vaisseaux qui passent de l'hôte au greffon.

Et, en effet, on constate dans les coupes que le réseau conjonctif des greffons repris est continu avec celui des tissus voisins. S'il y a une différence de volume entre les fibres de la trame conjonctive du greffon et celle des tissus de l'hôte, comme c'est le cas pour les tendons greffés sous la peau du pavillon de l'oreille, l'insertion des fibres grêles du tissu conjonctif lâche à la surface de section des gros faisceaux tendineux ne masque pas les limites du greffon, qui restent toujours parfaitement visibles (Cf. fig. 124, p. 443). Mais si, au contraire, les réseaux conjonctifs du greffon et de l'hôte sont identiques,

la soudure s'effectue de telle façon qu'il est impossible d'en distinguer la trace dans les tissus, qui présentent, après la reprise, une continuité parfaite : c'est le cas pour les greffes fonctionnelles de tendons (Cf. fig. 136, p. 475). Le même fait se produit pour les greffes d'artères, où l'on ne peut apercevoir les limites du greffon sur les coupes transversales, parce que la tunique externe, greffée morte et reviviscente, bien reconnaissable à son réseau élastique conservé, s'est réunie parfaitement au tissu cellulaire périartériel, qui appartient à l'hôte.

Lorsque ce rattachement, si parfait, se produit au cours de la reprise d'une greffe vivante, on n'y prend pas garde : la « vie » de la substance conjonctive du greffon explique tout sans peine. Mais dans un greffon mort les fibres conjonctives se comportent exactement de la même façon !

En réalité, le mode suivant lequel ce rattachement s'effectue est bien simple. Les surfaces de section des fibres conjonctives, de part et d'autre dans la plaie, servent d'amorce pour la coagulation par laquelle un raccord de la trame intercellulaire s'édifie et comble l'interstice qui sépare le greffon de l'hôte.

Un fait de même ordre a été observé par Ranvier dans le processus de la régénération de la membrane de Descemet, après lésion traumatique de la cornée transparente : « La nouvelle membrane est « d'une grande minceur, elle adhère sur l'ancienne et, fait très important, non point sur sa surface de section, mais sur le dos de la convexité qu'elle forme en s'incurvant en avant... cela est important, « en effet, parce que l'on est ainsi conduit à admettre que ce ne sont « pas les lamelles de l'ancienne membrane vitrée qui se poursuivent « dans la nouvelle, mais que les lamelles de cette dernière sont nouvellement formées. L'influence de cette dernière est donc toute de « contact. Il y a là quelque chose d'analogue à l'accroissement « d'un cristal dans une solution saturée d'un même sel ¹. »

De même qu'un premier cristal devient le point de départ de tout un édifice de cristaux semblables, de même, lorsque des fibres orga-

1. L. RANVIER. *Recherches expérimentales sur le mécanisme de la cicatrisation des plaies de la cornée. — Influence histogénétique d'une forme antérieure, à propos de la régénération de la membrane de Descemet.* Archives d'Anatomie microscopique, t. II, p. 177, 1898.

nisées apparaissent dans les humeurs d'une plaie, elles adhèrent aux fibres semblables préexistantes, au contact desquelles la coagulation se met en train.

Le mécanisme de la réhabitation des greffons morts. — La réhabitation des greffons morts par les fibroblastes résulte d'un tropisme que ces derniers possèdent à l'égard de la substance conjonctive, comme à l'égard de la fibrine. Il y a tout lieu d'admettre que ce tropisme est de nature physique et non chimique, car il ne semble pas que les fibroblastes soient attirés par la présence d'une substance soluble et diffusible. Il s'agit, en réalité, d'un stéréotropisme et c'est le contact même de la trame qui est non seulement recherché par les fibroblastes, mais encore nécessaire à leur existence.

D'une façon générale on peut dire que les tissus déshabités, lorsqu'ils sont perméables, provoquent l'immigration des éléments cellulaires capables de vivre dans les conditions qui leur sont offertes, et l'on peut comparer ce phénomène à celui qui se passe dans la nature, où les « places vides » sont rapidement envahies par des êtres vivants appropriés (Cuénot).

C'est encore un processus de même nature qui évolue lorsqu'un territoire de peau dénudé se recouvre d'un épithélium nouveau par glissement et immigration de cellules, qui viennent du rebord épithélial au pourtour de la plaie.

Les phénomènes physiques, qui se passent dans la trame conjonctive et qui conditionnent le tropisme, sont singulièrement obscurs ; il est certain que l'attraction s'exerce à distance, ce qui favorise beaucoup la réhabitation ; elle se manifeste par une excitation des fibroblastes, qui se multiplient autour des greffons plus qu'ils ne le font autour d'un corps étranger bien toléré. La même multiplication s'observe autour des caillots fibrineux greffés. Dans cette zone périphérique de prolifération, il se produit quelques caryocinèses, mais la plupart des divisions semblent être directes. C'est cette zone qui fournit les fibroblastes nécessaires à l'envahissement des espaces vides. Elle les fournit sous la forme de cellules allongées, dont le protoplasma abondant témoigne d'une vitalité active, dont le noyau et les centrosomes sont caractéristiques. Ce sont donc des fibroblastes parfaitement différenciés qui entrent

dans le greffon, et non des cellules migratrices quelconques, destinées à se transformer en fibroblastes. Jamais je n'ai vu une pareille transformation s'effectuer dans les greffons ; lorsqu'une cellule migratrice, après avoir accompli son œuvre, reste dans un greffon reviviscent, il peut arriver qu'elle s'allonge et prenne grossièrement l'aspect d'un fibroblaste, mais elle garde toujours les caractères d'un clasmatoocyte.

Lorsqu'ils sont entrés, les fibroblastes se multiplient encore, comme le montre la disposition habituelle de leurs noyaux par paires dans les tendons reviviscents, mais leurs divisions se font sans mitose. Une seule fois, sur une quantité de préparations examinées, j'ai vu dans un greffon une mitose, d'ailleurs parfaitement semblable aux mitoses caractéristiques des fibroblastes, telles qu'elles ont été figurées par Flemming.

Enfin, je dois faire remarquer que la répartition des fibroblastes immigrés ne se fait pas au hasard ; de même que dans les tissus vivants, dont les greffons morts ne diffèrent d'ailleurs plus après leur réhabilitation, les éléments cellulaires sont régulièrement espacés et en nombre défini, ce qui implique la nécessité d'une régulation portant sur leur migration et sur leurs divisions. Plus forte au début, comme dans les tissus irrités, la proportion des cellules s'abaisse ensuite, lorsque les tissus reviennent à l'état normal. Ici, comme partout dans l'organisme, les interactions des éléments aboutissent à un équilibre qui peut être modifié suivant les circonstances, mais d'après lequel sont réglées, à chaque moment, les proportions des parties constitutives des tissus.

Voilà donc le greffon mort repris ; sa trame conjonctive s'est rattachée à celle de l'hôte, des cellules vivantes nouvelles sont venues s'y installer et, de même qu'un greffon vivant, il s'est revascularisé¹. Que va-t-il se passer maintenant ? L'organisme est un ensemble parfaitement coordonné ; chaque addition nécessite une compensation, qui se réalise par un remaniement plus ou moins

1. J'ai lieu de penser, sans toutefois avoir encore pu le prouver, que les anciens vaisseaux du greffon mort, se mettent en communication avec l'appareil vasculaire de l'hôte et reprennent leurs fonctions après que leur cavité s'est revêtue d'un endothélium nouveau, propagé à partir des pointes capillaires immigrées.

étendu. Ce remaniement va s'effectuer et il portera, suivant les cas, soit sur le greffon, soit sur les tissus anciens, soit sur les deux à la fois.

L'influence exercée par un greffon sur l'architecture de la région a déjà été indiquée (p. 77) ; nous étudierons ici successivement l'action de l'organisme sur le greffon reviviscent et celle du greffon sur les éléments anatomiques qui viennent à son contact.

Le remaniement et l'adaptation des greffons morts. — La trame conjonctive des greffons morts récupère *toutes* les propriétés qu'elle possédait avant le prélèvement de ces greffons et leur traitement par des liquides fixateurs. Rien ne saurait mieux démontrer la réalité de ce fait que les phénomènes d'adaptation, observés lorsque les conditions ambiantes l'exigent.

Les modifications du greffon peuvent être nulles, lorsqu'il remplace exactement une partie similaire, ou bien lorsqu'il est introduit dans une région où sa présence n'est pas incompatible avec les conditions ambiantes, comme par exemple un fragment de tendon greffé sous la peau du pavillon de l'oreille. Dans le cas contraire, ces modifications peuvent, comme nous l'avons déjà vu plus haut (p. 74), aller jusqu'à la disparition complète du greffon. Dans certaines circonstances, il se produit une transformation graduelle de l'architecture du greffon, dont la substance se répartit d'une autre façon, sans pour cela disparaître. Le meilleur objet pour l'étude de ce qui se passe au cours de cette transformation, est la gaine lamelleuse dans la greffe fonctionnelle du nerf mort, et c'est cet objet que nous choisirons comme exemple. Deux ordres de phénomènes évoluent au cours de ce processus : la gaine lamelleuse *croît* et s'épaissit tout d'abord, en gardant sa disposition caractéristique ; puis elle se *déforme* progressivement et ses éléments se dissocient pour aller se joindre à ceux des tissus ambiants, si bien qu'elle finit par disparaître, en tant que gaine lamelleuse, tout en persistant, en tant que substance conjonctive (fig. 5).

La croissance, au début de cette évolution, est identique à celle qui se produit dans les nerfs en voie de dégénération wallérienne et elle est excitée par le processus de phagocytose intense qui détruit, dans son voisinage immédiat, les fibres nerveuses mortes. Mais ce

n'est pas un spectacle banal qui s'offre aux regards quand la greffe est hétérogène — on voit des gaines lamelleuses de lapin ou de veau croître par intussusception dans des humeurs de chiens ; il

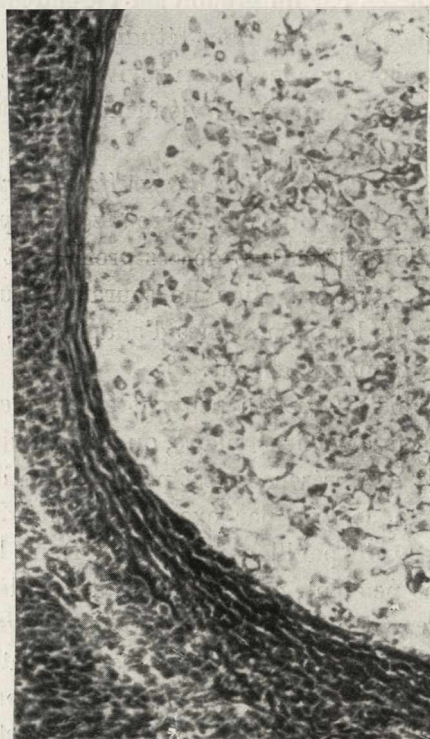


Fig. 5. — Croissance et remaniement de la gaine lamelleuse dans une greffe nerveuse morte hétérogène.

Greffon de sciatique de lapin fixé par l'alcool et placé dans une perte de substance du sciatique d'un chien ; pièce prélevée au bout de 37 jours ; il n'y a pas encore de régénération nerveuse en ce point ; les fibres nerveuses ont été détruites par des macrophages, qui sont restés sur place sous la forme de « corps granuleux » ; l'endonevre conjonctif est un peu épaissi dans les parties centrales du fascicule nerveux ; à la périphérie il a, au contraire, disparu ; on voit la coupe de nombreux capillaires néoformés dans l'intérieur du fascicule nerveux.

La gaine lamelleuse est en voie d'épaississement ; en haut de la figure, l'épaississement est minime ; en bas, il devient de plus en plus considérable ; les lamelles s'épaississent individuellement et se multiplient, tout en conservant leur disposition typique sur une certaine étendue ; les fibres conjonctives longitudinales dont elles sont faites deviennent de plus en plus apparentes et se disposent en palissades ; puis ces fibres perdent progressivement leur groupement originel et se dispersent pour se mêler aux fibres longitudinales de l'épinèvre, contribuant ainsi à l'épaississement de ce dernier.

Méthode de Mallory.

est vrai que les cellules qui président aux coagulations sont des cellules de chien, mais le fait n'en est pas moins curieux (Cf. fig. 125 et 126, pp. 445 et 447).

Dans les greffes nerveuses mortes, les gaines lamelleuses n'ont

plus aucune raison de conserver leur forme, puisque le parenchyme autour duquel elles s'étaient modelées n'existe plus ; aussi, elle la perdent bientôt. Dans les greffes nerveuses vivantes, au contraire, les gaines névrogliales persistantes des fibres dégénérées, suffisent à maintenir l'ordonnance des gaines conjonctives du nerf, qui s'épaississent seulement.

L'évolution des gaines lamelleuses des greffes mortes est facile à suivre, pourvu qu'on étudie les pièces sur des coupes transversales, car les coupes longitudinales ne permettent pas de s'orienter dans la topographie du nerf. Elle va plus ou moins vite suivant les cas, mais au bout d'un mois elle est déjà, le plus souvent, près d'être achevée. Les aspects observés sont très caractéristiques ; grâce à l'irrégularité du processus, on peut voir dans une même préparation et autour d'un même fascicule nerveux toutes les phases successives de l'opération ; les conditions de l'examen excluent toute cause d'erreur, puisque la continuité est conservée entre les points où la gaine lamelleuse est encore à peine modifiée et ceux où cette membrane ne serait plus reconnaissable, sans la série des formes intermédiaires (fig. 5).

On peut ainsi se convaincre que les phénomènes s'enchaînent de la façon suivante : les feuillettes de la gaine lamelleuse se multiplient et s'épaississent ; puis l'orientation embryonnaire de leurs fibres constituantes, qui était longitudinale, reparait ; ces fibres grossissent et deviennent de plus en plus distinctes, tout en restant rangées de façon à constituer des palissades, qui prolongent les feuillettes non encore modifiés ; enfin elles s'éparpillent, en même temps qu'elles continuent à s'épaissir, et dès lors ce qui provient de la gaine lamelleuse ne se distingue plus du tissu fibreux à orientation longitudinale, qui s'est formé de toutes pièces dans la cicatrice.

Plus tard ce tissu fibreux est remanié à son tour, lorsqu'il est envahi par les fibres nerveuses de régénération.

Les métaplasies au contact de la trame intercellulaire des greffons morts. — J'en viens aux métaplasies provoquées dans les fibroblastes vulgaires par leur contact avec certaines trames intercellulaires empruntées à des tissus conjonctifs différenciés, tels que le cartilage, l'os et la tunique moyenne des artères. Ce sont les phénomènes les

plus intéressants, de beaucoup, que la méthode des greffes mortes, appliquée à l'investigation biologique, ait permis d'atteindre.

Si la reviviscence des greffes mortes put être soupçonnée dès le moment où la nature des substances conjonctives se fut révélée par le métamorphisme de la fibrine dans les plaies, par contre, la métaplasie des cellules sous l'influence d'une trame conjonctive greffée est une donnée empirique qui nous apparaît comme complètement irrationnelle, parce que nous ne savons encore rien du mécanisme de la différenciation cellulaire en général.

Voici en quoi consiste le phénomène : si l'on greffe dans l'oreille d'un lapin une lamelle osseuse morte, on voit au bout de quelque temps se produire en divers points des érosions semblables à celles qui remanient continuellement l'os vivant. Une ébauche de moelle osseuse se forme, dont les éléments cellulaires sont empruntés aux fibroblastes du voisinage, et, au contact de cette moelle, il se creuse une cavité dans la substance osseuse. Mais bientôt l'activité de cette moelle change de sens, et la cavité se comble de tissu osseux vivant, contenant des cellules osseuses typiques, qui dérivent de cellules conjonctives, en passant par la forme ostéoblaste. Tantôt la substance osseuse nouvelle adhère tellement bien à l'ancienne qu'on ne peut l'en distinguer autrement que par une légère différence de teinte, tantôt au contraire il y a entre les deux une mince fissure.

Du tissu osseux nouveau s'est donc formé, dans une région éloignée de toute pièce squelettique osseuse, aux dépens d'un tissu conjonctif banal mis au contact d'une substance osseuse morte.

On pourrait penser qu'il s'agit là d'une action chimique exercée par les produits que fournit la dissolution préalable d'une portion de la substance osseuse. Il est possible que ces produits jouent en effet un certain rôle, mais il est évident, d'autre part, que cette dissolution elle-même n'a été que le résultat de la phase initiale du processus d'ossification, déclenché par le simple contact de la substance osseuse (Cf. p. 527, fig. 150 et 151).

Ici la métaplasie reproduit le type même du tissu qui en provoque l'apparition : au contact de l'os mort, il se fait de l'os vivant.

Les phénomènes qui se passent dans les greffes de cartilage mort sont encore beaucoup plus curieux : ce n'est pas du cartilage qui se

forme au contact du cartilage mort, mais de l'os, c'est-à-dire un tissu qui, normalement, succède au cartilage dans le cours de l'ontogenèse.

Il faut bien noter tout d'abord que ces formations d'os dans les greffons d'os mort ou de cartilage mort insérés dans l'oreille du lapin sont entièrement distinctes de la pièce squelettique surnuméraire, cartilagineuse ou ostéo-cartilagineuse, dont nous avons vu précédemment l'apparition sous l'influence des mêmes greffes. Cette pièce, qui peut coexister avec les métaplasies dont il est maintenant question, se distingue d'elles entièrement par sa morphologie régulière et par les rapports topographiques constants qu'elle affecte avec le greffon ; elle répond à des interactions complexes dans lesquelles la nature spécifique du greffon mort n'intervient pas, tandis que les noyaux métaplasiques que je signale ici sont provoqués par une interaction limitée aux éléments conjonctifs et à la trame greffée, dont la nature spécifique n'est plus indifférente. Si l'on n'y prenait pas garde, on pourrait croire que le cartilage mort est capable, par lui-même, de provoquer la métaplasie de la cellule conjonctive en cellule cartilagineuse, alors que l'action spécifique de la substance cartilagineuse est, en réalité, de transformer la cellule conjonctive en cellule osseuse.

Nous avons vu que les surfaces de section des greffes cartilagineuses ne se recouvrent pas d'un périchondre nouveau et ne se modifient pas. Les capsules entamées par l'instrument tranchant restent béantes ; les cellules mortes qu'elles contenaient sont phagocytées et à leur place il se développe une petite houppe de tissu conjonctif qui présente des caractères particuliers. (Cf. fig. 146, p. 511).

La substance cartilagineuse, en ces points, exerce manifestement une action sur les fibroblastes : elle en provoque la multiplication, les attire et les oblige à se transformer. Bientôt les capsules entamées se remplissent de petites cellules allongées, grêles, assez nombreuses, autour desquelles s'élabore une trame collagène particulièrement délicate. Ces dispositions s'observent toujours, mais les choses en restent le plus souvent là ; il ne se produit pas d'érosions de la substance cartilagineuse et l'on ne comprendrait pas ce qui s'est passé si, dans certains cas, le processus ne dévoilait pas sa nature par son évolution ultérieure (Cf. fig. 147, p. 512).

Ces petites houppes de tissu conjonctif, d'aspect spécial, qui pénètrent dans les capsules cartilagineuses ouvertes, sont en réalité des ébauches de moelle osseuse. Parfois elles se développent, acquièrent des propriétés nouvelles et, à leur contact, la substance cartilagineuse s'érode de plus en plus, si bien qu'elles finissent par se creuser de grandes loges au centre même du greffon. En même temps leur texture s'affine encore, des anses vasculaires y pénètrent, des cellules rondes s'y installent et les caractères de la moelle osseuse y apparaissent, de plus en plus nets. Puis certaines cellules conjonctives se métaplasient progressivement et forment, en certains points de la périphérie, une rangée épithélioïde d'ostéoblastes. Enfin il se dépose, à la face externe de cette rangée cellulaire, des couches successives de substance osseuse, qui adhèrent intimement à la paroi cartilagineuse de l'érosion, et des ostéoblastes s'incluent dans cette substance, en prenant la forme de cellules osseuses typiques. En un mot, il se fait une substitution partielle de tissu osseux au tissu cartilagineux, par un processus qui rappelle de très près l'ossification du cartilage au cours du développement du squelette. Néanmoins le processus garde des caractères anormaux ; je n'ai pas vu se construire de systèmes de Havers, mais seulement des aiguilles osseuses, séparées par une barrière d'ostéoblastes de la moelle, qui occupe le reste de l'érosion cartilagineuse.

Dans la tunique moyenne d'une greffe artérielle morte, homoplastique et fonctionnelle chez le chien, j'ai observé une métaplasie d'un ordre un peu différent, grâce à laquelle il s'est reformé des fibres musculaires lisses (Cf. fig. 141, p. 486). Comme le phénomène ne s'est pas reproduit dans des greffes non fonctionnelles, on peut admettre que les facteurs qui interviennent dans ce cas ne se réduisent pas aux seules propriétés de la trame élastique.

On sait que la tunique moyenne des artères du chien est formée d'une trame élastique, dans laquelle il n'y a pas d'autres cellules que des fibres musculaires lisses. Quand un greffon mort d'artère est mis en place, les cadavres cellulaires sont détruits, en partie par phagocytose, mais surtout par lyse. Ainsi que nous l'avons déjà vu, la trame élastique de la tunique moyenne privée de cellules n'attire pas les fibroblastes, et au lieu de se réhabiter, elle s'affaisse.

Pourtant on trouve dans son épaisseur quelques trousseaux de fibres musculaires lisses, qui, bien évidemment, proviennent de cellules immigrées. Ces cellules ne sont certainement pas entrées sous la forme de fibres lisses ; il s'est donc produit une métaplasie qui, comme dans le cas de l'os, tend à la restitution du tissu dans sa nature primitive. Cette métaplasie est rigoureusement limitée à la région où les fibres musculaires lisses habitaient ; la tunique externe, entièrement reviviscente, ne contient aucune cellule contractile.

Mais une difficulté se présente lorsqu'il s'agit de spécifier l'espèce cellulaire qui donne naissance aux fibres lisses, car il n'est pas possible de saisir la métaplasie sur le fait. Sont-ce des fibroblastes ordinaires ? Renaut et Dubreuil ont décrit soigneusement le développement de la tunique musculaire des artérioles dans le mésentère¹. Ils ont vu les fibres lisses dériver de petites cellules rondes qui viennent s'étaler sur la paroi vasculaire et qu'ils considèrent comme étant de la « lignée conjonctive ». Pour ma part, j'estime que les idées actuellement en cours sur la « lignée conjonctive » ne sont pas conformes à la réalité et je n'ai jamais pu acquérir la certitude que des cellules migratrices fussent capables de se transformer en fibroblastes. Par conséquent il m'est difficile d'admettre que de pareilles cellules puissent représenter une forme initiale des fibres musculaires lisses, si réellement ces fibres appartiennent à la « lignée conjonctive » véritable. Or, dans d'autres régions des greffes vasculaires mortes, j'ai pu voir des transitions tellement nettes entre les fibres musculaires lisses et les fibroblastes que je suis porté à considérer ces deux espèces de cellules comme deux formes distinctes d'un même élément. C'est là un point qui appelle de nouvelles recherches.

Quoi qu'il en soit, l'apparition de fibres musculaires lisses dans la tunique moyenne des greffons artériels morts ne peut s'expliquer que par une métaplasie, dans le mécanisme de laquelle, parmi d'autres facteurs, l'action spécifique de contact, exercée par la trame élastique, joue certainement un rôle déterminant.

¹ 1. RENAUT et DUBREUIL. — *Origine conjonctive des cellules musculaires lisses des artères*. Arch. d'anat. microsc., t. XIV.

C. — Les conditions générales de la vie dans les tissus.

Les tissus doivent leur structure et leur vie aux interactions des cellules et de la trame intercellulaire. Il importe de préciser quelques points à ce sujet.

La trame ne respire pas ; elle ne s'accroît que dans la mesure où les cellules provoquent dans le milieu intérieur les coagulations dont elle est faite, et devient inerte aussitôt qu'elle est retirée de l'ambiance chimique et énergétique qui règne dans l'organisme.

C'est pourquoi elle ne saurait être cultivée. Elle ne peut pas, sans abus de langage, être considérée comme « vivante en soi » ; mais elle existe dans les tissus à titre de rouage de la vie et elle remplit ce rôle en vertu de ses propriétés physiques. Ce rôle est complexe, comme nous l'avons vu ; il implique une action en retour sur les cellules qui, pour la plupart, ne peuvent pas se passer du contact d'une trame et chez qui l'influence profonde de cette trame peut parfois être mise en évidence par l'expérimentation.

L'inertie des substances intercellulaires, lorsqu'elles sont retirées du milieu où leur activité se manifeste, explique qu'elles ne subissent dans ce cas aucun dommage du fait de l'interruption de leurs fonctions ; sous la seule condition que leur organisation n'ait pas été altérée dans ses dispositions essentielles, elles sont toujours capables de reprendre place dans un être vivant, même après avoir été conservées dans un milieu impropre à la vie, et de remplir de nouveau leur rôle comme s'il ne s'était rien passé.

P. Bert considérait la « vitalité » des tissus comme résultant de deux sortes de conditions : les conditions intrinsèques, c'est-à-dire les propriétés spéciales à la matière organisée, — qui sont nécessaires, — et les conditions extrinsèques, ou conditions de milieu, — qui sont contingentes — ; lorsque ces dernières sont supprimées, la vie devient latente, comme par exemple lors du dessèchement des Rotifères ; mais si elles sont restituées, la vie se manifeste de nouveau ¹.

Cette conception pourrait s'appliquer à l'édifice intercellulaire considéré isolément, pourvu que l'on se rende compte de la com-

1. P. BERT. *Recherches expérimentales pour servir à l'histoire de la vitalité propre des tissus animaux*. Paris, Thèse de doctorat ès-sciences, 1866.

plexité des « conditions extrinsèques », sans lesquelles l'activité des substances qui constituent cet édifice ne saurait se manifester : il ne s'agit de rien moins que de l'ambiance régnant dans un organisme vivant. De plus, il ne faut pas oublier que le terme de « vitalité » ou de « propriété vitale » ne peut pas être employé pour caractériser cette activité induite, sous peine de faire perdre au mot « vie » sa signification véritable.

Les substances conjonctives supportent une interruption indéfinie de leurs fonctions sans perdre leurs propriétés, mais il n'en est pas de même pour les cellules, qui meurent habituellement dans ces conditions. Contrairement aux substances conjonctives, les cellules sont des complexus doués de vie. Lorsque les éléments d'un tissu sont dispersés et que, par conséquent, la vie de ce tissu est abolie, la vie élémentaire des cellules peut continuer à se manifester si les « conditions de milieu » restent favorables.

Il faut remarquer que, pour les conditions de milieu, le protoplasma est moins exigeant à certains égards que la substance conjonctive ; il s'accommode d'une goutte de plasma, d'un peu d'oxygène et d'une température convenable, tandis que la trame intercellulaire ne reprend son activité que si on la greffe sur un animal vivant. Ceci se comprend ; la substance conjonctive est édifiée à frais communs par les cellules de l'organisme, comme nous l'avons vu, et elle ne peut se remettre à fonctionner qu'au sein d'une collectivité. La cellule, au contraire, est un petit organisme autonome ; sa complexité lui permet de se suffire à lui-même, dans un milieu dont la composition chimique et la température sont appropriées, moyennant quelques conditions physiques assez simples.

Par contre le protoplasma ne supporte souvent pas l'arrêt de ses fonctions, non pas à cause d'une nécessité imaginaire de continuité dans la « vie », mais parce que l'organisation complexe et délicate de beaucoup de cellules et, en particulier, de toutes celles des Vertébrés, subit des altérations irrémédiables du fait des circonstances capables d'interrompre le cours des phénomènes dont elles sont le siège.

La suppression des « conditions extrinsèques » entraîne donc souvent une modification irréversible des « conditions intrinsèques » et c'est pourquoi, les premières étant rétablies, la vie reste néanmoins impossible. D'ailleurs la distinction entre conditions extrinsèques

et conditions intrinsèques est en grande partie artificielle; l'organisation de l'être suppose l'interaction continue de la matière dont il est fait et du milieu : la présence ou l'absence, à un moment donné, de l'eau dans la cellule, par exemple, peut résulter de conditions extrinsèques et pourtant l'hydratation du protoplasma représente une condition intrinsèque d'importance majeure.

D'une façon générale, les circonstances qui provoquent l'arrêt complet de l'activité protoplasmique sont en même temps des causes de mort pour la cellule. Mais les exceptions à cette règle sont nombreuses.

Par suite d'une disposition particulière, qui permet la persistance de certaines espèces animales inférieures et surtout des Bactéries et d'un grand nombre de Végétaux, il se trouve que l'arrêt de la vie par la dessiccation, poussée plus ou moins loin, n'entraîne pas nécessairement la désorganisation du protoplasma : la preuve en est que certaines cellules peuvent reprendre toutes leurs fonctions après une interruption due à ces causes. On s'est demandé ce que devenait la « vie » pendant cette interruption et c'est à cette préoccupation que répondent les expressions de « vie latente » et de « vie manifestée ». Il vaudrait mieux, à mon avis, dire qu'un protoplasma peut, dans certains cas, s'arrêter de fonctionner, sans pour cela cesser d'être capable de fonctionner.

L'expérience montre donc que la dessiccation, qui arrête nécessairement le fonctionnement du protoplasma, peut, chez certains êtres vivants, n'amener qu'une modification réversible dans la constitution des cellules. On ne saurait toutefois conclure de là que les tissus des Vertébrés, la queue du Rat, par exemple, peuvent comme les Rotifères, les Anguillules ou les graines, conserver leurs « propriétés vitales » après avoir été desséchés. Si, dans les expériences de P. Bert, la queue du Rat, greffée après dessiccation, s'est trouvée capable de *revivre* — et non de *survivre* comme le croyait le célèbre physiologiste — il est bien évident que cette reviviscence est d'un autre ordre que la reviviscence d'un Rotifère : la première ne peut s'effectuer sans la restitution de cellules vivantes à la trame conjonctive, la seconde ne suppose qu'un apport d'eau à la substance des tissus desséchés.

CHAPITRE III

L'ORGANISATION DE LA CELLULE¹

Nous venons de voir que, si l'on trie les éléments constitutifs d'un tissu vivant, ils se répartissent en deux catégories : les cellules, qui peuvent continuer à vivre isolément, et l'édifice intercellulaire, inerte aussitôt séparé des cellules.

Nous avons étudié longuement cet édifice intercellulaire, qui se prête sans difficulté à l'expérimentation ; et nous avons saisi quelques-unes des actions réciproques qui s'exercent entre lui et les cellules qui l'habitent. Nous avons vu comment, sans être vivant en soi, il prend une part importante à l'enchaînement des phénomènes dont l'ensemble constitue la vie du tissu. Par là, nous avons pu acquérir quelques notions nouvelles sur l'organisation de la matière, dans ses rapports avec la vie.

Maintenant, pour compléter la revision des principes généraux suivant lesquels l'être vivant s'édifie, nous sommes amenés aux problèmes qui concernent la « matière vivante » par excellence. Les méthodes qui nous ont servi pour l'étude expérimentale des sub-

1. On remarquera que j'emploie le terme « cellule », qui représente une réalité concrète et qui est d'un usage courant, pour exposer des notions souvent exprimées, d'une façon abstraite et non sans inconvénients, à l'aide du terme « *énergide* ». Il suffit d'être prévenu que si l'on désigne sous le nom de cellule une *collection d'organites et de parties accessoires suffisamment complète pour être capable de vivre isolément*, l'acception du mot n'est pas la même que si l'on oppose la cellule au *syncytium* ou à la *plasmodie*. En réalité, le syncytium et la plasmodie sont des *cellules composées*, dans lesquelles les limites des groupements élémentaires sont absentes, ou tracées d'une façon incomplète, à des degrés divers. Dans ces complexes, ce ne sont pas tels noyaux qui entrent en interaction avec telles portions du protoplasma pour constituer des énergides distinctes ; c'est l'ensemble des noyaux qui collabore avec l'ensemble du protoplasma pour assurer la vie du complexe tout entier. Les expériences de Townsend, citées plus loin, ont montré qu'une portion anucléée de protoplasma, séparée expérimentalement de sa cellule d'origine, peut continuer à vivre grâce à son interaction avec le noyau d'une cellule voisine, même si les « ponts protoplasmiques » qui la relie avec cette dernière, à travers la cloison intercellulaire, sont d'une ténuité extrême.

stances intercellulaires ne peuvent plus nous renseigner directement sur la constitution de la cellule. Mais, à défaut d'expériences nouvelles, nous nous appliquerons à classer et à discuter les données actuellement admises. Les notions que nous avons recueillies, au cours de notre enquête sur l'organisation du tissu, nous seront d'ailleurs utiles pour comprendre celle de la cellule, dont le fonctionnement, c'est-à-dire la vie, repose sur l'interaction de ses différents constituants : le noyau et le protoplasma, formé lui-même des granulations protoplasmiques et de la substance intergranulaire.

I

LE NOYAU

La cellule vit ; on peut la blesser et, dans certaines conditions, la fragmenter : sa vie continue. Mais si les mutilations qu'on lui fait subir la privent de son noyau, toute vie cesse bientôt dans l'unité ainsi décomplétée. Ceci montre que le noyau, dont la présence a été constatée objectivement dans toutes les cellules accessibles à l'observation, est un constituant morphologique nécessaire de toute unité vivante construite sur le type cellulaire, et que l'interaction de cet organite et du protoplasma, quel que soit le mode suivant lequel elle se produit, est une condition essentielle de la vie dans ces unités.

Rien ne prouve d'ailleurs qu'il y ait une subordination du protoplasma au noyau ; le protoplasma agit sur le noyau aussi bien que le noyau sur le protoplasma. La très intéressante découverte de la *caryoanabiose*, faite par Guieysse, vient à l'appui de cette manière de voir. Cet auteur, comme on le sait, a pu montrer, chez le cobaye, que lorsque les macrophages englobent des polynucléaires ou des spermatozoïdes, le protoplasma des éléments phagocytés est digéré, mais leurs noyaux persistent et deviennent parties intégrantes du phagocyte, qui se transforme ainsi en une « cellule géante » plurinucléée. Or ces noyaux perdent petit à petit les caractéristiques qu'ils possédaient dans leurs cellules d'origine, pour prendre celles que leur impose le protoplasma étranger dans lequel ils se sont greffés : ils deviennent identiques au noyau primitif du phagocyte, dont on ne

peut bientôt plus les distinguer. Rien ne démontre mieux la réciprocité des influences, entre les constituants de la cellule, et l'inanité des théories basées exclusivement sur les particularités du noyau.

D'autre part le noyau, contrairement à ce que nous avons constaté pour les éléments morphologiques dont les substances intercellulaires sont construites, ne peut pas apparaître de toutes pièces au sein d'une cellule ; il provient toujours de la bipartition d'un élément similaire préexistant, et en cela il se comporte déjà comme la cellule elle-même et comme l'être vivant tout entier.

Ce caractère remarquable, que l'on peut considérer comme un des attributs de la vie, appartient aussi aux granulations du protoplasma ; nous aurons l'occasion de discuter sa signification dans le prochain chapitre.

Mais avant d'aller plus loin, une question très importante se pose : toutes les unités élémentaires vivantes sont-elles construites sur le type cellulaire, ou bien existe-t-il d'autres types plus simples, dans lesquels la matière affecterait une disposition plus ou moins homogène, et où la vie se poursuivrait sans qu'une interaction entre organites distincts fût nécessaire ? Nous savons que chez les Protozoaires, les Métazoaires, les Algues, les Champignons et les Végétaux supérieurs il n'existe pas d'unité morphologique vivante qui ne soit une cellule. Mais pour les Microorganismes, une réponse ne peut pas être donnée avec certitude, en raison de leurs dimensions.

Il semble qu'il faille établir une distinction entre les microorganismes ordinaires, qui sont dans les limites des objets visibles, et ceux qui se dérobent à notre vue grâce à leur petitesse extrême.

Chez les premiers, en choisissant les espèces les plus volumineuses, certains auteurs ont cru pouvoir mettre en évidence des noyaux ; ces êtres seraient donc constitués sur le type cellulaire. Le fait n'est pas absolument certain, pourtant il y a deux raisons majeures de penser que les Microbes de cette catégorie possèdent effectivement, sinon un noyau compact, du moins des éléments nucléaires.

D'abord les noyaux, le plus souvent uniques et remarquablement volumineux dans les cellules des Végétaux et des Animaux supérieurs, tendent à se multiplier et à devenir de plus en plus difficiles à apercevoir chez les êtres inférieurs, tels que les Champignons et certains Protozoaires. Par extrapolation il est donc permis de sup-

poser que, chez les Microbes, ils peuvent devenir tout à fait indistincts pour nous, sans cesser pour cela d'exister — ou, plus exactement, il est impossible d'affirmer qu'il n'en est pas ainsi.

En second lieu, les Bactéries élaborent des spores par un procédé qui, autant qu'on en peut juger, ne diffère pas de celui que l'on a suivi chez les Levures. Or, chez les Levures, il est certain que la spore se forme par enkystement d'une portion de protoplasma autour d'un noyau. Par conséquent, nous devons admettre que le noyau joue un rôle nécessaire dans l'élaboration de la membrane limitante de la spore, et ceci est d'accord avec le fait plus général, bien établi par les expériences de plasmolyse chez les Végétaux, que les fragments de protoplasma privés de noyau sont incapables d'élaborer une membrane ¹. La formation de spores chez les Bactéries laisse donc supposer l'existence de noyaux et il y a tout lieu de croire que c'est leur petitesse seule qui nous empêche de distinguer chez elles ces organites, déjà difficiles à mettre en évidence dans les spores des Levures.

En pareille matière les constatations directes ne peuvent pas avoir une valeur absolue ; comme le disait Guilliermond, il y a quelques années, « l'hypothèse la plus vraisemblable serait peut-être de considérer, avec Schaudinn, les Bactéries comme renfermant une chromatine plus ou moins mélangée au cytoplasme, différenciée parfois à l'état de chromidies et se précipitant lors de la sporulation pour former la spore, qui serait constituée en majeure partie de chromatine » ².

Il n'y a donc pas de raison péremptoire qui autorise à considérer les Microorganismes accessibles à la vue comme construits autrement qu'une cellule. D'ailleurs les dimensions des Microorganismes, par rapport aux cellules des Levures, par exemple, ne sont pas tellement petites que l'on soit obligé de leur attribuer une constitution entièrement différente ; ce que nous savons sur la discontinuité de la matière n'est pas contradictoire avec l'hypothèse d'une structure complexe chez ces organismes. En effet un Coccus de $1/2 \mu$ de diamètre contient encore quelque 8 milliards d'atomes, ce qui, même

1. Voir à ce sujet : TOWNSEND, *Der Einfluss des Zellkerns auf die Bildung der Zellhaut*, Jahrb. f. wiss. Bot., XXX, 1897.

2. GUILLIERMOND : *Contribution à l'étude cytologique des bactéries*, Comptes rendus de l'Académie des Sciences, T. CXLII, 1905.

en tenant compte du grand nombre de pièces dont la molécule d'albumine est faite, permet la construction d'un édifice pourvu de toutes les parties essentielles d'une cellule.

Par contre, parmi les Microorganismes tellement petits qu'ils traversent les filtres, il en est qui échappent à notre vue ou, tout au moins, qui ne sauraient être distingués, à l'ultra-microscope, d'une micelle quelconque. Pour ceux-là, à l'inverse des Microbes ordinaires, on pourrait se demander si les probabilités ne sont pas en faveur d'une constitution plus simple que celle d'une cellule.

Mais, fait bien remarquable, ces « Microbes », ou tout au moins certains d'entre eux, présentent, dans leur activité, des particularités telles que leur qualité d'« êtres vivants » est discutable.

Je reviendrai plus loin sur les découvertes récentes qui ont posé cette question et qui sont de nature à jeter un jour tout nouveau sur la vie, considérée dans ses unités morphologiques.

Pour l'instant, contentons-nous de la notion que, parmi les unités vivantes, celles qui sont capables, sans contestation possible, de continuer à vivre à l'état isolé, sont vraisemblablement toujours construites sur le même type.

Avec les réserves que j'ai indiquées, on peut donc admettre que la présence d'un noyau dans une parcelle quelconque de protoplasma est indispensable à la vie de l'ensemble ainsi formé, qui n'est autre qu'une *cellule*.

Autrement dit, il est très probable que tout système matériel tel que les interactions, qui résultent de son organisation, lui permettent de vivre, c'est-à-dire de constituer un terme dans la série continue dont est faite une lignée d'unités vivantes, doit nécessairement contenir un groupement qui possède la constitution chimique et les propriétés du noyau — constitution et propriétés remarquablement uniformes chez tous les êtres vivants.

Nous allons voir bientôt que le chondriome, autre constituant essentiel de l'unité vivante, présente la même uniformité que le noyau. Si nous rapprochons ces deux constatations, nous sommes amenés à conclure que toutes les formes de la vie sur la terre ne sont que des variations sur un thème unique. Parmi tous les assemblages d'atomes réalisables, en nombre infini, un seul type, dont nous sommes encore incapables d'énoncer les caractéristiques essentielles,

réaliserait les conditions primordiales nécessaires et suffisantes pour que la vie élémentaire s'établisse en lui. Les formes diverses que prennent les espèces dépendraient de groupements secondaires, accessoires et variables, ajoutés au groupement atomique fondamental.

Nous retrouvons donc, dans le domaine de la cytologie, la notion de parenté entre tous les êtres vivants, qui est la base de tout le Transformisme moderne ; cette notion se trouve même élargie par la constatation de la similitude remarquable qui existe entre les organites des Végétaux et ceux des Animaux. Mais on aurait tort, à mon avis, de ne voir dans cette ressemblance que le résultat d'un lien génétique ; elle pourrait tout aussi bien être l'expression de la nécessité, pour tout système élémentaire vivant, de remplir certaines conditions énergétiques, qui ne sauraient être réalisées autrement que dans des édifices matériels bâtis sur ce mode uniforme, dont l'observation nous montre la généralité.

Quelle est exactement la nature de l'interaction qui s'établit entre le protoplasma et le noyau ? S'agit-il de phénomènes physiques ou chimiques, ou bien des deux à la fois ? Nous n'en savons rien. Tout ce qui touche au noyau est encore plongé dans une obscurité extrême. Le principe de son action nous est inconnu ; nous ignorons quelle est la valeur exacte de ses chromosomes, que nous voyons manœuvrer au cours de la mitose, sans comprendre le sens de leurs évolutions. Nous savons seulement que sa constitution chimique est très différente de celle du protoplasma, dont il se distingue, en particulier, par son acidité.

Le noyau est certainement rattaché par des liens très étroits à la sexualité, autre mystère. Et comme ses évolutions, dans tous leurs détails morphologiques, peuvent être mises en évidence avec une facilité infiniment plus grande que celles des granulations protoplasmiques, les embryogénistes ont souvent recherché en lui seul la raison de tout l'ensemble des phénomènes qu'ils étudient. On a voulu placer dans cet organite le principe de l'hérédité, comme si le fait que l'être vivant se reproduit sous une forme identique pouvait résulter d'une propriété localisée dans un organite quelconque, à l'exclusion de tout le reste ! Certes le noyau, sur la fonction duquel

nos connaissances positives sont tellement en retard, est un refuge tout désigné pour les conceptions *a priori* et pour les doctrines vitalistes.

Nous laisserons de côté toute cette question, qui n'est pas encore mûre et nous ne retiendrons, de ce qui concerne le noyau, que le caractère de nécessité, inhérent à son rôle dans la vie de la cellule.

II

LE PROTOPLASMA

Ce qui reste de la cellule lorsque l'on met à part le noyau, n'est pas une substance homogène; c'est un assemblage de parties essentiellement distinctes par leur forme, leur constitution chimique et leur rôle physiologique. D'une façon générale, le protoplasma est formé de granulations diverses, qui siègent dans une substance fondamentale intergranulaire. Cette substance contient dans ses mailles et dans ses cavités un liquide, le suc cellulaire.

A. — Les granulations du protoplasma.

Les granulations sont de plusieurs ordres; parmi elles, Altmann a individualisé, sous les désignations de *granula* et de *filaments*, une catégorie qui comprend les organites dénommés actuellement *mitochondries*; ce sont soit des grains ronds, soit des filaments en chaînettes, soit des bâtonnets. (*Die Elementarorganismen*, 2^e édit., 1894).

La théorie d'Altmann. — La description morphologique d'Altmann est irréprochable et l'on n'y a rien d'ajouté d'essentiel. Étudiant l'évolution des granula dans les phénomènes de la sécrétion, il avait été amené à les considérer comme les particules élémentaires *vivantes* de la cellule, d'où le nom d'*Elementarorganismen* qu'il leur avait donné. Tout le reste du protoplasma n'était pour lui qu'une gangue inerte. Mais, dans ce reste, il y a pourtant des organites différenciés qui jouent un rôle dans la vie de la cellule, les fibrilles contractiles par exemple. Tous ces organites dériveraient, pour Altmann, de granula transformés; les fibrilles contractiles striées seraient des files de granula soudés ensemble, de façon

à constituer un organe de mouvement. Les granula seraient donc les véritables unités anatomiques et physiologiques de la vie.

Ainsi Altmann, qui avait l'esprit systématique à l'extrême, a voulu réduire à un principe unique toute l'ontogénie du protoplasma, et il a été naturellement entraîné à rapporter au même principe la genèse de la cellule entière et son évolution phylogénique. Sa théorie, sur ce dernier point, mérite d'être exposée avec quelques détails, car elle n'a pas toujours été comprise.

Suivant lui, le granulum, simple « cristal », — le mot est mal choisi, mais l'idée se devine — aurait été la forme originelle de l'être vivant, qui serait encore représentée à l'heure actuelle dans la nature par les microorganismes. L'étape suivante, dans l'évolution phylogénique, aurait été la zooglée, qui se serait transformée progressivement en cellule par la liaison physiologique de plus en plus étroite de ses éléments. Le noyau lui-même aurait été composé à l'origine de granula ; ce serait la partie la plus ancienne de la cellule, celle où la condensation des parties élémentaires serait portée à son plus haut degré ; le protoplasma ne serait qu'une acquisition secondaire, qui émanerait du noyau primitif.

Mais Altmann a eu bien soin de faire remarquer que, s'il assimile les granula et les filaments aux Microorganismes, c'est uniquement au point de vue phylogénique. Tout en considérant ses Elementarorganismen comme la forme objective des *microzymas* de Béchamp, il s'est élevé vivement contre les opinions de cet auteur qui, avec l'obstination que l'on sait, a cru pouvoir cultiver directement les microzymas, c'est-à-dire, en fin de compte, les granula.

« Quand Béchamp, égaré par une observation fautive des processus « de la putréfaction, admet une évolution directe des éléments de la « cellule en organismes indépendants, et ainsi met l'identité à la « place de l'analogie, cela est en contradiction avec tout ce que nous « avons appris jusqu'ici par l'observation exacte sur la matière « organisée. » Cette appréciation, quelle que soit l'idée que l'on se fasse de la genèse de la cellule, et quelle que soit l'opinion adoptée au sujet de l'« analogie » qui existe entre les microorganismes et les mitochondries, n'a rien perdu de sa valeur depuis qu'elle a été émise ; elle peut être appliquée à toutes les tentatives qui se sont

renouvelées, à différentes reprises et sous différentes formes, pour faire revivre les illusions de Béchamp.

De même, Altmann a repoussé, au nom de la saine technique, les opinions de Béchamp relatives à la genèse actuelle de la cellule par la réunion de microzymas.

L'œuvre d'Altmann, dans son ensemble, marquait l'origine d'un immense progrès : aux particules vivantes invisibles, qui ont joué dans la science le rôle que l'on sait, elle substituait des éléments figurés, accessibles à l'observation directe. Ces éléments avaient été pressentis par quelques précurseurs ; les « sphérules » de Kunstler et les « vacuolides » de R. Dubois peuvent être considérées comme répondant déjà à la préoccupation de déceler, dans le protoplasma, des unités élémentaires à la fois morphologiques et fonctionnelles ; mais les noms mêmes imposés par ces auteurs aux particules qu'ils avaient cru discerner suffisent à prouver l'imperfection de leurs observations. Altmann le premier a établi, à l'aide d'une technique impeccable, l'existence et la morphologie précise de ces particules. La base anatomique de sa théorie ne saurait être attaquée et les récents progrès de la cytologie végétale, dus principalement aux travaux de Cowdry et de Guilliermond, ont prouvé l'exactitude de ses descriptions, en montrant que les granula existent réellement et qu'ils ont la même forme à l'état vivant que dans les préparations, où la technique histologique avait permis de les découvrir.

Les histologistes qui se sont engagés dans la voie ouverte par Altmann, et qui n'ont pas toujours su rendre justice à leur devancier, ont complété son œuvre en démontrant l'existence des mitochondries dans toutes les cellules et à toutes les phases du développement. Ils ont, par conséquent, prouvé objectivement, autant que cela est possible, la qualité d'organites *permanents* qu'Altmann avait attribuée, par intuition, à ses granula.

Les seules critiques que l'on puisse adresser à Altmann sont relatives à sa conception de la valeur physiologique des granula dont il faisait des particules élémentaires « vivantes », et à ses vues sur la genèse de la cellule.

La « vie » des granula, nous verrons bientôt à quoi elle se réduit ; nous ne nous occuperons pour l'instant que de la théorie relative à la genèse de la cellule.

Une théorie phylogénique n'est acceptable que si elle repose sur la constatation objective des formes encore existantes ou éteintes sur lesquelles elle repose. Or cette constatation manque dans la théorie d'Altmann.

Il n'existe aucune preuve que les microorganismes doivent être considérés comme des formes persistantes de l'état originel des mitochondries. Nous avons vu que les Microorganismes, au moins ceux qui sont accessibles à notre vue, sont très vraisemblablement constitués comme des cellules complètes, et il y a tout lieu de croire que sur ce point Altmann a été induit en erreur par les ressemblances qui existent dans la forme extérieure entre les éléments du chondriome et les Microbes. C'est l'opinion qui a prévalu dans une discussion récente à la Société de Biologie, et j'estime qu'elle est fondée jusqu'à plus ample informé.

D'autre part, il ne semble pas exister d'êtres uniquement formés d'un noyau ; nous savons que le noyau est très différent des mitochondries par sa constitution chimique et nous n'avons pas actuellement la plus petite raison de supposer que l'un quelconque de ces deux éléments figurés dérive phylogénétiquement de l'autre ; la doctrine d'Altmann concernant la genèse de la cellule par la multiplication d'« organismes élémentaires », de plus en plus étroitement associés entre eux, et son évolution par la différenciation progressive de ces organismes, primitivement uniformes, ne repose donc pas sur des bases objectives.

Les propriétés générales des mitochondries. — Les granula d'Altmann contiennent une grande quantité de corps lipoïdes, comme nous le savons par les travaux de Regaud, Mayer, Fauré-Fremiet et Schæffer¹ et leur consistance semble être très voisine de celle des substances liquides. Il ne faudrait toutefois pas les considérer comme la phase lipoïde d'une émulsion, qui serait en suspension dans le protoplasma, et qui pourrait se former ou disparaître sous l'influence de simples modifications chimiques ou physiques du milieu qui la contient.

1. CL. REGAUD. *Sur les mitochondries de l'appareil séminal*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, t. LXV, 1908.

FAURÉ-FREMIET, MAYER et SCHEFFER. *Sur la microchimie des corps gras ; application à l'étude des mitochondries*. Archives d'anatomie microscopique, t. XII, 1910.

Leur petitesse extrême ne nous permet pas d'étudier leur texture, mais nous savons que leur constitution chimique est très complexe et nous avons tout lieu d'admettre que les différentes molécules qu'elles contiennent, loin d'être disposées au hasard, comme dans un mélange quelconque, affectent entre elles des rapports déterminés par l'interaction de leurs propriétés physiques. En un mot la matière des mitochondries est *organisée*. Cette manière de voir s'accorde d'ailleurs avec tout ce que nous savons de ces organites protoplasmiques et elle trouve son appui dans les constatations objectives faites sur l'organisation de la gaine de myéline, qui, ainsi qu'on le verra dans la deuxième partie de ce livre, n'est en réalité qu'une mitochondrie gigantesque et accessible, par là même, à l'investigation histologique.

Nous sommes bien obligés de supposer qu'un jour, grâce à un concours de circonstances que nous ignorons, la substance des mitochondries a pu se rassembler et s'arranger par le jeu naturel des propriétés des corps qui la composent ; mais ce que nous pouvons voir actuellement nous porte à admettre que cette *genèse* ne se produit plus ; toutes les mitochondries d'une cellule, autant que nous sommes capables d'en juger, proviennent de la multiplication par division des mitochondries que cette cellule a reçues en héritage au moment de sa formation.

A ce point de vue, les mitochondries se comportent comme le noyau, la cellule, l'être vivant tout entier. C'est pourquoi aux adages : « omne vivum ex ovo », « omne vivum e vivo », « omnis cellula e cellula », qui résument l'œuvre de Harvey, de Redi, de Virchow, Altmann a ajouté : « omne granulum e granulo ».

Il n'est pas douteux que le chondriome ne soit toujours présent au moment de la naissance de la cellule ; il n'est pas douteux non plus que chacun de ses éléments n'ait la propriété de *croître* et de *se multiplier par division*. La seule question qui puisse se poser est de savoir si, au cours de l'évolution des cellules, certaines conditions ne pourraient pas se produire, qui permettraient l'apparition de lignées mitochondriales nouvelles, sans lien génétique, en tant qu'éléments figurés, avec les lignées préexistantes. Mais c'est là, dans l'ensemble, un simple détail, sur lequel, d'ailleurs, nous aurons l'occasion de revenir.

Non seulement une mitochondrie est capable de croître, ce qui

suppose qu'elle assimile, et de se diviser, ce qui indique que son équilibre moléculaire n'est stable que dans un certain ordre de grandeur, mais elle est aussi capable d'évoluer. Dans toute cellule différenciée d'une certaine lignée, le chondriome dérive de celui de la cellule embryonnaire, d'où cette lignée part, et pourtant ne lui ressemble plus ; dans une même cellule, l'aspect du chondriome varie suivant qu'elle est en état d'activité sécrétoire ou de repos.

Évolution des mitochondries, au cours de l'ontogénie, en lignées qui se différencient pour fournir à chaque espèce cellulaire de l'adulte un chondriome de forme particulière, transformation de ces organites à l'intérieur de chaque cellule, en rapport avec ses manifestations vitales, telle est donc la notion qui se dégage de l'ensemble des observations concernant les granulations protoplasmiques.

Une constatation très intéressante peut être faite en suivant le développement de la cellule chez les végétaux. Par une série de formes intermédiaires, les *plastés* se rattachent aux mitochondries ordinaires. Les plastés sont des formations où, comme nous le verrons plus loin, s'élaborent certains produits ; ils sont plus volumineux et plus complexes que les mitochondries, dont ils représentent une forme évoluée. Or il n'est pas douteux que les plastés, comme les mitochondries et comme toutes les formes intermédiaires, sont capables de se multiplier par division, de telle sorte que, si l'on s'en tenait à un examen superficiel, on pourrait croire qu'il existe dans la cellule une série de lignées granulaires, distinctes les unes des autres, alors qu'en réalité l'on se trouve peut-être en face d'une lignée unique, qui part d'une forme mitochondriale pour aboutir au plaste : la multiplication des unités figurées se fait certainement à tous les stades de leur évolution.

On peut observer des plastés qui ne dérivent certainement pas de mitochondries ordinaires ; par exemple chez une Hépatique, *Anthoceros lævis*, comme l'ont vu Sapehin, Scherrer et Mottier, il n'existe qu'un seul chloroplaste par cellule, et cet organite se transmet par division des cellules-mères aux cellules-filles. Or, en remontant jusqu'à l'ovule, on trouve que le chloroplaste originel existe déjà sous cette forme dans l'oosphère, qui l'a reçu en héritage, en même temps que des mitochondries du type ordinaire, lorsqu'elle s'est formée dans les tissus maternels ; par contre, le

tissu spermogène ne contient que des mitochondries. Dans cette plante, les chloroplastes se multiplient donc sans repasser jamais par la forme mitochondrie.

De plus, il existe sans aucun doute, dans toutes les cellules, des mitochondries qui ne sont pas destinées à se transformer en plastes. En raison de la complexité des images, toutes ces circonstances amènent de grandes difficultés d'interprétation. C'est ainsi que, suivant certains auteurs, les *primordia* des plastes, c'est-à-dire les éléments mitochondriaux destinés à se transformer en plastes, seraient originairement distincts des autres mitochondries, tandis que pour d'autres tout le chondriome aurait la même origine et les lignées différentes que l'on observe seraient les branches divergentes d'une même souche, capables de devenir plus ou moins indépendantes au cours de la phylogénie.

Au point de vue où nous nous plaçons, ces discussions, pour importantes qu'elles soient en elles-mêmes, n'offrent qu'un intérêt secondaire. Que le chondriome soit homogène ou hétérogène, les données générales que nous cherchons à acquérir sur la nature des fonctions des grains protoplasmiques ne seront pas changées.

C'est pour la même raison que nous laisserons de côté d'autres granulations qui n'appartiennent certainement pas au chondriome, mais qui peuvent, comme les mitochondries, se multiplier et évoluer. Les interactions à l'intérieur de la cellule sont certainement beaucoup plus compliquées que nous ne saurions actuellement le concevoir, mais ce que nous cherchons à établir, c'est le principe général qui les gouverne et non pas les détails de leur jeu dans la réalité.

Le rôle des mitochondries dans les phénomènes de sécrétion. — Quelle que soit la généalogie exacte des éléments du chondriome, les faits morphologiques que nous observons dans ceux de ces éléments qui se modifient pendant l'activité sécrétoire des cellules, présentent une importance de premier ordre.

Chacun sait qu'Altmann a tiré de l'étude morphologique de la sécrétion glandulaire sa théorie des granula considérés comme *bio-blastes*.

Pendant la phase d'activité fonctionnelle des cellules, les granula

se transforment en *grains de sécrétion* par suite de l'accumulation dans leur sein d'une substance qui passe dans la sécrétion. Mais tous les granula ne sont pas ainsi transformés ; il en reste en réserve pour la reproduction, qui se multiplie et se développe pendant la période dite de repos, de telle sorte que la cellule peut continuer à fonctionner sans s'user, au moins dans certaines glandes.

Si la substance sécrétée est de la graisse, les images observées sont particulièrement démonstratives parce que l'acide osmique, qui la colore électivement en noir, permet de suivre avec précision les détails de son apparition et de son évolution pendant le cours du processus, qui se passe tout entier *dans l'intérieur des éléments du chondriome*.

Les mitochondries jouent donc un rôle capital dans les sécrétions. Est-ce parce qu'elles ont la propriété de trier les substances qui leur sont apportées toutes faites par les humeurs, et d'exécuter ainsi un travail de « ségrégation » (Regaud), d'où le nom d'électosomes proposé par Renaut¹ ? ou bien sont-elles, dans l'organisme, les agents véritables de la synthèse chimique qui donne naissance aux produits sécrétés ?

Bien des arguments tendent à prouver que cette dernière alternative exprime le rôle essentiel des mitochondries, celui qui leur donne toute leur importance dans les phénomènes de la vie. Non pas qu'elles ne puissent rassembler et emmagasiner des substances déjà élaborées ailleurs, car leur fonction est certainement très complexe ; mais, même dans ce cas, elles manifestent encore une activité chimique, en modifiant la constitution des substances qu'elles accaparent.

Parmi ces arguments, les plus décisifs ont été apportés par les botanistes ; les cellules végétales sont infiniment plus favorables à l'étude de cette question que les cellules animales, en raison de la facilité avec laquelle on peut, même à l'état vivant (Guilliermond), caractériser et suivre dans leur évolution les produits élaborés par les mitochondries, particulièrement l'amidon, la graisse, les différents

1. REGAUD. Attribution aux « formations mitochondriales » de la fonction générale d'« extraction et de fixation électives », exercée par les cellules vivantes sur les substances dissoutes dans le milieu ambiant. Comptes-rendus de la Société de Biologie, t. LXVI, 1909.

pigments ; et aussi en raison des conditions physiologiques, plus accessibles à l'expérimentation, qui président à l'activité chimique du chondriome des végétaux, dans certains cas particuliers.

Déjà avant les travaux d'Altmann sur les grains de sécrétion chez les animaux, on savait que l'amidon se forme, chez les végétaux, dans des organites complexes appelés leucites, plastes ou plastides. Nous avons vu quelles relations intimes existent entre les mitochondries et les plastes, qui répondent entièrement aux grains de sécrétion de la cellule animale. Tout ce que nous apprendrons de l'évolution chimique des plastes, peut donc légitimement servir à élucider les points restés obscurs dans l'histoire des grains de sécrétion.

Or, un fait de première importance, relatif à la fonction du chondriome, nous est livré par l'étude morphologique de la feuille : dans des conditions de milieu, matérielles et énergétiques, qui sont exactement déterminées, nous assistons à la formation de l'amidon à l'intérieur de plastes préalablement pourvus de chlorophylle et appelés pour cette raison chloroplastes. Peu importe la série de réactions chimiques, l'essentiel est que l'amidon apparaît uniquement dans les plastes. Les conditions pour que ce phénomène se produisent sont : 1^o que les plastes renferment de la chlorophylle, dont le rôle chimique dans cette opération n'est pas élucidé ; 2^o que l'atmosphère ambiante contienne de l'acide carbonique, la feuille contenant naturellement de l'eau, qui fournit l'hydrogène ; 3^o que la lumière solaire apporte l'énergie nécessaire ; 4^o enfin, qu'il n'y ait dans l'ambiance aucun corps capable de paralyser les agents de la synthèse ; Claude Bernard a montré que le chloroforme, tout en laissant intacte la respiration d'oxygène, inhibe l'absorption d'acide carbonique, sans laquelle l'amidon ne peut pas se produire. Lorsque toutes ces conditions sont remplies, l'amidon se forme dans la feuille, où il peut être décelé par l'iode, et il se dégage de l'oxygène ; mais si une seule condition manque, l'amidon ne se forme pas — si, par exemple, on protège une partie de la feuille contre l'action de la lumière, cette partie reste incolore dans l'épreuve par l'iode.

Ce qui rend ce phénomène particulièrement démonstratif, c'est que la plante ne trouve pas dans ses aliments, comme les animaux, des matériaux nutritifs parvenus déjà à un degré élevé de condensation chimique : si l'on constate chez elle la présence de l'amidon,

c'est qu'elle en a fait elle-même la synthèse. Mais ceci ne signifie naturellement pas que, partout où l'on trouvera de l'amidon chez la plante, on sera autorisé à admettre qu'il s'est formé sur place par synthèse à partir de l'acide carbonique et de l'eau. En effet, aussitôt que cesse l'action de la lumière sur les feuilles, l'amidon commence à disparaître de leurs chloroplastes ; il est solubilisé par un ferment, qui le transforme en un sucre, et sous cette forme il se diffuse dans la plante pour servir d'aliment aux tissus ou pour s'emmagasiner au sein d'organes spéciaux, dans lesquels il repasse à l'état d'amidon. Ces grains d'amidon de réserve, qui sont particulièrement volumineux, forment la fécule que nous extrayons des tubercules.

C'est encore dans les plastes que se fait cette opération par laquelle les sucres repassent à l'état d'amidon. Mais il n'est pas besoin de faire remarquer que l'opération chimique est tout à fait différente de celle par laquelle les grains d'amidon ont apparu primitivement dans les feuilles, bien que la distinction ne paraisse pas toujours être présente à l'esprit des auteurs.

Les plastes ne président pas seulement à la synthèse de l'amidon, mais aussi à sa transformation en sucre et à la reconstitution de l'amidon, à partir du sucre, par une série d'opérations différentes ou inverses, qui peuvent se succéder rapidement ou même se faire simultanément au sein du même organite. On voit également se former en eux divers produits insolubles, graisse, pigments de diverses sortes, qui peuvent apparaître simultanément ou successivement dans un ordre à peu près quelconque, comme l'ont mis en évidence les recherches minutieuses de Guilliermond. Mais de même que la propriété de se diviser appartient à tous les stades intermédiaires entre les plastes et les mitochondries, de même celle d'élaborer dans leur intérieur des produits distincts de leur propre substance se rencontre à tous les degrés de l'évolution de ces organites depuis la mitochondrie la plus typique, jusqu'au plaste le plus caractérisé, ce qui achève de démontrer leur parenté.

La propriété que possède le chondriome d'élaborer dans son sein des produits insolubles est donc tout à fait mise hors de doute ; mais il va sans dire que si, au cours des opérations chimiques effectuées, il se forme conjointement des produits solubles, l'étude mor-

phologique ne nous avertira pas de leur existence, et si une mitochondrie n'élabore que des produits solubles et immédiatement diffusés, nous serons hors d'état de nous apercevoir qu'elle n'est pas au repos. Or rien ne nous permet de supposer que le rôle du chondriome se limite à la synthèse et à l'élaboration de substances insolubles ; il est beaucoup plus vraisemblable que, même lorsque ses éléments ne présentent aucun signe visible d'une élaboration quelconque, ce qui est le cas pour un très grand nombre d'entre eux, ils sont néanmoins le siège d'une activité chimique dont les produits se diffusent au lieu de s'accumuler.

Ceci nous amène à considérer le chondriome, pris dans son ensemble, comme le siège des phénomènes chimiques par lesquels les substances nécessaires à l'organisme sont élaborées, soit par synthèse à partir des éléments minéraux puisés dans la nature, soit par simple transformation à partir des produits organiques fournis par l'alimentation.

Je ne veux pas dire par là que les réactions chimiques se produisent exclusivement dans les mitochondries ; je prétends seulement que les faits morphologiques observés jusqu'ici sont en faveur d'une hypothèse qui consiste à localiser dans ces organites le siège des opérations primordiales, dont toutes les autres découlent. Par exemple la digestion des aliments s'opère hors des tissus, mais la pepsine a été élaborée dans des mitochondries.

Contre l'ensemble de cette hypothèse se dresse immédiatement une objection qui, au premier abord, paraît décisive, mais qui en réalité n'a aucune valeur. Comment se fait-il que la substance des mitochondries qui, dans toutes les cellules, est sensiblement la même, comme les réactions microchimiques le montrent, donne lieu à des combinaisons si variées que toute l'immense quantité des produits nécessaires à la vie puisse en sortir ? N'est-ce pas bien plutôt une fonction simple, mais générale, qui est remplie par cette substance en raison de ses propriétés chimiques, uniformes dans toutes les cellules ? Altmann lui-même, par une singulière contradiction avec l'ensemble de ses vues, semble avoir suivi ce raisonnement, et parmi les diverses dénominations qu'il a données à ses granula, on trouve, non sans étonnement, celle d'*ozonophores*, ins-

pirée par l'hypothèse d'une fonction générale d'oxydation, appartenant à ces organites.

La réponse à cette objection et à cette manière de concevoir la systématisation des phénomènes chimiques de la vie est très simple. Les physiologistes qui se sont engagés dans cette voie n'ont pas tenu compte de la *catalyse*, qui donne une explication de l'activité chimique du chondriome en harmonie à la fois avec les faits morphologiques observés et avec certaines propriétés connues de la matière.

Les mitochondries considérées comme des catalyseurs organisés. — Nous ne savons pas en quoi consiste le mécanisme de la catalyse, ni même s'il est identique dans tous les cas, mais les chimistes savent très bien réaliser les opérations les plus variées à l'aide de catalyseurs, dont les affinités ne suffisent pas à expliquer l'action, en pareille circonstance, et dont la substance ne passe pas dans les produits obtenus, si bien qu'ils persistent longtemps inaltérés au cours de leur travail.

« Si bizarre que le fait puisse paraître, dit J. Duclaux dans l'excellent livre qu'il nous a donné sur la *Chimie de la matière vivante*¹, « il semble que la nature chimique d'un catalyseur soit, somme toute, « un élément de peu d'importance pour le choix des réactions qu'il « détermine. C'est ce que montre, par exemple, la grande diversité « des substances qui catalysent l'eau oxygénée. Mais il y en a bien « d'autres exemples, et l'on a vu (Freundlich) des oxydations catalytiques causées par la présence du charbon, qui est normalement « un corps réducteur, aussi bien que par celle du peroxyde de fer qui « est un corps oxydant, ou de la mousse de platine, qui est tout à « fait neutre. On voit aussi que le nickel réduit² catalyse les réactions les plus diverses : hydrogénations, dédoublements, polymérisations ; ou que la silice, qui décompose l'alcool, peut être remplacée par l'alumine (Sanderens), c'est-à-dire un corps acide par un corps basique, sans que le résultat soit changé. L'état physique « semble être aussi ou plus important que les fonctions chimiques « du catalyseur ; l'un des caractères essentiels de cet état physique

1. 3^e éd., Paris, F. Alcan, éditeur.

2. Le cobalt, le fer et le cuivre possèdent, à des degrés divers, les mêmes propriétés (Sabatier et Sanderens).

« semble être une très grande division de la matière, et cette division
« est aussi bien réalisable dans les tissus vivants que partout ail-
« leurs. »

Cherchons, à l'aide de ces données, l'interprétation des faits morphologiques que nous avons constatés au cours de la synthèse de l'amidon par les chloroplastes de la feuille sous l'action de la lumière.

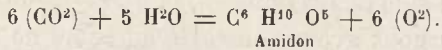
Disons-nous que c'est la substance même du plaste qui fournit, en se détruisant, la matière de l'amidon, et qui se reconstitue ensuite en absorbant, en « assimilant » de l'acide carbonique ? Cette explication serait d'accord avec les idées, assez généralement admises, qui consistent à voir, dans les produits élaborés par la cellule, le résultat de transformations effectuées aux dépens de la substance même du protoplasma, et, dans les phénomènes de la vie, une destruction continuelle de la matière vivante, compensée par une reconstitution ultérieure ou concomitante : assimilation, puis élimination, par sécrétion ou combustion, tel serait le cycle parcouru par la matière dans ce que l'on a appelé le *tourbillon de la vie*. Le Dantec s'est élevé avec beaucoup de raison contre cette manière de concevoir l'activité cellulaire.

Mais qu'avons-nous constaté objectivement ? Nous savions qu'il passait sur les plantes un courant d'acide carbonique et que, pendant l'opération, un volume égal d'oxygène se dégageait ; l'eau ne manquait pas dans le tissu ; une source d'énergie était présente. Dans ces conditions l'amidon a fait brusquement son apparition au sein des plastes — qu'il ait été précédé par une formation d'aldéhyde formique ou de sucre échappant à notre observation, peu importe ; le fait brutal est que, sauf une déformation mécanique, le plaste est resté intact.

Il n'y a pas une grande différence de forme entre les phénomènes auxquels nous venons d'assister et ceux que nous aurions pu observer dans le cas d'une catalyse opérée en faisant passer, par exemple, sur un métal chauffé, un courant gazeux formé d'hydrogène et d'une substance destinée à subir l'hydrogénisation. La chaleur est remplacée par la lumière ; l'hydrogène est emprunté à l'eau ; le rôle du catalyseur métallique est tenu par la substance du plaste qui est colloïdale, et par conséquent poreuse et divisée à l'extrême ; des

deux produits obtenus, l'un, gazeux, s'échappe, l'autre, solide, se dépose là où il s'est formé, c'est-à-dire au sein même du plaste.

Au total, l'opération qui s'est effectuée peut s'écrire ainsi ¹ :



L'acide carbonique contenant un volume d'oxygène égal au sien, le volume de l'oxygène dégagé par la feuille en activité doit être égal à celui de l'acide carbonique qu'elle absorbe — et c'est en effet ce que de Saussure a montré expérimentalement, bien avant que la valeur de cette constatation pût être comprise.

Quant à la substance du catalyseur, c'est-à-dire du plaste, on voit qu'elle n'entre pas en ligne de compte dans les produits obtenus. De fait, le chloroplaste où se fabrique de l'amidon (je parle seulement de ce qui se passe dans la feuille) ne paraît pas s'user et l'opération ne s'arrête que lorsque la lumière cesse. Ceci ne signifie pas, bien entendu, que certains atomes du plaste ne peuvent pas entrer dans des combinaisons temporaires au cours des opérations multiples que nécessite l'élaboration d'une substance aussi complexe que l'amidon; nous n'avons aucun motif pour accepter ou pour repousser cette supposition; mais même si le fait se produisait, il ne constituerait qu'une ressemblance de plus entre les opérations qui se passent dans les chloroplastes et les catalyses que font journellement les chimistes.

Voilà donc, dans la série des transformations que subit l'acide carbonique respiré par les plantes, une première opération dont la catalyse donne, à première vue tout au moins, une explication satisfaisante. L'action même du chloroforme peut être comparée à celle des différents « toxiques » qui, à dose infinitésimale, sont capables d'inhiber certains catalyseurs minéraux.

Dans cette opération le rôle des plastes, qui élaborent l'amidon, peut être comparé à celui des grains de nickel réduit, qui sont les agents de la catalyse dans une foule d'opérations chimiques, et il n'est pas déraisonnable de considérer ces éléments de chondriome comme des catalyseurs infiniment plus perfectionnés que ceux dont nous savons nous servir. Ce seraient des catalyseurs « hétérogènes »,

1. Dans cette formule tous les termes devraient être multipliés par *n*, car en réalité les amidons sont des polymères du corps $\text{C}_6 \text{H}_{10} \text{O}_5$.

suivant la nomenclature adoptée, puisque les mitochondries possèdent un état physique autre que celui des substances dissoutes sur lesquelles elles agissent; les ferments solubles, au contraire, sont des catalyseurs « homogènes ».

Pourtant, lorsque l'on regarde les choses de plus près, une objection nouvelle se présente. Le grain d'amidon ne contient pas *une*, mais *deux* substances chimiquement définies, dont l'une, l'amidon proprement dit, qui forme 90 à 95 pour 100 du produit total, se colore en bleu par l'iode, tandis que l'autre donne à l'empois sa consistance — jusqu'ici nous restons dans le domaine connu de la catalyse, car nous savons que généralement, à côté du produit principal, il se forme des produits accessoires. Mais ces deux substances ne sont pas simplement mélangées; colloïdales toutes les deux, elles sont formées de micelles qui se rangent les unes par rapport aux autres dans un ordre déterminé, si bien que l'ensemble figure un édifice disposé en strates concentriques: la matière du grain d'amidon est *organisée* et l'on peut reconnaître de quelle plante il provient aux détails de son organisation. C'est là que réside la difficulté: jamais, jusqu'à présent, la chimie n'a réussi à faire la synthèse d'un corps organisé.

Cette constatation doit-elle nous obliger à rejeter l'hypothèse formulée plus haut? Je ne le pense pas.

Remarquons que l'organisation du grain d'amidon ne peut être invoquée pour prétendre que ce grain est « vivant », ni même qu'il a « vécu »; elle signifie seulement que les différentes substances colloïdales qui le composent ont été faites micelle à micelle, dans un milieu tel que les affinités physiques propres aux micelles de chaque sorte ont pu librement s'exercer pour déterminer la place occupée par chacune d'elles dans l'ensemble, en tenant compte des interactions de toutes sortes qui se produisent.

Il y a eu, en réalité, deux phénomènes distincts: la synthèse de substances chimiquement définies et l'arrangement physique de leurs molécules, opéré à l'« état naissant ». Si l'arrangement avait donné un cristal, personne n'aurait songé à en tirer argument contre la nature catalytique de la synthèse préalable. Le fait qu'il a produit une matière organisée ne doit pas davantage faire rejeter cette interprétation.

Nous avons vu que la fibrine et les substances intercellulaires s'organisent dans l'ambiance énergétique qui règne dans les tissus ; l'organisation du grain d'amidon, dans l'ambiance énergétique du catalyseur organisé qui lui a donné naissance, est un phénomène entièrement comparable.

D'ailleurs l'organisation n'est pas du tout un caractère constant des produits de la synthèse qui s'opère dans les chloroplastes aux dépens des matériaux apportés par l'atmosphère, puisque l'amidon n'est vraisemblablement pas le premier terme obtenu dans les réactions qui s'établissent, et que, d'autre part, chez certaines plantes, au lieu de l'amidon, substance insoluble et susceptible d'organisation, les corps formés sont des sucres, qui restent dissous, ou de l'huile, qui se dispose en gouttes. Dans ces deux cas aucun argument d'ordre morphologique ne peut donc être invoqué contre le rôle catalyseur du plaste, qui est, en réalité, distinct de celui que ce même plaste joue éventuellement dans l'organisation du produit obtenu par catalyse.

Si maintenant nous nous reportons aux phases de l'évolution des substances ternaires qui viennent après la synthèse initiale, nous trouvons dans la transformation de l'amidon en sucre un phénomène de catalyse indiscutable. Nous pouvons, en effet, opérer *in vitro* cette transformation à l'aide de catalyseurs minéraux ou bien à l'aide de diastases, c'est-à-dire à l'aide de catalyseurs organiques, empruntés aux sécrétions d'êtres vivants. Et en remontant à l'origine de ces diastases, nous sommes ramenés à des faits morphologiques qui se passent encore dans des mitochondries : c'est dans les grains de sécrétion des glandes salivaires que nous voyons apparaître les ferments solubles dont l'action provoque cette transformation au cours de la digestion de l'amidon chez les animaux.

D'autre part, tous les éléments du chondriome forment une catégorie trop naturelle dans l'organisme pour que nous ne soyons pas nécessairement amenés à généraliser les résultats que nous avons obtenus par l'étude des objets favorables, c'est-à-dire des plastes où le produit est accessible à l'étude morphologique. Sous le bénéfice des réserves que comporte nécessairement toute conclusion relative à des matières si complexes et à des ordres de faits encore si obscurs,

nous dirons donc que *le chondriome est un ensemble de systèmes catalyseurs organisés, par l'action desquels se font et se transforment les corps composés dont l'organisme a besoin pour se constituer et pour fonctionner, sans préjudice des autres réactions chimiques, du type ordinaire, qui peuvent s'opérer au sein de la matière vivante, aussi bien que partout ailleurs. Parmi les corps élaborés par catalyse, il faut évidemment placer les ferments solubles, dont la diffusion étend le champ des opérations qui dépendent des mitochondries.*

Plus brièvement, nous dirons que les mitochondries sont des *ferments organisés*, par opposition aux *ferments solubles*, en faisant remarquer que cette expression ne doit pas être confondue avec celle de *ferments figurés* qui était autrefois usitée, et qui, en opposition aussi avec celle de *ferments solubles*, caractérisait les Microorganismes. Nous discuterons plus loin les relations qui existent entre la vie et les propriétés des mitochondries, considérées en tant que ferments organisés.

Certes, la notion de la catalyse, appliquée à l'activité du chondriome, est satisfaisante pour les morphologistes. L'est-elle tout autant pour les chimistes ? Je le croirais volontiers, en me basant sur les expressions qu'ils emploient pour définir la façon dont leurs catalyseurs se comportent : leurs métaphores témoignent du sentiment qu'ils ont d'une grande ressemblance entre la catalyse et les phénomènes de la vie. Sabatier, par exemple, dit de la catalyse par les métaux divisés qu'elle « est comparable dans une certaine mesure à celle des ferments figurés. Comme pour ces derniers, elle com-
« porte trois phases, une période initiale où le catalyseur s'adapte
« à sa fonction, une période de fonctionnement normal et une
« période de déclin aboutissant à la mort du ferment... Quelque
« soin que l'on puisse mettre à écarter tous les poisons nuisibles au
« *métal-ferment*, on constate après un temps plus ou moins long le
« vieillissement du catalyseur. »

Il existe pourtant de grandes différences entre une mitochondrie et l'un quelconque des catalyseurs « hétérogènes » employés en chimie, c'est-à-dire des catalyseurs formés par les particules d'un métal finement divisé. Je laisserai de côté ce qui concerne la croissance et la multiplication de ces catalyseurs, parce que cette question touche de trop près à celle de l'essence de la vie, pour que l'on puisse l'abor-

der isolément ; nous verrons plus loin ce que l'on peut en penser ; je m'occuperai, pour l'instant, seulement des caractères spéciaux qui résultent de l'*organisation* des mitochondries.

L'organisation de la matière, qui repose sur l'état colloïdal, et qui consiste dans le groupement, suivant un ordre déterminé, de micelles d'espèces différentes, ne peut que favoriser la catalyse et lui permettre d'atteindre son plus haut point de perfection. La division est poussée aussi loin que possible grâce à l'état colloïdal, et d'autre part, l'association d'un grand nombre de corps différents, dans des conditions qui permettent le libre jeu de leurs propriétés moléculaires, amène nécessairement une ambiance énergétique très complexe, où les facteurs nécessaires à la catalyse ont plus de chance de se rencontrer que partout ailleurs.

Quelle que soit l'idée que l'on se fasse de son mécanisme exact, la catalyse repose essentiellement sur l'introduction de conditions nouvelles dans un certain milieu où certains corps sont en présence ; ces conditions sont : l'ensemble des propriétés physico-chimiques appartenant aux molécules d'un corps C, qui entrent en interaction avec l'ensemble des propriétés appartenant aux molécules de corps A et B ; l'expérience prouve qu'il existe des systèmes A B C où la complication apportée par C, qui fonctionne comme catalyseur, est capable d'amener entre A et B une réaction chimique qui ne se serait pas produite en l'absence de C, et cela sans que C lui-même soit modifié ; non seulement, en pareil cas, l'« inertie chimique » entre A et B est rompue, mais la place des atomes, dans les composés qui prennent naissance, est déterminée par la résultante des interactions qui se produisent dans l'ensemble, si bien que c'est telle combinaison qui se forme et non telle autre, qui se serait formée entre les mêmes corps dans d'autres circonstances. Or, si le catalyseur, au lieu d'être un corps quelconque, est une particule *organisée*, il est tout à fait vraisemblable que les modifications apportées, par sa présence, aux interactions qui se passent dans le milieu où il est introduit, seront d'autant plus importantes qu'il sera lui-même plus complexe. Dans ces conditions, on peut supposer la possibilité de plusieurs catalyses s'opérant à la fois dans un espace restreint et se prêtant une aide réciproque. De plus, un pareil catalyseur, d'après tout ce que nous savons de la matière organisée dans l'être vivant, serait

d'une sensibilité extrême à toutes les modifications qui pourraient se produire dans l'ambiance où il travaillerait et la forme de son activité varierait à chaque instant, en rapport avec les changements d'états physique qui se produiraient en lui.

Ainsi pourrions-nous comprendre tout à la fois la présence simultanée, assez déconcertante au premier abord, de produits d'élaboration multiples au sein d'une seule et même mitochondrie végétale, et la propriété que possède le chondriome de faire des synthèses à la fois très variées et d'un ordre infiniment supérieur à celles que nous savons réaliser.

Du même coup serait supprimée une difficulté qui fait hésiter les chimistes les plus disposés à reconnaître l'importance des phénomènes catalytiques dans la vie, malgré l'identité qui existe entre l'action des ferments solubles et la catalyse : « Cette identité maintes fois constatée entre les diastases naturelles et les catalyseurs, dit J. Duclaux, peut bien être considérée comme un encouragement à persévérer dans cette voie et à rechercher systématiquement dans les actes vitaux des phénomènes de catalyse. Mais toutes les diastases isolées jusqu'à ce jour (ou peu s'en faut) sont des diastases de décomposition et non de composition, c'est-à-dire juste l'inverse de ce que nous cherchons. En fait on n'a pas encore isolé de diastases naturelles de condensation et nous ne savons produire ces phénomènes de véritable synthèse que par l'emploi de catalyseurs inorganiques, le cas le plus intéressant étant celui des bases minérales qui, ainsi que nous l'avons vu en faisant la théorie de l'assimilation chlorophyllienne, condensent l'aldéhyde formique en donnant directement des sucres. Il ne semble pas douteux qu'il existe dans les feuilles des catalyseurs organiques conduisant au même résultat ; mais ils n'ont pas encore été isolés... »

Ils n'ont pas encore été isolés, et ils ne le seront sans doute jamais, parce que si ces catalyseurs sont, comme je le pense, les chloroplastes eux-mêmes, leurs propriétés sont dues à leur organisation. Rappelons-nous que « l'état physique semble être aussi, ou plus important que les fonctions chimiques du catalyseur ». Or le premier effet des méthodes de l'analyse chimique est de détruire entièrement l'organisation des corps dont elle se propose de séparer les éléments, et par conséquent de bouleverser complètement l'« état physique »

des catalyseurs organisés que ces corps peuvent contenir. Il faudrait donc isoler mécaniquement les chloroplastes et les faire agir *in vitro*... mais dans quel milieu ? Nous avons vu que le fonctionnement du chondriome, et même sa simple conservation, sont sous la dépendance étroite d'interactions nécessaires — avec le noyau, par exemple —, si bien qu'une mitochondrie isolée ne pourrait pas manifester son activité, ni même persister dans sa forme.

Pour ma part, j'estime que la chimie ne progressera dans l'étude des « diastases de composition » que si elle combine ses méthodes avec celles de l'histologie expérimentale, parce que la morphologie peut seule nous renseigner sur certaines propriétés de la matière qui sont « aussi ou plus importantes » que les affinités chimiques proprement dites, pour l'élaboration des substances propres à la Vie.

Ce qui précède ne signifie pas que les mitochondries soient les seuls catalyseurs hétérogènes de l'économie ; il est probable, en effet, que ces organites forment seulement l'une des catégories de cet ordre de catalyseurs. D'ailleurs, le rôle de catalyseur a déjà été attribué au noyau, sans preuves directes, il est vrai, mais avec des raisons sérieuses. Et même toute partie élémentaire du tissu ne peut-elle pas être considérée à un certain point de vue comme un catalyseur positif ou négatif ? A vrai dire l'on ne saurait guère s'imaginer que des substances poreuses, capables de s'imbiber et d'adsorber — elles le sont toutes dans l'organisme — soient absolument sans action sur les phénomènes chimiques qui se passent entre les corps amenés par diffusion dans leurs interstices ; elles doivent les modifier plus ou moins, et par conséquent jouer, d'une façon plus ou moins marquée, le rôle de catalyseurs. On comprend fort bien, en outre, qu'une particule quelconque, une fibre collagène par exemple, ayant adsorbé un ferment soluble, puisse agir à la façon d'un catalyseur hétérogène.

Dire que les mitochondries sont des catalyseurs, ne suffit donc pas à les définir ; il faudrait spécifier à quelle classe de catalyse elles s'emploient ; et cela, nous ne le pouvons pas, car leur activité paraît être extrêmement variée. Pourtant, nous savons que certaines synthèses particulièrement importantes pour la vie se font en elles — celle de l'amidon par exemple qui est le point de départ de toutes

les matières organiques dont la plante a besoin, puisque c'est avec l'amidon qu'elle fait ses graisses et ses albumines : sans les chloroplastes les végétaux ne pourraient donc pas vivre, ni les herbivores, ni les carnivores, qui mangent les herbivores.

Les mitochondries seraient-elles donc préposées aux phénomènes de condensation par lesquels la molécule organique se forme et atteint progressivement le degré de complexité qui lui permet de jouer son rôle dans la vie ? C'est possible. Mais pour l'instant, tout en cherchant à comprendre leurs fonctions, nous ne pouvons encore définir les mitochondries que par leurs caractères morphologiques et évolutifs.

B. — La substance intergranulaire

L'isolement de la cellule. — Les organites que nous venons d'étudier, noyau et mitochondries, nous apparaissent comme les éléments primordiaux de la cellule, parce que nous avons des raisons d'attribuer à leur interaction la synthèse des matériaux dont l'être vivant est construit.

Mais le fonctionnement de ce système n'est possible que dans un milieu constant, et l'expérience montre que ce milieu, s'il doit être aqueux, ne peut pourtant pas être constitué par de l'eau pure. C'est là qu'intervient la substance intergranulaire du protoplasma dont le rôle, même lorsqu'elle est réduite à sa plus simple expression, est d'établir, entre les organites et le milieu extérieur, une barrière *électivement perméable* qui permet l'existence d'un milieu intérieur de composition déterminée, — si bien que deux êtres unicellulaires d'espèces différentes, plongés dans la même goutte d'eau, vivent en réalité dans deux milieux différents, puisque, entre le milieu extérieur et la substance de chaque animalcule, il existe un filtre spécifique qui ne laisse passer dans chaque sens que certains corps, dont le choix varie avec les espèces. Cette action de la substance intergranulaire est fondamentale ; elle résulte de propriétés physiques qui appartiennent à une série de corps organisés, ou même inorganiques, et dont l'ensemble forme la matière d'un chapitre des plus importants de la physique biologique, celui qui a trait à la *perméabilité* et à la *semi-perméabilité*, auxquelles se relie l'*imbibition*.

Théoriquement une membrane circonscrivant un milieu intérieur liquide suffirait à remplir les conditions nécessaires ; en fait, c'est presque toujours un édifice très compliqué qui se forme, dans lequel s'installent bientôt de nouvelles fonctions, lorsque la cellule se perfectionne et que le domaine de ses manifestations vitales s'étend au delà d'une activité purement chimique et morphogène.

Cet édifice est souvent protégé au dehors par une membrane plus ou moins distincte de sa propre substance, mais ce n'est pas nécessairement cette membrane, lorsqu'elle existe, qui est le siège principal de la perméabilité élective. C'est bien plutôt la substance intergranulaire elle-même qui jouit toute entière de cette propriété, comme le montrent les phénomènes de la plasmolyse.

Les physiologistes, en dressant la liste des corps qui peuvent pénétrer dans la cellule, ont constaté que, à part l'eau, les substances solubles dans les lipoides ont seules libre accès dans le protoplasma, les sels étant arrêtés dans un sens comme dans l'autre. A l'égard des sels, le protoplasma (ou la membrane qui le limite) est donc *semi-perméable*, suivant l'expression consacrée ; mais à l'égard des corps solubles dans les lipoides, il est *perméable*. Ceci conduisait naturellement à faire jouer un rôle important aux lipoides dans la perméabilité élective de la cellule, et chacun sait qu'Overton a supposé l'existence d'une membrane lipoïde à la périphérie du protoplasma. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée dans sa forme primitive par les observations morphologiques ; mais les expériences récentes d'un jeune savant belge, enlevé malheureusement à la fleur de l'âge, posent la question sous un jour nouveau, qui permet de comprendre des faits auparavant inexplicables¹ ; en effet, il faut bien qu'à un moment ou à un autre les sels nécessaires à la constitution du protoplasma pénètrent dans la cellule. Voici ces expériences :

Herlant a constaté que les œufs d'oursin, lorsqu'on les place dans de l'eau de mer hypertonique pendant les quinze minutes qui suivent leur fécondation, ne présentent aucune trace de plasmolyse, ce qui signifie qu'ils sont perméables aux sels. Mais ceux que l'on soumet au même traitement, passé ce temps, sont le siège d'une plasmolyse

1. HERLANT. *Le cycle de la vie cellulaire. Recherches physiologiques sur la division de la cellule.* Archives de Biologie, t. XXX, 1920.

de plus en plus marquée, qui atteint son maximum pour les œufs fécondés ou activés depuis quarante à cinquante minutes, ce qui signifie que ces œufs deviennent progressivement imperméables aux sels, c'est-à-dire semi-perméables. Puis la plasmolyse diminue et elle disparaît au moment où l'œuf se divise en formant les deux premiers blastomères, pour reparaitre brusquement et persister jusqu'à la division suivante, où le même phénomène se reproduit. Comme le dit l'auteur, cette expérience prouve que « la membrane plasmique de l'œuf activé d'oursin est, selon le stade de la vie cellulaire, tantôt perméable et tantôt imperméable aux sels... La cellule, pendant la phase perméable, peut absorber les sels du milieu extérieur et éliminer ses déchets. La phase héli-perméable survient ensuite et réalise l'isolement nécessaire à l'élaboration des matériaux absorbés pendant la phase précédente. »

Remarquons déjà comme cette expérience met en belle lumière le jeu des interactions dans la cellule ! Il est bien évident que le changement périodique qui survient dans la perméabilité de la substance intergranulaire résulte des modifications apportées dans cette substance par l'accumulation des produits de l'activité chimique de la cellule, que nous savons être le fait des granulations ; mais, en retour, ce changement périodique survenu dans la substance intergranulaire a pour conséquence l'introduction de corps nouveaux, venus de l'extérieur, et le départ des déchets accumulés, ce qui modifie nécessairement l'activité chimique des granulations. On comprend qu'un cycle puisse s'établir ainsi : un effet A, qui résulte, à un moment donné, de l'activité granulaire, conditionne un effet B, qui modifie la perméabilité intergranulaire ; à son tour l'effet B, en permettant une modification du milieu intérieur, remet les granulations en état de produire un effet A' ; et ainsi de suite. C'est un fonctionnement « automatique », mais qui n'exclut pas une marche évolutive, car l'effet A' n'est jamais identique à l'effet A.

Mais revenons au travail de Herlant. Pour atteindre le mécanisme de ces changements périodiques dans la perméabilité du protoplasma ou de sa membrane limitante, l'auteur a recherché quels rapports existent, dans l'œuf d'oursin, entre la perméabilité aux sels et la perméabilité aux substances solubles à la fois dans l'eau et dans les lipoides, et il a constaté que si la première est intermittente, par

contre la seconde persiste invariable à toutes les périodes : ce dernier fait est conforme à ce que l'on savait déjà. De là Herlant déduit que la théorie du « protoplasma-émulsion » se trouve appuyée par ses constatations ; l'émulsion se présenterait « sous deux formes bien distinctes : une phase lipoiide dispersée dans une phase albuminoïde continue ou, inversement, une phase albuminoïde dispersée dans une phase lipoiide continue ».

Cette hypothèse est, en somme, satisfaisante ; mais il faut bien remarquer que le terme « émulsion », employé par Herlant, ne doit pas prêter à confusion. Les mitochondries, qui contiennent, comme nous le savons, beaucoup de lipoides, et les gouttes de graisse, qui sont incluses dans le protoplasma et lui donnent l'aspect microscopique d'une émulsion, ne doivent pas entrer en ligne de compte : il est bien évident que ces éléments figurés, en raison de leurs dimensions, ne peuvent pas intervenir dans une filtration qui arrête les molécules des sels dissous en laissant passer le solvant aqueux. L'émulsion en question devrait être beaucoup moins grossière. Son existence supposerait naturellement deux conditions, qui sont d'ailleurs parfaitement vraisemblables : la première serait que les lipoides ne siègeraient pas exclusivement dans les organites figurés du protoplasma, comme on a généralement tendance à le croire, mais qu'il en existerait aussi dans la substance intergranulaire proprement dite ; la seconde serait que la phase lipoiide de cette émulsion affecterait un degré de division extrême qui lui permettrait d'échapper à notre vue, car on n'a pas encore décelé par la technique histologique sa présence dans la substance intergranulaire.

Dans la même catégorie que les oscillations découvertes par Herlant dans le protoplasma de l'œuf d'oursin fécondé, il faut placer les faits, également pleins d'intérêt, qui ont été décrits par Leblond¹ quelque temps auparavant.

Les observations de cet auteur ont porté sur des algues d'eau douce et ont abouti à ce résultat que le protoplasma peut osciller entre le sol et le gel ; « en règle générale, la transformation en sol ne se produit qu'au moment où la cellule passe de la période de repos à

1. LEBLOND. *Le passage de l'état de gel à l'état de sol dans le protoplasma vivant*, Société de Biologie, 1919, t. LXXXII. *L'état de sol dans ses rapports avec l'activité fonctionnelle du protoplasma*. Ibid.

« L'une des périodes d'activité fonctionnelle qui caractérisent l'accroissement, la division, la reproduction sexuée ou asexuée. » De plus, l'état de sol s'accompagne d'une *turgescence* particulière, dont l'énergie est suffisamment prononcée, dans beaucoup de cas, pour entraîner une déformation considérable des membranes cellulaires. Ce dernier phénomène est évidemment en rapport avec une variation de la perméabilité de la membrane, parallèle au changement d'état physique qui se produit dans la substance intergranulaire du protoplasma et qui est accessible à l'observation directe.

La turgescence, phénomène extrêmement important, que les botanistes nous ont appris à connaître, résulte de ce que la pression osmotique à l'intérieur du protoplasma est toujours supérieure, dans des limites variables, à celle du milieu extérieur. Sans que nous sachions pourquoi, c'est une des conditions physiques nécessaires à la croissance et, sans doute, à la vie de la cellule : elle tend toujours à se rétablir lorsqu'elle a été diminuée ou détruite par des modifications apportées à la tonicité du milieu extérieur.

De même que la perméabilité élective, à laquelle elle se relie intimement, la turgescence n'est possible que grâce aux propriétés de la substance intergranulaire.

La structure filaire de la substance intergranulaire. — Dans la cellule animale la substance intergranulaire, bien qu'elle semble souvent homogène, contient des formations fibrillaires qui résultent, suivant toute vraisemblance, du développement progressif d'une disposition primitivement trop délicate pour être aperçue. Flemming a fondé sa théorie filaire du protoplasma sur un certain nombre de faits exacts, mêlés à une série d'erreurs manifestes ; il n'en est pas moins vrai que cette théorie rend compte, mieux que toute autre, de la disposition fondamentale qu'affecte la substance intergranulaire dans son ensemble.

C'est la propriété que possèdent certaines substances quaternaires de se coaguler sous la forme de fibrilles, et par conséquent d'être aptes à se grouper en feutrages, qui permet la construction de l'édifice intergranulaire dans la cellule, comme celle de l'édifice intercellulaire dans le tissu, et il y a certainement une analogie profonde entre ces deux appareils, qui, je n'ai pas besoin de le dire, diffèrent

nécessairement beaucoup l'un de l'autre à bien des points de vue ; chacun d'eux, sert d'habitation à une unité morphologique qui, dans la hiérarchie des rouages de l'organisme, lui est supérieure. En un mot, la substance intergranulaire est aux granulations protoplasmiques ce que la substance intercellulaire est aux cellules —, ce qui revient à dire que l'organisme tout entier est construit, dans un ordre de grandeur différent, sur un plan comparable à celui de la cellule.

Je ferai remarquer, de plus, qu'entre les deux systèmes de coagulation de l'organisme, intergranulaire et intercellulaire, il existe quelques rapports de continuité ; ainsi, par exemple, les substances intercellulaires des épithéliums adhèrent au protoplasma, et, dans la fibre musculaire striée, le sarcolemme, qui appartient à l'appareil intercellulaire, adhère aux téléphragmes ou stries Z, qui font partie de l'appareil intergranulaire ; enfin il ne faut pas oublier que, sans l'adhérence intime des myofibrilles à la substance intercellulaire des tendons, aucune motilité ne serait possible chez les Métazoaires.

Lorsque la structure filaire devient évidente dans une cellule, on peut observer qu'elle se décompose en un certain nombre de systèmes, qui sont manifestement distincts par leur configuration et leurs fonctions, mais qui ne constituent peut-être qu'une série de variations d'une forme originelle commune, en rapport avec les progrès de la différenciation cellulaire. Ces systèmes sont : 1^o celui dont le feutrage constitue la masse fondamentale de la substance intergranulaire et auquel est due vraisemblablement la perméabilité élective du protoplasma ; 2^o celui des filaments de l'aster, qui jouent un si grand rôle dans la division cellulaire ; 3^o celui des tonofibrilles, qui représentent dans l'édifice cellulaire l'élément de résistance et qui peuvent être comparées aux pièces du squelette ; 4^o celui des fibrilles contractiles, qui ont la propriété de transformer en travail les forces vives de la cellule ; enfin 5^o celui des neurofibrilles, dont l'activité est pour nous encore mystérieuse. Mais n'oublions pas que, de tous ces systèmes, seul le premier, celui qui assure l'isolement de la cellule vis-à-vis du milieu extérieur, est nécessaire à la vie — encore peut-il se réduire à une membrane circonscrivant un milieu intérieur, qui renferme les organites primordiaux de la cellule. Les autres systèmes apportent des perfectionnements ; ils permettent, par exemple, à la cellule de résister à certaines actions

mécaniques ; mais ils sont surtout des instruments, grâce auxquels la série des manifestations de la vie se trouve singulièrement étendue. C'est aux fibrilles contractiles et aux neurofibrilles que l'organisme doit le perfectionnement de la motilité et le développement des fonctions nerveuses, qui donnent aux animaux les attributs les plus visiblement importants de la vie, prise au sens commun du mot.

Le problème de la neurilité. — Il n'est pas utile de parler longuement des neurofibrilles, dont la forme et la localisation nous sont connues, mais dont nous ignorons encore totalement le mode de fonctionnement. S.-R. Cajal a fait une découverte des plus remarquables le jour où il a observé les changements de forme du réseau neurofibrillaire des cellules de la moelle du lézard, suivant l'état d'activité de l'animal. L'engourdissement provoqué par le froid se traduit par un rassemblement des neurofibrilles, qui s'accolent pour former un petit nombre de grosses travées ; au contraire, lorsque le réchauffement réveille le lézard, ses neurofibrilles s'éparpillent et leur réseau devient à la fois extrêmement riche et extrêmement délicat. Au point de vue de la structure intime des neurofibrilles, la possibilité d'un remaniement de leur réseau montre qu'elles doivent être formées de micelles orientées, capables de se disjoindre et de se rejoindre. Nous avons constaté un fait analogue pour le réseau de fibrine du caillot sanguin, dont les filaments se comportent, à cet égard, d'une façon comparable à celle des neurofibrilles, bien que leurs évolutions soient infiniment plus grossières et plus lentes (Cf. p. 23).

Le nom de *neurobiones*, donné par Cajal aux micelles hypothétiques des neurofibrilles, évoque donc inutilement l'idée de la vie à propos d'un phénomène purement physique, qui est d'un intérêt supérieur, mais sur lequel nous sommes encore incapables d'échafauder une théorie objective de la neurilité.

Tant que nous ne saurons pas ce qu'est l'« excitation », comment elle se propage dans une cellule quelconque, comment elle peut être recueillie et transmise par les neurones, de quelle nature sont les traces qu'elle peut laisser dans le système nerveux, les neurofibrilles ne seront pour nous que des détails histologiques, très importants, il est vrai, parce qu'ils caractérisent le protoplasma nerveux.

Le problème de la contractilité. — Pour les fibrilles contractiles, qui sont d'espèces variées, le problème reste obscur ; néanmoins nous savons comment leur fonction est soumise aux lois qui gouvernent les transformations de l'énergie. Elles utilisent les forces libérées dans la fibre musculaire par les réactions chimiques, qui s'y opèrent, pour produire du travail mécanique, que nous pouvons mesurer et comparer à la dépense qui a été faite¹.

Le raccourcissement du muscle résulte de la mise en œuvre d'une propriété physique qui appartient à un grand nombre de formations fibrillaires de l'organisme, mais qui est destinée à rester latente partout où ne sont pas réalisés certains dispositifs nécessaires à sa manifestation. Cette propriété peut être mise en évidence artificiellement dans la fibre collagène du tendon, qui appartient à la catégorie des substances intercellulaires. On peut faire contracter cette fibre par l'action de la chaleur, des acides et des bases, et sa contraction ressemble tellement à la contraction physiologique du muscle, que l'on est amené à considérer les deux phénomènes comme résultant d'un mécanisme moléculaire semblable. Le moteur est basé sur le même principe ; il y a seulement, en plus, dans le muscle, un dispositif, encore inconnu d'ailleurs, qui permet à l'énergie libérée par les phénomènes chimiques, produits lors de l'excitation de la fibre musculaire, de mettre en action ce moteur ; tandis que la fibre tendineuse reste inerte, à moins que l'on ne lui fournisse artificiellement l'énergie nécessaire à la production du phénomène moléculaire réversible, auquel la contraction est liée. Engelmann a montré, depuis longtemps déjà, que toutes les substances organiques ou inorganiques contractiles sont également anisotropes et que leur anisotropie, qui s'élève dans l'état d'extension, s'abaisse dans celui de contraction². On comprend aisément que la contraction, phénomène orienté, ne puisse s'effectuer que dans une substance dont les molécules sont elles-mêmes orientées, d'où la structure fibrillaire des substances contractiles et leur double réfringence.

1. J. TISSOT. *Les lois du mouvement énergétique dans les muscles en contraction volontaire (contraction statique), établies d'après l'étude des échanges respiratoires.* Arch. de physiol., t. IX, 1897.

2. TH. ENGELMANN. « *Ueber den Ursprung der Muskelkraft* », Leipzig, 1893, « *Zur Theorie der Kontraktibilität : I — Kontraktibilität und Doppelbrechungsvermögen.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1907.

J'ai repris récemment les expériences de Engelmann, qui avaient été faites surtout à l'aide de cordes à violon, et j'ai vérifié l'exactitude de ses assertions. Un objet très commode est le tendon très long et très mince de la queue du rat, que l'on peut observer en le chauffant à l'aide d'un dispositif thermo-électrique, soit dans toute sa longueur, pour mesurer son raccourcissement aux différentes températures, soit en un point seulement, pour constater au microscope son épaissement localisé et l'abaissement corrélatif de son anisotropie. Si l'on fixe préalablement le tendon par le formol, sa transformation en colle par l'effet du chauffage peut être évitée; lors de la première chauffe, le raccourcissement se produit vers 85° et atteint les sept dixièmes de la longueur; le refroidissement amène un allongement d'abord rapide puis de plus en plus lent, qui rend au tendon sa longueur primitive, à un vingtième près; à la deuxième chauffe, le raccourcissement se fait pendant que la température monte de 63° à 75° et s'arrête à un niveau déterminé, chaque fois que l'on maintient la température stationnaire à un degré intermédiaire entre ces deux extrêmes, pour reprendre aussitôt que l'ascension thermique repart; ce raccourcissement commence lentement, puis devient rapide, enfin se ralentit de nouveau et s'arrête à 75°; si l'on chauffe davantage, le tendon ne se raccourcit plus, mais finit par se transformer en colle; refroidi de nouveau, le tendon s'allonge d'abord très vite, puis de plus en plus lentement; il reprend les dimensions qu'il avait avant la deuxième chauffe, sauf un petit raccourcissement de 1 ou 2 p. 100, qui disparaît au bout de plusieurs heures (hystérésis).

Dès lors, si l'on ne dépasse pas la température de 75°, on peut répéter indéfiniment la même expérience sur le même tendon; le phénomène se reproduit à chaque fois dans la même forme. On peut aussi, par l'envoi d'un jet d'eau alternativement chaude et froide, provoquer une série indéfinie de contractions brusques suivies de relâchements.

Engelmann a montré, de plus, que la force développée est au moins égale à celle d'un muscle de même section et que, de même que pour le muscle, l'amplitude de la contraction du tendon croît, dans une certaine limite, avec le poids de la charge soulevée. Il y a donc une analogie indiscutable entre la contraction du tendon et

celle du muscle, — ce qui ne veut pas dire que la myofibrille soit faite de substance collagène, mais seulement que sa contraction résulte d'une propriété semblable à celle que l'on met en évidence par le chauffage dans la fibre tendineuse. D'ailleurs, en chauffant artificiellement un muscle, il se raccourcit dans les mêmes conditions et à la même température que le tendon. Le phénomène résulte vraisemblablement d'une allotropie ou d'une dissociation ; il est bien évident qu'il est provoqué, dans le muscle vivant, par une action autre que le chauffage à une température élevée, qui serait incompatible avec l'intégrité de la fibre musculaire. Cette action qui est vraisemblablement chimique, n'est pas encore élucidée ; mais il m'a semblé intéressant de montrer comment on peut, dès maintenant, entrevoir le mécanisme de la production d'un phénomène *physiologique*, la contraction du muscle, par la coordination de plusieurs phénomènes dont chacun, pris à part, est simplement *physique* ou *chimique*.

Les fibrilles contractiles sont évidemment des organes de la motilité, mais nous ne savons pas si tous les mouvements doivent leur être rapportés. Les courants protoplasmiques chez les végétaux sont vraisemblablement en dehors de leur domaine, mais il est possible que les mouvements amiboïdes résultent de la contraction de fibrilles qui ne se distinguent peut-être pas de celles du feutrage fondamental. En tout cas, ce qui est certain, c'est que les fibrilles des muscles les plus parfaits partent, au cours de l'ontogenèse, de formes qui ne diffèrent pas beaucoup des fibrilles indifférenciées : ainsi l'on a constaté que le cœur bat chez l'embryon avant qu'une structure fibrillaire soit nettement distincte dans ses parois ; à un stade plus avancé, les fibrilles sont lisses et c'est par un progrès ultérieur qu'elles atteignent l'état strié qui les caractérise chez l'adulte.

L'origine de l'appareil intergranulaire. — Mais une question se pose : quels sont exactement, en règle générale, les rapports génétiques de la substance intergranulaire indifférenciée avec les organites fibrillaires qu'elle contient, d'une part, et avec les mitochondries, d'autre part ? Suivant Altmann, comme nous l'avons vu, les organites tels que les myofibrilles dériveraient de granula

et, par conséquent, se rattacheraient au chondriome et non à la substance intergranulaire ; cette opinion a été acceptée par la majorité des histologistes et étendue à d'autres formations. Les partisans de la théorie qui place l'origine de la substance conjonctive dans l'exoplasma des fibroblastes, ont été jusqu'à considérer les fibrilles collagènes comme résultant de la transformation des chondriocotes des cellules conjonctives.

Pour ma part, je puis affirmer que tous les arguments histologiques donnés à l'appui de l'origine mitochondriale des myofibrilles, des neurofibrilles et des fibrilles collagènes sont dépourvus de toute valeur. En ce qui concerne les fibrilles collagènes en particulier, il suffit de lire attentivement le mémoire de Meves pour être fixé à cet égard.

Par contre, Regaud et Favre soutiennent, avec raison peut-être, que les filaments d'Herxheimer dans l'épiderme, c'est-à-dire des formations appartenant à la catégorie des organites de soutien, proviennent de chondriocotes évolués.

Il ne faut donc pas nier d'une façon absolue que les mitochondries ne soient capables, dans certains cas, de se transformer en organites doués de propriétés nouvelles, différentes de celles qui sont dévolues au chondriome, en général ; mais il semble que ce soit là une exception et que la plupart des organites qui ne sont ni des mitochondries en activité, ni des noyaux, apparaissent par épigénèse dans l'édifice intergranulaire, de la même façon que les fibrilles collagènes dans l'édifice intercellulaire. D'une façon générale, on peut dire que là où les conditions nécessaires à la formation d'un organite se trouvent rassemblées, le phénomène se produit, quelle que soit l'origine de la matière employée à cet effet.

Quant à la partie indifférenciée de la substance intergranulaire, elle n'est évidemment que le résultat d'une coagulation qui se forme dans le milieu intérieur de la cellule, aux dépens des substances solubles que les mitochondries y déversent, de même que la substance fondamentale du tissu conjonctif se concrète dans le milieu intérieur de l'organisme, aux dépens des substances solubles élaborées par l'activité des cellules.

Il résulte de ce qui vient d'être dit que l'appareil intergranulaire

de la cellule, tout en étant sous la dépendance des granulations, où s'élabore sa substance et qui sont un facteur primordial de l'ambiance énergétique où il se forme et où il évolue, manifeste néanmoins des propriétés physiques qui lui permettent de jouer, dans la vie de l'individu, un rôle singulièrement plus élevé que celui de l'appareil intercellulaire. Les substances dont ces deux édifices sont faits ne sont pourtant pas très différentes les unes des autres, puisqu'elles ont toutes les deux la propriété commune de s'organiser sous la forme de fibrilles, et puisque, comme je l'ai montré, la substance du protoplasma mort peut être transformée, dans un espace clos, en substance collagène (Cf. p. 48).

Ce qui distingue surtout la substance intergranulaire, c'est sa mobilité plus parfaite, qui va avec une texture plus délicate et une consistance plus faible dans son ensemble. Nous avons longuement étudié la mobilité de l'appareil intercellulaire, qui se produit même dans les pièces les plus rigides, mais nous avons vu que les adaptations qu'elle permet sont toujours lentes, et ont, en apparence, un caractère statique. Au contraire, les interactions qui se produisent au sein de la cellule peuvent provoquer dans l'appareil intergranulaire l'apparition de phénomènes éminemment cinétiques, souvent d'une rapidité extrême.

Les substances intercellulaires donnent à l'être sa solidité, les substances intergranulaires lui procurent, entre autres, sa motilité et sa sensibilité. Ainsi toutes les parties de l'organisme se trouvent appropriées à leur fonction ; il n'y a pas lieu de s'en étonner ni d'imaginer une « *finalité* » illusoire, puisque c'est en fonctionnant que l'être se construit et évolue, par le jeu des propriétés de la matière ; tout naturellement les séries de combinaisons adéquates ont seules été capables de persister et de se développer, parmi les innombrables éventualités qui se sont présentées au cours de la phylogénie.

CHAPITRE IV

CONSIDÉRATIONS SUR LA VIE

Nous avons jusqu'ici étudié les phénomènes morphologiques de la vie dans le tissu, puis dans la cellule, sans nous inquiéter de définir les mots « vie » et « vivant » que nous avons considérés comme des expressions de sens commun.

Mais la précision du langage doit se modeler progressivement sur celle des idées. Or, sans cesser de « s'entendre sur le mot vie »¹, ce qui suffit pour les relations usuelles, les biologistes comprennent ce mot de façons très différentes lorsqu'il s'agit de le faire entrer dans leurs raisonnements scientifiques. Et d'autre part toute recherche, si elle n'est pas stérile, entraîne un changement dans les conceptions de départ ; d'où il résulte que nos propres idées sur la vie ne sont plus exactement les mêmes qu'avant la rencontre des faits nouveaux dont nous avons pris connaissance. Il nous faut donc, pour nous comprendre nous-mêmes et pour nous faire comprendre exactement des autres, dresser un inventaire de ce que, maintenant, le mot « vie » représente dans notre esprit.

Parmi toutes les *propriétés vitales* ou *attributs de la vie*, nous retiendrons seulement ce qui, tout à la fois, est commun à *tous* les êtres vivants et *n'appartient qu'à eux*. Nous discuterons la signification réelle de chacun de ces attributs et les liens qui les rattachent tous entre eux, afin de pouvoir déterminer la limite qu'il convient actuellement d'assigner à notre concept « vie », dans l'ensemble des catégories où nous rangeons nos notions sur le monde extérieur. Nous nous garderons bien de mêler tout d'abord à cette discussion la sexualité, la motilité, la sensibilité, l'irritabilité même, en tant qu'elle se manifeste par des phénomènes de motilité — ce sont

1. Cl. BERNARD, *Leçons sur les phénomènes de la vie*. Paris, 1878.

là autant de complications ou, si l'on veut, de perfectionnements de la vie, dont il sera temps de s'occuper lorsque les questions relatives à la *vie minima* seront résolues. D'aucuns trouveront qu'il reste bien peu de chose, une fois ces éliminations faites; mais ce peu renferme, en réalité, l'« essence de la vie ».

Les propriétés fondamentales des êtres vivants peuvent être résumées de la façon suivante : *ces êtres naissent par division d'êtres similaires, ils croissent par assimilation et évoluent, tout en modifiant le milieu extérieur auquel ils empruntent leurs aliments, enfin ils se reproduisent par division* et complètent ainsi un cycle qui se renouvelle indéfiniment; mais la lignée, de même que l'individu, est susceptible d'évoluer — au fond, c'est la lignée qui est l'être véritable, dont l'individu n'est qu'un fragment ¹.

A l'énumération qui précède, il faut ajouter un certain caractère qui présente un grand intérêt et dont nous comprendrons plus loin la valeur exacte : les êtres vivants jouissent tous, mais à *des degrés variables*, d'une *autonomie* qui résulte de ce qu'ils forment des systèmes plus ou moins *complets, séparés du milieu extérieur par une barrière élective* et capables d'un *fonctionnement en apparence indépendant*, lorsque certaines conditions d'isolement sont remplies.

Les points que nous aurons à discuter dans cet ensemble sont donc relatifs à l'origine, à la croissance, à l'évolution et enfin à l'autonomie, c'est-à-dire à l'individualité, des êtres vivants. Mais dès l'abord il convient d'indiquer que rien de ce que nous savons jusqu'ici ne nous autorise à voir dans la vie autre chose que l'en-

1. On ne peut parler de la vie sans mentionner la mort; mais la mort n'est pas la terminaison nécessaire de la vie. Chacun sait que les êtres unicellulaires, lorsqu'ils sont cultivés dans des conditions favorables, peuvent se multiplier indéfiniment par division (Woodrup, Métalnikoff), sans jamais mourir. La vie de chaque individu commence au moment où la cellule-mère se divise en deux et se termine par une division semblable. A un certain point de vue les cellules sexuelles des Métazoaires se comportent de même, tandis que leur *soma* suit un cycle évolutif qui le conduit inévitablement à la mort. Mais ici, il faut encore remarquer que les cellules du soma, ou au moins certaines d'entre elles, sont susceptibles d'être cultivées hors de l'organisme et que ces cultures peuvent être repiquées indéfiniment, ce qui fait que les cellules des tissus peuvent, *individuellement*, échapper à la mort comme les protozoaires.

De là on peut conclure que la mort résulte d'une désharmonie liée nécessairement, non pas au fonctionnement de la cellule, mais à celui des complexes de cellules.

châinement naturel des phénomènes physiques et chimiques qui se passent dans les êtres vivants.

Cet enchaînement, qui repose sur l'interaction d'une quantité infinie de facteurs, est nécessairement d'une complexité extrême et nous ne pouvons avoir la prétention d'en comprendre actuellement tout le mécanisme. Chemin faisant, nous avons dû laisser bien des problèmes sans solution et mettre bien des hypothèses à la place de démonstrations. Mais il importe de noter que le petit nombre de données positives, que nous avons pu saisir au cours de nos recherches, nous ont familiarisés avec cette idée que l'apparition d'un ordre nouveau de phénomènes, à chaque étape de la construction d'un édifice matériel dans l'être vivant, est la conséquence naturelle des lois qui régissent la matière ; nous ne devons donc pas attribuer les propriétés des ensembles à des forces qui n'auraient pas leur source dans les constituants, même si nous ne sommes pas en état de comprendre la relation entre les phénomènes qui se produisent avant et après l'association des parties élémentaires.

Ainsi par exemple si, dans l'organisme, les micelles libres d'un sol viennent à se lier entre elles, le précipité ainsi formé possède des propriétés nouvelles. Or il peut arriver que l'une de ces propriétés se manifeste par l'apparition des phénomènes de la semi-perméabilité, qui jouent un si grand rôle dans la vie. Disons-nous, parce que nous ne pouvons pas encore bien expliquer ces phénomènes, qu'ils sont dus à une « force vitale » surajoutée, à un moment donné, aux propriétés physiques que possédaient auparavant les micelles ? La question ne se pose pas ici, parce que nous savons reproduire artificiellement des membranes semi-perméables, même à l'aide de sels minéraux. Ce cas est d'ailleurs d'une simplicité extrême à côté de ceux qui se produisent nécessairement au sein d'un édifice matériel aussi prodigieusement complexe que le corps de l'être vivant le plus inférieur, mais il suffit pour nous mettre en garde.

Malgré la conscience que nous avons de toute l'imperfection de notre savoir, nous ne nous laisserons donc pas aller à voir, dans les phénomènes vitaux, l'intervention d'une force distincte des forces physico-chimiques qui régissent la matière, et surtout *nous n'invoquerons pas la « Vie » comme la cause de ce que nous ne pouvons*

pas encore expliquer dans le fonctionnement des êtres vivants, car elle n'est rien autre que ce fonctionnement lui-même.

La vie résultant, pour nous, de l'ensemble des propriétés physico-chimiques qui se manifestent dans les substances de l'organisme lorsqu'elles entrent en interaction avec le milieu extérieur, ne peut être « *inhérente* » à aucune de ces substances prise isolément. *Nous ne désignerons donc comme « vivants » que les ensembles capables de vivre isolément, et non pas les parties détachées quelconques de l'être vivant, qui peuvent être de simples rouages créés de toutes pièces par l'interaction des parties préexistantes, et dont l'activité cesse aussitôt que cette ambiance leur fait défaut. Nous établirons une distinction très nette entre les objets morts, formés de cellules qui ont vécu, comme l'ongle, et les objets non vivants, comme les fibres conjonctives, qui n'ont jamais vécu.*

Les organismes, tout en étant toujours nécessairement complexes, peuvent former un seul système vivant, ou bien être composés d'un grand nombre de systèmes vivants associés, dont les activités se coordonnent. Dans le premier cas nous n'avons à considérer qu'une seule vie ; dans le second la vie globale résulte de l'interaction de vies élémentaires. Nous aurons à discuter la question de savoir si la notion de vie peut s'appliquer aux constituants élémentaires de la cellule, et si, par conséquent, la vie de la cellule est simple ou composée ; mais à partir de la vie de la cellule, il est facile de comprendre ce qu'est la vie du tissu, la vie de l'individu, et même la vie de la colonie, dans les cas où des individus différenciés se groupent en ensembles coordonnés, comme les cellules dans les tissus. A tous ces degrés de la vie nous voyons se former des appareils auxiliaires organisés qui permettent, par exemple, aux cellules de s'associer entre elles, ou bien d'acquérir un mode nouveau d'activité, et qui deviennent ainsi des facteurs de progrès pour l'organisme, sans toutefois être « vivants » par eux-mêmes.

Évidemment la définition d'un mot est toujours une convention et la logique formelle est satisfaite dès que le mot est employé dans le discours suivant la convention préalable qui a été faite. Nous aurions pu, dans une langue moins correcte, mais exprimant ainsi la pensée de beaucoup d'auteurs, donner la définition suivante :

est, ou a été, « vivant » tout ce que l'on rencontre dans un être vivant, parce que toute substance du corps des êtres vivants est, ou a été, comprise dans le système des interactions qui constituent la vie.

Une telle définition n'aurait pas été nécessairement la conséquence de doctrines vitalistes, mais elle se serait parfaitement accordée avec une manière de voir qui mène tout droit au vitalisme le plus pur.

En fait, lorsque nous précisons une définition en nous servant de notions acquises, nous forgeons un outil pour nos recherches ultérieures. L'essentiel est de savoir si cet outil sera bon, médiocre ou mauvais, et c'est l'expérience seule qui permet d'en juger.

Or il résulte, je crois, de l'ensemble des résultats qui ont été exposés dans les deux premiers chapitres de ce livre, que la convention que nous avons faite au sujet du sens précis de l'adjectif « vivant » a été favorable à la découverte de faits nouveaux. — C'est tout ce que l'on pouvait lui demander.

I

LA GENÈSE DE L'ORGANISME
ET LA COHÉSION DE SA SUBSTANCE

Nous savons qu'un être vivant ne naît que d'un être vivant, et qu'une cellule ne se forme que par division d'une cellule. Nous savons aussi qu'à l'intérieur d'une cellule, le noyau, certainement, et les mitochondries, très probablement, sont soumis à la même nécessité. Cette constatation conduit tout naturellement à considérer la vie comme une propriété mystérieuse, qui se transmet de génération en génération, sans pouvoir apparaître au sein d'un édifice matériel qui ne l'aurait pas reçue en héritage.

Mais, à y regarder de plus près, une autre explication se présente. La genèse par filiation ininterrompue ne constitue peut-être pas une catégorie de faits délimitée par des barrières infranchissables. Nous pourrions y voir seulement le résultat de la diminution du nombre des chances qu'ont les combinaisons de se réaliser, à mesure qu'augmente le nombre des conditions nécessaires à leur réalisation.

A ce sujet, je rappellerai que certaines cristallisations, par exemple celle de la glycérine, sont extrêmement difficiles à obtenir si l'on ne peut les amorcer par la présence d'un premier cristal, qui se trouve ainsi être une condition presque nécessaire, fortuitement remplacée à l'origine par un concours exceptionnel de circonstances ignorées. Or l'arrangement des molécules au cours de la cristallisation est un phénomène relativement simple, comparé à la construction de l'édifice moléculaire qui s'effectue lorsque la matière de l'être vivant le plus inférieur s'organise. Si certains corps ont de la peine à cristalliser, pour des raisons que nous ignorons, quelles difficultés l'organisation d'un simple élément de cellule ne doit-elle pas rencontrer ? Et encore nous avons vu qu'un organite cellulaire n'est pas un être complet, ce qui laisse supposer qu'au moment où la vie s'est amorcée, il a dû falloir que, « par hasard », plusieurs organites distincts se formassent assez près l'un de l'autre pour qu'une interaction pût s'établir entre eux ; bien mieux, il a dû falloir que, d'une façon ou d'une autre, cette interaction fût protégée dès ses débuts contre les perturbations étrangères, sans quoi elle ne se serait pas perpétuée¹. Un tel accident ne peut être qu'infiniment rare, si même il est encore possible actuellement².

Supposons que, parmi les innombrables expériences naturelles qui se font chaque jour à la surface du globe, dans des milieux

1. Depuis que ces lignes ont été écrites, il a paru un travail fort intéressant de JOSÉ R. CARRICIDO, intitulé : *Phylogénie chimique de la molécule albumineuse*, reproduit dans la Revue scientifique (11 décembre 1920). L'auteur tente de reconstituer d'une façon concrète la progression des synthèses naturelles qui ont permis aux êtres vivants d'apparaître spontanément dans les milieux appropriés. De son côté CIAMICIAN a fait observer que cette théorie manque d'une base solide, en raison du peu de résistance des composés du carbone aux agents atmosphériques ; pourtant un tel mode d'apparition de la vie ne serait pas absolument impossible, en supposant que des moyens de protection se sont formés avant les espèces chimiques nécessaires à la vie, par exemple des membranes de précipitation analogues à celles de Traube.

Ces idées s'accordent, d'une façon générale, avec celles qui sont exposées dans ce chapitre.

2. Sans invoquer les changements qui ont dû se produire, au cours du vieillissement de la terre, dans les conditions nécessaires à l'apparition d'êtres nouveaux, on doit remarquer que des circonstances d'un ordre tout à fait secondaire seraient parfaitement capables d'empêcher actuellement cette apparition — par exemple la dissémination extrême des Microbes, partout à l'affût des moindres traces de matières organiques, aussi bien de celles qui proviennent d'êtres déjà existants, que de celles qui pourraient se faire par synthèse dans la Nature, sous l'influence de catalyseurs métalliques, et qui pourraient préparer la genèse d'êtres nouveaux.

propres à la vie d'organismes nouveaux, et qui consistent dans des rencontres fortuites de particules matérielles, il s'ébauche une seule fois chaque année un assemblage qui, avec un peu de chance et peut-être beaucoup de temps, finira par devenir un être vivant, — cela suffira largement pour expliquer le peuplement de la terre, mais combien de probabilités y a-t-il que nous puissions jamais assister à ce phénomène, tant que nous ignorerons complètement les circonstances dans lesquelles il se produit, et par conséquent tant que nous serons incapables de provoquer à volonté la réunion de ces circonstances ? Remarquons en passant que ces circonstances, si toutefois elles se réalisent, sont nécessairement très différentes de celles qui se rencontrent dans nos bouillons de culture, où jamais rien de pareil n'a été observé.

La complexité de tout ce qui touche à la vie suffirait donc amplement à donner la raison pour laquelle l'être vivant et ses parties constitutives essentielles pourraient se trouver à la limite extrême de la série des probabilités de réalisation. La nécessité de la filiation, qui nous apparaît comme un attribut mystérieux de la vie, n'est en réalité qu'une donnée de l'observation, établie avec une certitude absolue, il est vrai, pour ce qui concerne les animaux supérieurs. Mais qui oserait affirmer qu'il ne se produit pas encore parfois dans la nature quelques ébauches qui, après une lente évolution, finissent par aboutir à la formation d'un être vivant de la catégorie la plus inférieure ?

Un autre argument contre le caractère absolu de la nécessité d'une filiation peut être cherché dans l'intérieur de la cellule elle-même, où il existe des faits intermédiaires entre l'apparition par épigénèse et la naissance par division. Je ne rappellerai pas la légère incertitude qui existe pour les mitochondries, en raison des difficultés de l'observation, mais il est reconnu actuellement que si la *sphère* et ses *centrioles* — dont on connaît la liaison avec l'édifice filaire de l'aster et les évolutions concertées avec celles du noyau au cours de la caryocinèse — naissent habituellement par division, par contre tout cet appareil peut apparaître par épigénèse dans le protoplasmâ, au cours de circonstances que l'on provoque à volonté. Ces centrioles nouveaux peuvent devenir l'ori-

gine de lignées nouvelles, perpétuées ultérieurement par division.

D'autre part, nous savons que, dans les tissus, les éléments morphologiques de la substance intercellulaire apparaissent toujours par épigenèse au sein d'un « blastème » qui n'est autre que le milieu intérieur de l'organisme. Les conditions nécessaires et suffisantes à leur apparition sont toujours régulièrement réalisées, à point nommé, par l'interaction des parties déjà constituées au cours de l'ontogenèse. De plus, il faut remarquer que certains aspects font penser à la possibilité pour les fibrilles conjonctives, une fois apparues par épigenèse, de se multiplier par clivage longitudinal ; et ce mode de prolifération semble encore plus probable pour les fibrilles musculaires.

Les fibrilles conjonctives, il est vrai, ne peuvent prétendre à la qualité d'organites vivants ; mais elles sont formées de matière organisée et il est bien certain que nous ne saurons jamais en provoquer l'apparition dans des milieux artificiels : les conditions dans lesquelles les micelles qui les forment peuvent s'assembler, bien que couramment réalisées dans l'organisme vivant, sont déjà beaucoup trop complexes pour que nous puissions espérer en faire jamais la synthèse.

Il semble donc y avoir une gradation, dans l'organisme, entre les éléments figurés qui naissent obligatoirement par *filiation*, *organites permanents*, et ceux qui apparaissent toujours *de novo*, sans toutefois être nécessairement privés de la faculté de se multiplier ensuite par filiation. Les premiers sont les organites constitutifs les plus nobles des unités vivantes, ceux dont, pour bien des raisons, nous avons lieu de penser que l'organisation est d'un ordre supérieur ; les derniers appartiennent à des formations auxiliaires, déjà éloignées de la source de l'activité vitale et qui possèdent une organisation beaucoup moins complexe.

Toutes ces considérations s'opposent, me semble-t-il, à ce que nous attachions une trop grande importance au mystère qui entoure encore la genèse des êtres vivants, et surtout à ce que nous en tirions argument en faveur d'interprétations vitalistes.

La matière s'est donc rassemblée, sans que nous sachions comment, et l'unité vivante s'est formée. Ce qui est certain, c'est que

ses éléments constitutifs restent *cohérents*, malgré toutes les évolutions qui peuvent se passer dans son sein, et que sa forme est définie ; par conséquent l'on peut affirmer que les micelles dont l'édifice est construit se sont disposées dans un certain état d'équilibre et que leurs affinités, soit physiques soit chimiques, s'accordent pour former un système parfaitement ordonné. Les circonstances qui ont amené la formation de cet édifice n'ont donc nullement fait violence aux propriétés naturelles de la matière.

Bien mieux, si quelque accident entraîne mécaniquement un désordre qui ne soit pas trop étendu, tout se répare instantanément, aussitôt que l'agent vulnérant a cessé d'agir ; nous en verrons un exemple frappant quand nous étudierons les phénomènes qui se passent au cours de la dégénération wallérienne dans la gaine de myéline, substance hautement organisée (Cf. p. 272). Dans le même ordre d'idées, Le Dantec a observé un fait bien remarquable concernant les Gromies, qui, ainsi qu'on le sait, sont des Infusoires Rhizopodes à prolongements protoplasmiques très longs et anastomosés en réseaux :

« Séparons d'un trait de scalpel une petite partie du réseau pseudopodique de l'animal ;..... la partie séparée de lui est restée étalée là où elle a été coupée..... Eh bien ! que le hasard ou l'expérimentation amène au contact de la masse étalée un ou deux pseudopodes en voie d'extension de l'animal dont elle a été détachée, il y a soudure immédiate et la masse, séparée tout à l'heure, fait de nouveau partie du tout sarcodique auquel elle appartenait primitivement ¹. »

Ces faits montrent que, dans le protoplasma vivant, chaque micelle est attirée et maintenue à la place qu'elle doit occuper ; cette place est déterminée continuellement par l'ensemble des interactions qui s'exercent dans la cellule, et s'il survient accidentellement une déchirure ou même une fragmentation, la réunion se fait aussitôt les parties rapprochées, tant est grande l'affinité physique que les micelles du système possèdent les unes à l'égard des autres.

Mais si, par le fait d'un traumatisme, le désordre a été poussé au point que l'organisation soit bouleversée, il est irréparable ; le

1. LE DANTEC. *La matière vivante*, 2^e édition, pp. 71, 72.

système des interactions est rompu et tout l'équilibre est détruit : comme tous les édifices, celui des unités vivantes doit donc être construit pièce à pièce, dans un ordre défini, et c'est là ce qui s'opposera toujours à ce qu'un chimiste, si habile soit-il, puisse faire la synthèse de la « matière vivante », par un procédé autre que celui par lequel cette matière s'est rassemblée dans la nature, même s'il parvenait à reproduire tous les composés dont cette matière est faite. On ne saurait en conclure à l'existence d'une force particulière dans les êtres vivants, bien au contraire ; il suffit sans doute, pour qu'ils se construisent, que leurs éléments se rencontrent dans des conditions déterminées, de même qu'il suffit, pour que certaines affinités chimiques se manifestent, de présenter les corps l'un à l'autre dans un certain milieu et sous une certaine forme.

Il faut bien admettre que toutes les conditions nécessaires se sont trouvées remplies au moment où la vie s'est amorcée. Elles se maintiennent ou, tout au moins, il se constitue des conditions équivalentes dans le milieu intérieur des unités vivantes une fois formées. Ces unités possèdent en effet la propriété permanente de croître en assimilant les matériaux qui leur sont fournis par le milieu où elles vivent, c'est-à-dire de réaliser continuellement l'élaboration et la coaptation de leurs micelles — qui n'avaient été qu'un accident à l'origine, si toutefois les suppositions que nous avons faites à cet égard sont justifiées (Cf. p. 146).

II

LA CROISSANCE PAR ASSIMILATION ET LA SÉCRÉTION

Nous atteignons ici l'attribut fondamental, le véritable criterium de la vie. La question des origines restera sans doute longtemps obscure. Mais quand nous observons un être appartenant à la catégorie la plus inférieure, nous n'avons pas besoin de l'avoir vu naître pour affirmer qu'il est vivant. Son passé, nous l'ignorons. Il aurait apparu par « génération spontanée » quelques instants auparavant et il serait ainsi le premier de sa lignée, que nous serions parfaitement incapables de le deviner. Ce n'est donc pas sur son origine que nous

nous basons pour juger de sa qualité d'être vivant, ni sur sa motilité, puisqu'il peut être immobile, ni sur sa forme, qui peut être quelconque, ni sur les détails de son organisation, que nous pouvons ne pas distinguer. Nous pouvons même ne pas le voir s'il est trop petit. Nous affirmons néanmoins que c'est un être vivant dès que, par un moyen quelconque, nous pouvons mettre en évidence chez lui la croissance par assimilation et la sécrétion, c'est-à-dire, en premier lieu, la faculté d'attirer, d'élaborer et de s'incorporer une substance tout à la fois identique à la sienne propre et différente des aliments qu'il a puisés dans le milieu extérieur, et en second lieu, celle de modifier le milieu extérieur, non pas seulement par la soustraction des matériaux qu'il emploie à se construire, mais aussi par l'addition de substances excrémentielles qu'il rejette au dehors — attraction et répulsion, toute la vie est contenue dans ces deux termes.

« Cette multiplication spontanée de la matière vivante est un « phénomène très complexe », dit J. Duclaux (*loc. cit.*) ; pour l'expliquer « nous n'avons le choix qu'entre deux hypothèses : ou bien « chaque substance se reproduit d'elle-même, à partir de l'aliment ; « ou bien chaque substance est le produit de l'action des autres sur « les aliments. Dans les deux cas nous sommes ramenés à des réactions « telles que l'une au moins des substances qui y prennent part « ne se détruit pas, contrairement à ce qui se passe dans le cas des « réactions ordinaires, telles que les doubles décompositions. Il doit « donc exister des substances qui ne se détruisent pas en agissant. « Il en existe en effet un grand nombre, que l'on a retirées des cellules vivantes et auxquelles on a donné le nom général de *dias-* « *tases.* »

Le problème ne pouvait être posé d'une façon plus claire et nous voilà ramenés à la catalyse, dont l'importance dans les phénomènes de la vie a été discutée au chapitre précédent.

En fait, dans la croissance par assimilation, il s'agit d'un cas particulier de la catalyse, celui auquel Ostwald a donné le nom d'« autocatalyse ». On sait qu'il existe des « réactions dans lesquelles il se « produit des matières dont la présence intervient pour accélérer « ces mêmes réactions. C'est ce qui a lieu dans la combinaison de

« l'hydrogène et de l'oxygène rigoureusement secs ; elle n'a pas encore lieu à 1.000 degrés ; mais si elle est commencée, elle donne lieu à une formation de vapeur d'eau, dont la présence favorise beaucoup la réaction et la rend excessivement rapide et explosive. » (Sabatier, *loc. cit.*) La vapeur d'eau est donc un catalyseur qui, dans certaines conditions, peut croître par assimilation aux dépens de corps différents de sa propre substance.

Nous ne dirons pas pour cela que la vapeur d'eau est « vivante » lorsqu'elle se trouve dans un milieu formé d'oxygène et d'hydrogène à la température de 1.000 degrés — ce serait vraiment une vie trop rudimentaire et trop facile à amorcer ; d'ailleurs il manquerait ici cet attribut essentiel qui consiste dans la propriété, que possède tout être vivant, de modifier le milieu autour de lui, en y déversant certaines substances qu'il élabore pendant sa construction ou son fonctionnement.

Mais si un catalyseur pouvait, dans un milieu approprié, se multiplier spontanément et si nous ne connaissions pas d'autre moyen de l'obtenir que de le cultiver dans ce milieu, après l'avoir trouvé par hasard dans la nature, pourrions-nous lui refuser la qualité d'« être vivant », même s'il était réduit à l'état de molécules ou de micelles séparées ? Le cas mérite d'être discuté.

Supposons une molécule qui serait composée de deux groupements atomiques A et B, qui n'aurait jamais pu être obtenue par synthèse artificielle et qui serait capable de donner lieu à une catalyse par laquelle se formeraient, aux dépens des corps présents dans le milieu, deux produits A et x ; A pourrait s'accrocher à AB pour former A^2B et x serait mis en liberté. Le nouveau corps A^2B se trouverait capable de provoquer une nouvelle catalyse, donnant B et y ; B pourrait s'accrocher à A^2B qui deviendrait A^2B^2 ou bien, par suite d'un scindement, 2 (AB) et y serait mis en liberté. Si un corps composé possédant de telles propriétés pouvait exister, nous serions tentés de le déclarer « vivant » : il croîtrait par assimilation et se multiplierait en présentant un cycle évolutif ; enfin il modifierait le milieu, auquel il emprunterait des « aliments » et dans lequel il déverserait des « produits de sécrétion » x et y . Que lui manquerait-il donc pour « vivre » ? — Nous le verrons bientôt.

L'existence d'un pareil corps n'est peut-être pas impossible, ainsi

que je montrerai plus loin, en étudiant les conséquences des récentes découvertes de d'Hérelle et de Bordet ; nous comprendrons alors, mieux que nous ne pourrions le faire en ce moment, pourquoi un corps présentant ces propriétés ne saurait toutefois, pris isolément, être considéré comme « vivant ». Mais si, au lieu d'un catalyseur unique et relativement simple, on suppose un groupement de systèmes catalyseurs complexes et de pièces accessoires, il pourrait se produire une succession de phénomènes que l'on aurait le droit d'identifier aux manifestations de la vie.

Un des systèmes catalyseurs — admettons que ce soit une mitochondrie — pourrait par exemple donner, outre un produit de sécrétion, quelques-uns des corps qui entrent dans sa composition et trouver les autres dans les produits des autres catalyseurs — supposons que parmi ces derniers il y ait un noyau — ajoutons encore une enceinte à perméabilité élective, qui permette la constance d'un milieu intérieur favorable à toutes ces réactions : la cellule ainsi construite pourrait « assimiler », tout en « fonctionnant », en fournissant des produits destinés à être brûlés ou bien à être utilisés d'une façon quelconque.

On peut encore supposer qu'il n'y a pas d'autocatalyse à proprement parler et que « chaque substance est le produit de l'action des autres sur les aliments. »

De toute façon ces phénomènes rentreraient parfaitement bien dans le cadre de l'« *assimilation fonctionnelle* » de Le Dantec, c'est-à-dire qu'ils seraient en harmonie avec la seule conception physiologique qui permette d'expliquer les effets de l'habitude, de l'usage et du défaut d'usage, sur lesquels repose la doctrine de Lamarck.

Remarquons aussi que, dans cette manière de voir, l'assimilation ne peut se faire qu'au sein d'un système possédant un certain degré de complexité, au-dessous duquel la vie devient impossible. Nous aurons bientôt à rechercher comment on pourrait arriver à préciser la limite inférieure de cette complexité.

L'hypothèse que je viens de développer est, je crois, satisfaisante au point de vue chimique comme au point de vue physiologique. Elle cadre également bien avec les données morphologiques.

Il ne s'agit pas, bien entendu, d'expliquer tous les phénomènes

de la croissance et de la reproduction ; nous n'en sommes pas encore là. Si la division des mitochondries qui croissent s'explique par des raisons d'équilibre entre les micelles et obéit aux lois de la tension superficielle, par contre, la multiplication des noyaux, des cellules et des individus repose sur des mécanismes que nous n'entrevoions pas encore. Mais le point de départ de tous ces phénomènes compliqués est l'*assimilation*, et si nous parvenions à établir le principe général qui la gouverne, un pas serait fait dans la direction des progrès futurs. Nous ne pouvons rien espérer de plus pour l'instant.

III

L'ÉVOLUTION, LA DIFFÉRENCIATION ET LA RÉGULATION DE L'ORGANISME

L'observation des êtres vivants montre chez eux un grand nombre de phénomènes cycliques : nous avons vu comment ils peuvent s'expliquer par l'incorporation de substances élaborées, qui entraîne une modification progressive dans la composition de la cellule, et par conséquent dans ses propriétés. A un moment donné, il apparaît des phénomènes qui permettent l'élimination de certaines de ces substances et, par conséquent, ramènent le protoplasma à un état voisin de son état primitif ; en même temps, l'apport de matériaux nouveaux se trouve rendu possible. Puis le cycle recommence (Cf. p. 130).

On aperçoit aisément comment ces phénomènes cycliques mènent à l'évolution progressive et à la différenciation. Au fur et à mesure que les catalyseurs travaillent, leur composition se modifie, une modification en entraîne une autre, et en fin de compte il se produit une évolution suivant une formule déterminée, différente pour chaque espèce d'êtres vivants, qui résulte tout à la fois de la composition spécifique du protoplasma à l'origine et des conditions de milieu dans lesquelles il se trouve — ces conditions, il est bon de le rappeler, sont stabilisées dans une large mesure par la perméabilité élective du protoplasma, mais leur diversité dans la nature ne peut évidemment pas être sans effet sur l'évolution de l'individu et aussi sur celle de la lignée.

Comment les dispositions originelles se trouvent maintenues dans les cellules germinales, chez les métazoaires, ou bien peuvent réapparaître dans une cellule quelconque, de telle façon que l'évolution reparte sensiblement du même point chez tous les individus successifs d'une même lignée — avec, toutefois, une petite variation —, c'est là une question qui ne peut qu'être posée actuellement et à laquelle les solutions théoriques que l'on a voulu donner n'apportent aucune explication utile.

Mais il n'est pas douteux pour nous que l'évolution de chaque individu, pris en particulier, ne soit déterminée par les propriétés, c'est-à-dire par la composition matérielle du germe tout entier. Nous n'irons point chercher le point de départ de chaque « caractère » de l'adulte dans une particule spécifique du noyau des cellules sexuelles, suivant la théorie célèbre de Weismann ; ce serait contraire à tout ce que nous avons cru comprendre de la vie. La prédestination du germe est purement potentielle ; elle repose uniquement sur ce fait qu'à tel moment l'enchaînement des phénomènes évolutifs, qui est déterminé par l'interaction de toutes les particules en présence, entraîne nécessairement l'apparition de tel phénomène, par lequel l'incorporation d'une substance chimique nouvelle se trouve réalisée ; ce phénomène, tout en amenant un changement dans la composition de l'être, en prépare un autre, également nécessaire ; et ainsi de suite. L'être se développe donc par une série d'acquisitions, c'est-à-dire par *épigenèse*.

A ce sujet je rappellerai la constatation que nous avons faite, en étudiant le métamorphisme de la fibrine dans la formation de la substance conjonctive : même lorsqu'il semble y avoir une simple évolution de la forme dans un élément figuré, cette évolution apparente cache une épigenèse, qui peut être mise en évidence si l'on y regarde de plus près.

L'évolution de la cellule. — Si nous examinons d'abord ce qui se passe dans la cellule, nous voyons qu'au cours de son évolution elle se *différencie*, c'est-à-dire qu'il se surajoute à ses constituants fondamentaux des organites particuliers à chaque espèce de cellules, par exemple des fibrilles contractiles dans les éléments musculaires. Grâce à ces organites, le champ de l'activité

vitale de la cellule peut s'étendre. Ce sont des instruments qui apparaissent *de novo* dans sa substance intergranulaire, de la même façon que les éléments figurés des substances intercellulaires apparaissent dans le milieu intérieur de l'organisme. De tels instruments mettent la cellule en mesure de manifester une activité physique très différente de l'activité purement édifiatrice qu'elle possédait à l'origine. Il est bien évident que cette activité physique, qui se traduit par une dépense d'énergie, est conditionnée par l'activité chimique de la cellule ; cette dernière, dès que la cellule est différenciée, se trouve donc en partie utilisée pour les besoins de la fonction spécifique qui s'établit. En termes téléologiques, nous dirions qu'au début la cellule avait travaillé pour se construire et se différencier ; à mesure que sa différenciation progresse, une partie de plus en plus importante de son travail est consacrée à sa fonction spécifique.

Les fonctions « chimiques », de l'organisme telles que celles des glandes, quelles qu'elles soient, dérivent directement de l'activité chimique primitive de la cellule. Dès l'origine, il se forme, au cours des réactions, en plus des substances destinées à être « assimilées », d'autres substances qui sont rejetées : ce sont les produits de sécrétion, qui ne se distinguent guère des produits d'excrétion. La fonction sécrétoire représente un simple perfectionnement de l'activité chimique primitive.

Les facteurs généraux de la régulation. — Ici intervient un phénomène extrêmement intéressant, que nous avons déjà rencontré dans la construction de l'édifice intercellulaire ; c'est l'arrêt qui se produit à un moment donné dans la croissance de chaque partie lorsqu'elle est parvenue au degré qu'elle ne doit pas dépasser. Ce phénomène est général ; qu'il s'agisse d'un individu, d'un membre, d'un tissu, d'une cellule ou des organites d'une cellule, le développement cesse lorsque la forme définitive est atteinte, comme si la matière devait s'assembler sur un « moule intérieur » imaginaire, dont elle ne pourrait ensuite s'écarter (Buffon). Sans qu'il nous soit encore possible de comprendre en détail le mécanisme de cette *régulation*, les phénomènes que nous avons longuement étudiés au chapitre II nous ont montré qu'elle résulte de l'interaction des parties en présence.

Les facteurs de cette régulation sont infiniment complexes, car la polarisation, la symétrie et la forme de l'être vivant résultent de l'ensemble des actions dont la vie est faite — et nous sommes loin de les connaître toutes. Sans parler des phénomènes liés à la diffusion pure et simple des substances solubles, qui se fait de proche en proche, à partir des points de production, ou qui emprunte la voie de la circulation sanguine, il est évident que la capillarité, l'osmose, la tension superficielle, auxquelles se mêlent des phénomènes électriques variés, jouent un rôle considérable dans la morphogenèse, à chaque stade de l'évolution de l'être vivant.

Des recherches récentes permettent aussi de mettre en cause les radiations, corpusculaires ou vibratoires. Il existe dans l'organisme un corps radio-actif, le potassium, qui est indispensable à la vie. Est-ce par ses radiations qu'il agit ? Au point de vue physiologique, Zwaardemaker a démontré que c'est à elles qu'il doit son influence sur la contraction du cœur, puisqu'il peut être remplacé par une dose convenable de radiations obtenues d'une façon quelconque, par exemple à l'aide de l'émanation du radium ¹.

Mais d'autres radiations sont absorbées ou émises dans l'organisme et l'on est amené à les compter parmi les facteurs de la régulation. Suivant W. C. Lewis ², « le rayonnement, c'est-à-dire l'énergie « du type radiant, est la source dernière de toute énergie rendant « possible la réactivité chimique ». En partant des effets observés de la température sur la vitesse de réaction dans les combinaisons d'une substance donnée, « on peut calculer la longueur d'onde du « rayonnement que la substance est capable d'absorber, et qui la met « en état de manifester de la réactivité chimique ». Or les chiffres trouvés ainsi « sont en bonne concordance avec les positions connues des bandes d'absorption possédées par ce corps ».

J. Perrin a émis récemment une opinion analogue, qu'il exprime dans ces termes : « Une quantité définie d'une certaine lumière est

1. ZWAARDEMAKER. *Radio-antagonisme et balancement des ions*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 1919.

ZWAARDEMAKER ET FEENSTRA. *Substitution du potassium par l'émanation de radium dans le liquide de S. Ringer*, id., t. LXXXIV, 1921.

Ces deux notes résument une série de travaux entrepris depuis 1916.

2. W.-C. LEWIS. *Radiation, the fundamental factor in all chemical changes*. Scientia, 1919.

« émise chaque fois qu'un lien se noue entre deux atomes et ... la « même quantité de la même lumière doit être absorbée pour dénouer « ce même lien. » Toute réaction chimique aurait donc une « répercussion extérieure » spécifique ¹.

Ces notions nouvelles laissent entrevoir la possibilité d'une liaison entre les innombrables foyers de réaction chimique de l'organisme, par des voies toutes différentes de celles de la diffusion des substances solubles produites par ces réactions; peut-être même, ce facteur joue-t-il un rôle capital dans l'édification et le fonctionnement des êtres vivants.

La régulation morphologique se relie naturellement à celle de l'activité chimique. Au début de la vie d'une cellule, la croissance rapide montre que l'assimilation est active, et que, par conséquent, les catalyseurs fonctionnent en produisant abondamment les produits destinés à être incorporés, soit dans leur propre substance, soit dans la substance intergranulaire. Ultérieurement, pendant la période de différenciation, les produits destinés à former de nouveaux organites dans la substance intergranulaire sont élaborés jusqu'à un certain moment, à partir duquel l'assimilation proprement dite de la cellule se ralentit au point de compenser tout juste les destructions qui peuvent se produire dans les différentes parties de l'édifice, au cours de son fonctionnement, destructions qui ne sont pas forcément très considérables. Une cellule nerveuse, par exemple, ne varie plus depuis son développement complet jusqu'à son atrophie sénile. Par contre, au fur et à mesure que la croissance se ralentit, l'activité chimique évolue vers une prédominance des substances qui sont destinées à fournir l'énergie aux organites de mouvement ou de celles qui constituent la sécrétion spécifique de la cellule glandulaire.

Les modes suivant lesquels se font les opérations chimiques de la cellule varient donc au gré des circonstances, sans que la spécificité de l'être soit détruite, comme le montrent d'ailleurs si bien les phénomènes observés chez les Microbes, dont la prolifération et l'activité sécrétoire ne sont nullement parallèles.

1. J. PERRIN. *Atomes et lumière*. Revue de Paris, 1920.

Ces constatations, qui nous mettent en présence de l'une des propriétés les plus importantes et les moins expliquées, pour l'instant, de l'organisme vivant, ne sont pas en contradiction avec le rôle que nous avons attribué à la catalyse dans les opérations chimiques de la cellule : nous savons en effet que les produits de la catalyse peuvent varier, même lorsque l'état physique seul des catalyseurs vient à changer, si peu que ce soit.

L'évolution des systèmes anatomiques et leurs adaptations réciproques, au cours de l'ontogenèse. — Nous concevons, sans pouvoir encore démêler les détails du mécanisme réel de la vie, que les interactions innombrables des éléments de l'organisme vivant doivent aboutir à une résultante qui règle à chaque instant la forme et l'activité des parties du corps, toutes solidaires entre elles chez les Métazoaires. Mais il y a une hiérarchie dans l'organisation, et c'est une série de résultantes partielles, d'une importance croissante, qui se composent pour donner la résultante générale.

Chacune de ces résultantes partielles traduit l'autonomie relative d'un tissu, d'un organe ou d'un système anatomo-physiologique, en un mot de parties qui sont distinctes anatomiquement et physiologiquement dans l'organisme. Ainsi par exemple le système vasculaire naît de parties de l'œuf qui ne sont pas destinées à former l'embryon ; il envahit celui-ci et constitue dès lors un individu dans l'individu. Aucun vaisseau, ni chez l'embryon, ni ultérieurement chez l'adulte, ne se forme autrement que par la prolifération de cellules qui appartiennent à ce système, et qui restent en continuité avec leurs congénères. Le système vasculaire, qui demeure cohérent, a ses lois propres ; lorsqu'il entre en interaction avec les différents tissus de l'économie, une adaptation réciproque se produit et s'accuse par des phénomènes morphologiques ; mais ce n'est pas telle cellule vasculaire qui forme une association avec telle cellule de tissu ; les relations s'établissent entre le *vaisseau*, groupement individualisé, et le *tissu*, pris dans son ensemble.

Les unités élémentaires de ces systèmes, qui évoluent dans le milieu intérieur de l'individu, sont bien soumises chacune en particulier aux conditions communes qui règnent dans ce milieu, et qui sont d'ailleurs le fait de leur interaction ; par là même elles sont, dès

l'origine, solidaires les unes des autres. Mais indépendamment de cette solidarité originelle de leurs éléments, les groupements auxquels je viens de faire allusion acquièrent entre eux, après que leur activité spécifique s'est développée, des relations fonctionnelles d'une tout autre nature et d'une signification entièrement différente : après une période d'indépendance, au moins relative, il se produit une convergence remarquable des systèmes anatomiques, qui s'adaptent les uns aux autres, *comme s'ils avaient été faits les uns pour les autres*.

P. Wintrebert a eu le mérite d'attirer l'attention sur les fonctions embryonnaires « autonomes », qui peuvent ne jouer qu'un rôle épisodique dans le développement, en accomplissant une tâche limitée — par exemple, la sécrétion qui digère les enveloppes de l'œuf au moment de l'éclosion des poissons — ou bien au contraire qui, grâce aux associations définitives dans lesquelles elles entrent, évoluent et deviennent les attributs les plus importants de la vie individuelle chez l'adulte ¹.

Dans cette dernière catégorie, l'éminent biologiste a étudié, chez les embryons des Sélaciens, les événements qui se passent lorsque le système nerveux et le système musculaire entrent en relations l'un avec l'autre.

Ces deux systèmes naissent de feuillettes différents et n'ont, à l'origine, aucun rapport entre eux, si ce n'est par le milieu intérieur. A un moment où rien n'apparaît encore de la fonction future du système nerveux, le système musculaire est déjà doué de mouvements. Il forme deux bandes allongées de chaque côté de l'axe du corps ; chacune de ces bandes musculaires se comporte comme une unité physiologique, bien qu'elle soit anatomiquement formée par la juxtaposition d'une série de myotomes ; elles se contractent suivant un rythme régulier, mais comme la rapidité de celui-ci n'est pas exactement la même à droite et à gauche, il en résulte que les mouvements du corps, dus à ces contractions, paraissent irréguliers — c'est là ce qui a empêché les premiers observateurs de com-

1. P. WINTREBERT. *Le déterminisme de l'éclosion chez le Cyprin doré (Carassius auratus L.)*. Comptes-rendus de la Soc. de Biol., t. LXXIII, 1912. *La contraction rythmée aneurale chez les embryons : I. Observation de Scylliorhinus canicula L. Gill*. Thèse de doctorat ès-sciences de la Faculté de Paris, parue dans : Arch. de Zool. expérim. et gén., t. LX, fasc. IV, 1920.

prendre les caractéristiques de l'activité musculaire primitive. Wintrebert a su découvrir le rythme des contractions sous l'irrégularité apparente des mouvements, et il a pu montrer que ce rythme caractérise le fonctionnement du système musculaire à la période où la conjonction du nerf et du muscle n'est pas encore accomplie et où, par conséquent, le mouvement est « aneural ».

Mais dès que la liaison vient à s'effectuer, le mouvement cadencé primitif, d'allure automatique, est inhibé par l'action du système nerveux et cède la place au mouvement « volontaire », dont la production n'est soumise à aucun rythme. Le muscle cesse de se contracter spontanément en l'absence de toute excitation, comme il le faisait auparavant ; désormais son activité est régie uniquement par les stimulations venues du nerf, en rapport avec les phénomènes qui se passent dans le système nerveux central.

La preuve que les choses se passent bien ainsi, a été donnée d'une façon bien ingénieuse par Wintrebert ; en supprimant l'action nerveuse, soit par la destruction de la moelle, soit par l'action des stupéfiants, il a vu réapparaître le mouvement rythmé primitif pendant la période qui suit immédiatement la conjonction neuro-musculaire, — bientôt après, le muscle perd définitivement la faculté de fonctionner isolément.

L'établissement d'une interaction entre le système nerveux et le système musculaire amène, en effet, des modifications considérables dans chacun d'eux. Le muscle, né et développé indépendamment du nerf, est destiné à disparaître si, à un moment donné, la conjonction avec le nerf ne se produit pas — de même que l'ovule, parvenu à maturité, meurt rapidement si l'action du spermatozoïde, ou une action équivalente, ne vient pas lui fournir ce qui lui manque pour continuer son évolution — et il se passe un phénomène identique dans les parties du système nerveux qui sont destinées à entrer en connexion avec le muscle : elles se détruisent si le muscle vient à manquer.

Il se forme donc, au cours de l'ontogenèse, des ébauches qui ne s'achèvent que si les circonstances ultérieures le permettent et, parmi ces circonstances, la plus importante est l'établissement successif de certaines interactions nouvelles entre ces ébauches et d'autres ébauches, qui primitivement étaient indépendantes. C'est

seulement grâce à l'introduction de ces facteurs d'équilibre nouveaux que l'accord peut se maintenir entre toutes les parties de l'édifice en voie de construction et que ce dernier peut atteindre le degré de complexité harmonieuse qui caractérise l'organisation des Métazoaires.

L'illusion finaliste. — On comprend que de pareilles concordances soient invoquées en faveur du finalisme. Mais de ce que certaines possibilités matérielles se trouvent réalisées, on ne doit pas, si l'on veut rester sur le terrain scientifique, tirer la conclusion que ces possibilités ont été établies *en vue* de leur réalisation. De ce que le chlore et le sodium se trouvent avoir de l'affinité l'un pour l'autre, on ne doit pas déduire que cette affinité leur a été donnée pour que l'eau de mer pût être salée.

Sur la quantité incommensurable des édifices matériels complexes que l'on pourrait imaginer *a priori*, nous constatons qu'un nombre de formes relativement très petit existe dans la nature, car ce sont toujours les mêmes dispositions essentielles que nous voyons se répéter chez les êtres vivants. « En créant les animaux, l'Être « suprême, a dit Buffon ¹, n'a voulu employer qu'une idée, et la varier « en même temps de toutes les manières possibles, afin que l'homme « pût admirer également et la magnificence de l'exécution et la simplicité du dessein. » Cela signifie sans doute que ces dispositions seules remplissent, d'une façon générale, les conditions innombrables qui permettent la vie ; mais autour de chaque type principal se groupent une quantité d'espèces secondaires, où les détails du type sont reproduits avec une infinité de variantes. Il semble donc que tout ce qui était possible, comme forme et comme variante, s'est effectivement construit ; et en y réfléchissant, on est conduit à penser que les expériences naturelles qui se font constamment, du fait de l'agitation incessante des atomes, doivent *forcément* amener la construction de *tous* les édifices viables, même les plus compliqués — quelle que soit la multiplicité des coïncidences nécessaires à leur apparition — pour la seule raison que ces édifices sont *matériellement réalisables*, les propriétés physico-chimiques de la matière étant

1. Cité d'après Cuénot.

données. Deux circonstances ont permis à la terre d'acquérir sa Flore et sa Faune ; d'abord chaque essai réussi n'est pas resté à l'état de fait isolé, mais a donné naissance à une ramification de lignées persistantes ; ensuite, chaque branche de lignée étant capable d'évolution, toutes les variations compatibles avec la structure primordiale du germe et avec les conditions ambiantes, où les individus successifs ont vécu, se sont nécessairement réalisées au cours des temps.

D'ailleurs chacun sait que l'harmonie qui règne dans l'économie des organismes vivants est loin d'être parfaite ; toutes les possibilités de développement qui existaient dans l'œuf ne persistent pas ; celles qui menaient à des impasses se trouvent supprimées à un moment donné, car bien des pièces s'ébauchent chez l'embryon sans pouvoir s'achever. Chez l'adulte, nous ne voyons réalisés que les systèmes qui ont pu s'accorder entre eux — tout le reste a disparu plus ou moins complètement. Et encore, dans ces systèmes, toutes les propriétés de la matière n'ont pas été utilisées : celles qui, sans être destructives, n'ont pas trouvé d'emploi, comme par exemple la contractibilité des fibres tendineuses (Cf. p. 136), restent à l'état latent et défient toutes les tentatives d'explication téléologique.

IV

L'AUTONOMIE DE L'UNITÉ VIVANTE ET LA LIMITE INFÉRIEURE DE LA VIE

Une Plante verte peut vivre sans l'assistance d'aucun être vivant. Les substances minérales qu'elle trouve dans le sol et l'acide carbonique de l'air sont les seuls aliments qui lui soient indispensables, — ce qui ne veut pas dire qu'elle ne puisse pas bénéficier d'un appoint d'aliments déjà élaborés, ni d'une association plus étroite avec d'autres êtres vivants, association qui devient même nécessaire dans des cas exceptionnels.

Parmi les Microbes, les diverses *Bactéries nitrogènes* sont seules capables de vivre dans un milieu contenant exclusivement des sels minéraux, pourvu qu'il y ait de l'ammoniaque, que la Nature

inorganique fournit. Les autres Microbes ne peuvent pas fabriquer eux-mêmes toutes les substances organiques nécessaires à leur existence; certaines leur sont préparées par d'autres êtres.

Quant aux Animaux, ils doivent tous tirer leur alimentation directement ou indirectement du règne végétal, sans les produits duquel ils ne sauraient vivre. Mais c'est seulement par la nécessité de trouver des aliments préalablement élaborés qu'ils dépendent d'autres espèces animales ou végétales.

En effet, chez les êtres vivants, le système de l'organisation peut être considéré comme *complet* et apte à fonctionner sans intervention étrangère, dès que les besoins alimentaires sont satisfaits.

Ce qui caractérise un pareil système, c'est qu'il contient les parties nécessaires et suffisantes pour que les phénomènes physiques et chimiques dont il est le siège s'enchaînent en une série ordonnée, suivant un mode continu et durable. Parmi ces parties, il ne faut pas oublier la barrière par laquelle l'être vivant est électivement isolé du milieu extérieur : elle permet la formation du milieu intérieur, où sont retenues les substances nécessaires au fonctionnement de tous les rouages, même lorsque ces substances sont diffusibles.

C'est cette barrière qui donne à l'être vivant son *autonomie*. Un corps inanimé, même doué de propriétés physiques et chimiques très complexes, tel qu'un catalyseur organique, est dépourvu de toute « liberté » ; il peut bien produire une série ordonnée de réactions, mais pour cela, il doit se trouver dans un milieu strictement déterminé, car il est entièrement soumis aux conditions ambiantes. L'être vivant, au contraire, est affranchi, dans une mesure variable, de la tyrannie de ces conditions, parce qu'il fonctionne, en réalité, dans son milieu intérieur qui est stabilisé. Chez les Animaux Unicellulaires, la perméabilité élective du protoplasma suffit à produire ce résultat.

La cellule des Métazoaires est encore un système relativement complet, car son activité peut persister hors de l'individu auquel elle appartient. Elle possède une certaine *autonomie* qui lui permet de maintenir la spécificité qu'elle a acquise au cours de l'ontogenèse, même lorsque des conditions nouvelles l'obligent à modifier sa forme ; elle est encore *vivante*, au sens précis que nous avons

reconnu à cet adjectif, bien qu'elle soit incapable de vivre libre dans la Nature, faute de protection suffisante et d'aliments appropriés.

Mais les éléments figurés qui entrent dans la constitution de la cellule ne peuvent plus vivre isolément : la cellule est donc l'*unité vivante élémentaire*. Ses organites essentiels ne sont que des *fractions d'unité*, et non des unités vivantes entières. Comme le dit excellemment Cuénot¹, « il n'y a rien de vivant dans une cellule, sauf l'ensemble ».

La différence est grande, entre un être qui meurt parce qu'un aliment lui manque et un protoplasma qui ne peut pas vivre parce qu'une interaction nécessaire lui fait défaut, celle, par exemple, qui existe normalement entre lui et le noyau. Pourrait-on remplacer le noyau par l'apport de substances identiques à celles qu'il fournit au protoplasma, c'est-à-dire, en somme, par un aliment ? Rien n'est moins certain. Il est beaucoup plus probable que, dans l'interaction du noyau et du protoplasma, le noyau ne pourrait être suppléé que par un autre noyau — encore faudrait-il qu'il provint d'un animal de même espèce.

Existe-t-il néanmoins des êtres, construits sur un type autre que celui dont nous nous sommes occupés jusqu'ici, qui échappent à la nécessité de l'interaction d'organites différenciés, et qui, par conséquent, tout en étant beaucoup plus simples que la cellule, puissent répondre encore à la définition de l'unité vivante ? Nous nous sommes déjà posé cette question à deux reprises, mais d'une façon purement théorique. Des découvertes récentes, encore soumises à la discussion, permettent peut-être de l'envisager sous un point de vue plus objectif et plus large. Voici les faits.

Le problème du « bactériophage ». — D'Hérelle, faisant ainsi une belle découverte, a montré que le filtrat de matières fécales, empruntées à un dysentérique convalescent, possède la propriété de clarifier une culture de bacilles de la dysenterie, en détruisant par « lyse » les microbes qu'elle contient. Ce phénomène résulterait de l'action d'un « microbe bactériophage² ». Et, en effet, si l'on se sert

1. CUÉNOT. *La genèse des espèces animales*, 2^e éd., Paris, F. Alcan, 1921.

2. D'HÉRELLE. *Sur un microbe invisible antagoniste du bacille dysentérique*. C.-R. Acad. des Sc., t. 169, 1917, et une série de notes dans les comptes-rendus de la Soc. de Biol. à partir de 1918.

de milieux de culture solides, on voit l'action lytique se manifester par l'apparition de taches claires dans le voile opalin formé par la culture en surface. Ces taches sont arrondies et elles s'élargissent progressivement comme le font les colonies microbiennes ordinaires. Par des dilutions successives du liquide qui contient le microbe bactériophage, d'Hérelle a montré que le nombre des taches claires décroît proportionnellement, de telle sorte qu'il est vraisemblable que *chaque tache claire répond*, comme une colonie microbienne ordinaire, *au développement d'un seul germe ensemencé*.

Ce microbe présumé présenterait des caractères tout à fait exceptionnels. Il serait le plus petit de tous les microbes filtrants connus, puisqu'il passe « à travers une membrane de collodion d'une dureté telle qu'elle soit à la limite du passage d'une molécule « d'albumine de sérum ». Il est plus résistant à la chaleur et aux antiseptiques que le bacille de la dysenterie. Enfin il ne se développe que dans les cultures de bacilles vivants, où l'on peut le repiquer en série indéfiniment, tandis qu'ensemencé dans une culture stérilisée par la chaleur, ou simplement dans un tube de bouillon, il est incapable de se multiplier. Ce serait donc un *parasite strict du bacille*.

Cependant des doutes se sont élevés sur la nature véritable du « bactériophage de d'Hérelle » ; est-ce, ou non, un microorganisme vivant ?

Bordet et Ciuca ¹ ont amené la discussion sur un terrain très intéressant ; ils ont découvert que l'on peut obtenir, à l'aide d'un microbe appartenant à l'espèce *Bacterium coli*, inoculé dans le péritoine d'un cobaye, un effet lytique portant sur ce microbe. Dans ce cas, tout s'est passé dans une cavité close, et non pas dans l'intestin, comme dans les observations de d'Hérelle ; il ne peut donc s'agir d'un microbe venu du dehors. Le « principe » bactériolytique ainsi obtenu est identique au bactériophage de d'Hérelle, car il dissout également les bacilles dysentériques de Shiga et quelques autres espèces microbiennes, mais, tout en étant capable de dissoudre complètement le *Bacterium coli*, il peut aussi le gonfler seulement et le rendre gélatineux sans le tuer. Or les bactéries ainsi modifiées se multi-

1. BORDET ET CIUCA. *Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible*. C.-R. Soc. de Biol., t. LXXXIII, 1920. *Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible*, id., t. LXXXIV, 1921.

plient sous la même forme, qui est devenue *héréditaire*, et constituent une *race nouvelle*, distincte de la race originelle par l'aspect de ses colonies.

Ainsi donc, non seulement ce « principe » nouveau se conserve dans les bactéries sur lesquelles il s'est fixé, mais *il doit s'accroître en même temps que ces bactéries se multiplient*, sans quoi son action s'affaiblirait — ce qu'elle ne fait pas. Et de plus, il diffuse hors des corps microbiens, puisque « chose remarquable, quel que soit le « nombre de repiquages, cette culture garde définitivement le pouvoir, lorsqu'on en transporte la moindre trace dans un tube de « bouillon, de conférer à celui-ci la propriété lytique pour les microbes « nouveaux qu'on y introduit. Ceux-ci sont tués pour la plupart, « mais quelques-uns résistent et peuvent ainsi, reportés sur gélose, « être eux-mêmes le point de départ d'une nouvelle série de cultures « du microbe modifié, lequel, tout en se reproduisant, régénère de la « sorte indéfiniment la qualité lytique. » L'activité de ces microbes lysogènes est énorme ; il suffit d'en introduire une quinzaine dans une culture contenant 30 milliards de *Bacterium coli* normal pour que la lyse se produise.

C'est là un ensemble de faits prodigieusement intéressant. Bordet en conclut que le phénomène de d'Hérelle résulte « d'une défense « de l'organisme et notamment d'une activité particulière des exsudats leucocytaires, ayant pour effet de déterminer chez le microbe « une viciation nutritive héréditaire consistant dans la production, « par celui-ci, d'une sorte de ferment lytique, capable d'ailleurs « de se diffuser dans le liquide ambiant, et, en conséquence, d'impressionner de la même façon des microbes normaux de même « espèce ».

En me servant de termes semblables à ceux que j'ai employés jusqu'ici, je dirais : dans le milieu conditionné par l'interaction des leucocytes et des microbes, il s'est formé un corps qui se comporte comme un ferment autocatalytique, lorsqu'il s'introduit dans l'ambiance qui règne au sein de l'organisme des microbes vivants. Il est alors *capable de s'accroître et, en même temps, de sécréter une substance lysante*, qui modifie les microbes dans lesquels il fonctionne — hors de cette ambiance, il reste inerte sans se détruire.

Ce corps est formé de particules dont les dimensions, d'après

d'Hérelle, sont voisines de celles de la molécule d'albumine de sérum. A ce point de vue, sa morphologie ne diffère donc pas de celle d'un ferment soluble. Est-il « *vivant* » ?

Nous avons été amenés déjà (voir p. 156) à discuter théoriquement la possibilité de l'existence de pareilles substances auto-catalytiques, *capables d'assimiler et de sécréter lorsqu'elles se trouvent dans une ambiance favorable*, et à nous demander si, au cas où elles seraient réalisées, elles devraient être considérées comme « *vivantes* ». Voyons quelles lumières les faits observés par d'Hérelle et par Bordet et Ciuca peuvent apporter dans cette question.

Tout d'abord si, ce qui est infiniment probable, il ne s'est pas glissé de causes matérielles d'erreur dans les expériences de Bordet et Ciuca, ce microbe supposé apparaîtrait *de novo* dans des circonstances complexes déterminées. Ce ne serait pas, à mon sens, une preuve par l'absurde contre sa qualité d'être vivant.

Que se passe-t-il en réalité ? Isolé, le corps est inerte. Introduit dans un système matériel complexe, où il se produit des interactions multiples, il devient capable de manifester ses propriétés physiques et chimiques.

Nous connaissons des ferments organisés, les organites de la cellule, qui sont dans le même cas ; eux aussi sont auto-catalytiques. Nous leur avons pourtant refusé la qualité d'être vivants parce que la « *vie* », ordre de faits nouveau, n'évolue que lorsqu'ils sont assemblés. Les aptitudes de chacun à jouer un rôle dans la vie de la cellule restent latentes tant qu'il n'est pas dans un milieu approprié, et ce milieu ne peut résulter que des interactions qui s'établissent entre eux tous. En eux-mêmes, ils ne sont donc que des parties d'unités vivantes, des rouages de la vie, mais non des unités entières. Ce sont des systèmes incomplets, incapables de fonctionner seuls et ils ne possèdent à aucun degré cette autonomie qui est un des caractères propres à tous les êtres vivants. Ils ne sont pas vivants, pris isolément, c'est leur assemblage seul qui est vivant.

La vie, de plus, — et cette notion me semble résulter de tout ce qui précède — n'apparaît que dans des édifices matériels *cohérents*, où toute la collection des particules distinctes qui sont nécessaires se trouve retenue et se range suivant un ordre défini. La vie ne peut donc pas résider dans un corps, même d'une grande complexité

chimique, qui serait entièrement à l'état de solution et qui, au point de vue où nous nous plaçons serait *amorphe*, c'est-à-dire ne serait formé que de molécules ou de micelles sans liens de cohésion entre elles.

Les limites de la vie étant ainsi précisées, il est évident, si l'on s'en tient à ce que nous savons actuellement, qu'elles passent au-dessus du bactériophage, *juste au-dessus*, et c'est là ce qui donne à cette question toute son importance. L'existence d'un ferment qui serait capable de produire une variation héréditairement transmissible serait un fait capital, parce qu'une telle substance constituerait, en quelque sorte, un intermédiaire entre le domaine de la vie et celui de la nature inanimée ; aussi l'intérêt qui s'attache à la découverte de d'Hérelle ne fera-t-il que s'élever, si la suite des investigations démontre définitivement que le bactériophage n'est pas autre chose qu'un ferment.

Amorcée accidentellement, grâce à un concours exceptionnel de circonstances, la synthèse du ferment supposé se poursuivrait ensuite dans des conditions moins complexes et, par suite, plus faciles à réaliser : c'est bien là ce que nous avons été amenés à supposer pour les constituants de la cellule. Qu'une association harmonieuse vienne à se produire entre différents corps de ce genre, ils pourront former un édifice à l'intérieur duquel les conditions, encore complexes, qui sont nécessaires à leur fonctionnement individuel, pourront se trouver réalisées régulièrement par la collaboration de chacun d'eux dans un fonctionnement global. Aucune partie d'un tel édifice ne sera vivante en soi, mais l'ensemble constituera une unité pourvue d'une individualité et d'une autonomie, capable dès lors de croître et de se perpétuer dans les milieux habituels de la Nature, à la seule condition qu'elle y trouve des aliments : en un mot, ce sera une unité *vivante*.

Dans la race microbienne nouvelle observée par Bordet, l'association est loin d'être harmonieuse ; l'équilibre est précaire, et l'unité vivante qui vient d'être créée — ou plutôt remaniée — est malade. Mais ce n'est qu'un cas particulier, et nous retiendrons seulement les suggestions les plus générales qui se dégagent de ces faits.

D'ailleurs la discussion est loin d'être close ; dans les deux camps

qui se sont formés, les adversaires luttent d'ingéniosité et continuent à découvrir des faits nouveaux ; l'aspect de la question peut se transformer entièrement d'un jour à l'autre, aussi les déductions qui précèdent ne peuvent-elles être que provisoires.

V

LA DÉFINITION DE LA VIE

Claude Bernard a dit de la vie « qu'il est illusoire et chimérique, « contraire à l'esprit même de la science d'en chercher une définition absolue ». Cette affirmation éloquente restera sans doute toujours conforme à notre infirmité devant les problèmes d'un ordre supérieur, mais il est utile de résumer l'ensemble des notions acquises, des hypothèses qui s'y rattachent et des tendances qui en résultent, sous la forme d'une définition descriptive de l'être vivant, ce qui nous permettra de tracer provisoirement les limites du territoire, impraticable pour nous, où la définition absolue de la vie se dérobe à notre entendement.

Tout ce que nous savons, nous conduit à penser que la vie repose uniquement sur les propriétés matérielles de certains corps, parmi lesquels le carbone tient une place prépondérante. L'azote, l'oxygène et l'hydrogène s'y joignent pour constituer la base de la matière vivante. Mais d'autres corps sont également nécessaires, tels le soufre, le phosphore, et un certain nombre de métaux, qui peuvent être en quantité très faible dans l'organisme, et pourtant jouent un rôle indispensable, soit comme constituants des électrolytes, soit comme catalyseurs. Tous ces corps se montrent capables, à l'exclusion des autres, de s'organiser, c'est-à-dire de se réunir entre eux pour former des édifices ordonnés dans l'espace, de telle façon que certaines séries de phénomènes s'y déroulent dans le temps, et entraînent l'évolution du système suivant un certain cycle. Les atomes qui entrent dans la construction des êtres vivants viennent du milieu ambiant et y retournent ; leurs propriétés individuelles ne se modifient pas pendant qu'ils font partie momentanément d'un système organisé et rien ne nous autorise à admettre que le fonctionnement de ce système nécessite l'interven-

tion d'un « principe » autre que ceux qui apparaissent nécessairement du fait de la complexité chimique et physique.

La caractéristique des systèmes matériels vivants n'est donc pas seulement dans la qualité des espèces atomiques utilisées — puisque ces mêmes espèces appartiennent tout aussi bien aux minéraux — mais bien plutôt dans le mode de groupement de ces éléments. Ce n'est pas non plus la nature de l'énergie distribuée dans ces systèmes qui définit la vie, c'est le mode suivant lequel cette distribution s'y opère. En un mot, un être vivant représente un « mécanisme », dont le fonctionnement résulte de son arrangement, et celui-ci se réalise par une série de liaisons coordonnées entre des atomes adéquats, d'où résultent la cohérence, les propriétés et l'individualité du système ainsi formé. Ce mécanisme appartient d'ailleurs à un type entièrement différent de tous ceux que nous savons construire : il met en œuvre simultanément tous les modes de l'énergie et, point essentiel, *son édification est comprise dans son fonctionnement.*

A un certain point de vue, et en faisant abstraction de son caractère cinétique et évolutif, l'organisation des êtres vivants pourrait être comparée à la structure stéréochimique des molécules complexes. De même que certains groupes atomiques possèdent un ensemble caractéristique de propriétés chimiques, physiques et physiologiques, qui tiennent au rangement, infiniment plus qu'à la nature propre de leurs constituants, et qui apparaissent comme des qualités nouvelles au moment même où ces constituants s'unissent, de même, le mode de rangement des éléments matériels dans les édifices vivants entraîne une série de propriétés qui n'appartiennent qu'à eux. Dans un cas comme dans l'autre, ce que nous savons des relations qui existent entre la structure et les propriétés, nous le devons à l'empirisme pur et simple. Le chimiste, instruit par l'expérience, prévoit les propriétés d'un composé nouveau d'après sa formule et sait si ce composé pourra être employé comme colorant, comme anesthésique ou comme développeur photographique ; il sait même dans quel sens varieront ses propriétés, selon les modifications qui pourront être apportées à sa constitution ; mais il est incapable de déduire *rationnellement* les propriétés de la formule stéréochimique (Cf. E. Meyerson, *loc. cit.*, I, p. 314).

La complexité est infiniment plus grande, et d'un autre type, dans les édifices vivants, où l'arrangement repose sur toutes les propriétés de la matière, que dans les molécules, où interviennent seulement les affinités chimiques des atomes. Nous avons vu que la vie n'évolue que dans des groupements matériels *composés* : ce n'est ni un atome, ni une molécule, ni une micelle, ni même un système homogène de micelles qui peuvent *vivre*, pris isolément ; il faut arriver à un ordre de composition qui n'est certainement pas inférieur au cinquième, à partir des constituants de l'atome, pour qu'un édifice matériel puisse acquérir cette instabilité spéciale, cette aptitude à croître et à évoluer, qui permettent de le considérer comme « vivant » ; et au-dessus de l'édifice vivant le plus simple, tout juste suffisant pour la *vie minima*, la hiérarchie des groupements se poursuit, avec l'adjonction de systèmes accessoires, d'où résulte progressivement toute la complexité anatomique et fonctionnelle que l'économie acquiert chez les êtres supérieurs.

On conçoit que l'ensemble des propriétés nouvelles qui appartiennent aux organismes vivants, et qui apparaissent du fait d'une pareille superposition de systèmes coordonnés, soit suffisamment vaste pour que les lois qui le régissent, sans être opposées aux autres lois de la matière, puissent former un code à part, ayant sa physiologie propre, accompagné d'un cortège de données irrationnelles particulières à la vie — en cela, la Biologie ne se distingue pas des autres branches de la Physique. Mais un point doit être précisé.

Les pérégrinations des atomes, dans un milieu favorable à la vie, rentrent dans la catégorie de ce que nous appelons le « hasard » jusqu'au moment où les circonstances se trouvent être propices à leur groupement systématique, sous la forme d'un édifice vivant ; il en est de même pour les conditions du milieu dans lequel cet édifice évolue, une fois formé, et dont les variations influent nécessairement sur son équilibre ; le hasard intervient donc constamment dans l'évolution des êtres vivants. Cela n'empêche pas que cette évolution ne soit soumise à des lois précises et qu'il ne règne dans l'économie de ces édifices un ordre particulier, d'un déterminisme rigoureux. Il faut bien saisir la nature de ce déterminisme, qui est basé en grande partie sur des faits statistiques, tout comme celui de bien des phénomènes de la Physique ; mais les effets dus à ce

caractère sont particulièrement accentués en Biologie, en raison de la diversité des groupements constitutifs dans les êtres vivants et surtout de la petitesse extrême des plus importants d'entre eux, qui rend les fluctuations plus sensibles (Cuyé). Ainsi, par exemple, la forme et la composition moyennes des cellules du foie sont rigoureusement déterminées chez un animal donné, mais aucune cellule hépatique, prise en particulier, n'est identique à ses voisines ; de même le degré de laxité du tissu conjonctif sous-cutané est strictement réglé, mais la disposition individuelle de chaque fibre collagène semble être livrée complètement au hasard.

Tout cet ordre de choses présente un caractère évident d'unité, qui s'accuse déjà par l'uniformité remarquable des dispositions morphologiques fondamentales de la matière vivante. Il semble qu'il y ait, à la base de la vie, un noyau de conditions énergétiques essentielles, auxquelles un système d'atomes doit satisfaire pour être vivant ; et l'unité profonde de la Biologie laisserait supposer que ces conditions ne peuvent être réalisées que par un seul type de groupements matériels. C'est ainsi, par exemple, que certains radicaux chimiques, ceux qui s'associent pour former l'albumine (acides aminés), sont nécessaires à la vie. Si la forme des êtres vivants varie à l'infini dans ses détails, cela pourrait tenir, comme je l'ai déjà dit, à ce que, au groupement primordial, s'ajouteraient des groupements secondaires, le premier représentant seulement la *vie minima*.

Arriver à saisir et à exprimer — dans un langage qui ne pourrait être que celui des mathématiques — les rapports qui doivent exister entre les éléments du groupement primordial pour qu'il soit capable d'assimiler, de croître et de sécréter, dans un milieu naturel, ce serait atteindre la « définition absolue » de la vie.

Mais l'espoir d'y parvenir est évidemment « chimérique », pour l'instant, non pas seulement en raison de la complexité effroyable des édifices vivants, même si on les suppose ramenés au minimum, mais aussi, et surtout, parce que les propriétés de la Matière, sur lesquelles repose le mécanisme de la vie, forment encore pour nous un ensemble hétérogène de données empiriques, ce qui suffirait à rendre vaines toutes nos tentatives d'explication rationnelle.

Nous ne devons donc pas nous inquiéter d'une « définition absolue » de la vie, qui est actuellement hors de notre portée, et qui le sera peut-être toujours. Nous ne savons pas quels progrès la Science fera plus tard, ni quelles lumières inattendues la Physique ultra-atomique pourra apporter un jour sur la constitution de la Matière et sur ses rapports avec l'Énergie, dont la Biologie pourrait tirer parti ; mais, dans l'état actuel de nos connaissances générales, notre activité doit se borner à discerner et à classer ceux des phénomènes de la vie dont nous pouvons saisir l'enchaînement, à analyser les conditions où ces phénomènes se produisent et à rechercher les rapports qui peuvent être établis entre les séries étudiées.

Dans cette tâche, le rôle de la Morphologie est considérable — la vie est trop intimement liée à la forme pour qu'il en soit autrement. Comme le dit si bien E. Meyerson, « dans tout l'immense champ de la science, il n'y a et ne peut y avoir de véritable explication que « par l'espace et les propriétés de l'espace »¹ ; et ceci est vrai de la Biologie tout autant que des autres branches de la Science.

1. ÉMILE MEYERSON, *De l'explication dans les Sciences*, t. I, chap. VII, Paris, 1921. — Il faut lire, dans ce livre puissant, le chapitre consacré aux « phénomènes biologiques », d'où cette citation est tirée. L'auteur y trace, d'un point de vue très élevé, le tableau de l'évolution des doctrines biologiques, en rapport avec la marche progressive de l'esprit humain dans le domaine de la science.

CHAPITRE V

L'ORGANISATION DU NERF PÉRIPHÉRIQUE

Les recherches anatomiques sur la nature et sur la genèse des substances intercellulaires nous ont conduits à l'étude de la cellule ; les problèmes généraux concernant la vie de la matière organisée se sont alors imposés à notre attention, et nous les avons abordés par leur côté morphologique, c'est-à-dire en partant tout à la fois de l'*arrangement des parties dans l'espace*, tels que nous pouvons le voir directement — ou le supposer d'après les constatations de divers ordres qui ont été faites —, et de la *sérialion des phénomènes dans le temps*, car la forme n'a de valeur en Biologie que par son évolution.

Pour compléter les connaissances que nous avons acquises ainsi sur les propriétés générales des éléments anatomiques, nous observerons maintenant comment ils se groupent en systèmes complexes dans le corps des Métazoaires, et nous prendrons comme exemple le nerf périphérique, dont nous essaierons de saisir l'agencement, non pas seulement par l'analyse de sa structure, mais aussi — et surtout — par l'étude des modifications qui se produisent en lui lorsqu'il évolue, soit au cours de l'ontogenèse, soit lorsque l'on a dérangé expérimentalement l'équilibre normal de ses constituants.

I

IMPORTANCE DE L'HISTOGENÈSE POUR L'ANATOMIE GÉNÉRALE DU NERF

La méthode histogénétique, pure ou associée à l'expérimentation, a été la source des découvertes qui ont contribué le plus aux

progrès des idées générales, en ce qui concerne l'organisation du système nerveux.

C'est ainsi que la théorie du neurone a eu son point de départ dans les études de His, qui ont montré l'indépendance originelle du neuroblaste chez l'embryon et la terminaison libre de son prolongement cylindraxile. Cajal ensuite, appliquant la méthode de Golgi aux mêmes objets et découvrant l'extrémité amiboïde, ou cône de croissance, du cylindraxe, a donné à cette théorie un développement magnifique.

Dans le domaine du nerf périphérique, la provenance des éléments qui enveloppent d'une gaine le filament émané des cellules nerveuses centrales a été démontrée surtout par les recherches expérimentales de Harrison, qui ont porté sur le système nerveux embryonnaire des larves de Batraciens.

Les constituants du nerf ont donc été suivis en remontant jusqu'à leur origine qui siège en deux régions distinctes de l'ectoderme, celle qui est destinée à former le tube neural et celle d'où partent les crêtes ganglionnaires dorsales. Mais ce qui n'a pas encore été saisi, c'est la signification morphologique exacte de son ébauche embryonnaire, ainsi que la nature et le mécanisme des transformations qui s'y opèrent au cours du développement. Ce sont là des notions difficiles à bien établir par l'investigation limitée à l'embryon, où les éléments sont petits et les tissus délicats. Par contre, l'expérimentation sur le nerf adulte, dont Waller, Ranvier, Cajal¹ ont tiré le parti que l'on sait, constitue la méthode de choix pour les recherches dirigées dans ce sens.

En réalité, suivre l'évolution d'une cicatrice nerveuse, c'est étudier sur des tissus adultes, c'est-à-dire dans d'excellentes conditions, l'histogenèse du nerf considéré en tant qu'organe. J'ai pu en effet me convaincre, au cours de travaux entrepris sur les plaies des nerfs², qu'il n'y a pas de différences essentielles entre le processus de la régénération, qui survient après la section d'un nerf

1. WALLER. *Sur la production des nerfs et sur la structure et les fonctions des ganglions spinaux*. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 1851 et 1852, et Arch. f. Anat. Physiol. u. w. Medizin., 1852. RANVIER. *Leçons sur l'histologie du système nerveux*, Paris, 1878. RAMON Y CAJAL. *Estudios sobre la degeneracion y regeneracion del sistema nervioso*, t. I. Madrid, 1913.

2. On trouvera le détail de ces recherches dans la seconde Partie de ce livre.

chez l'adulte et celui de la neurogenèse chez l'embryon, au moins à partir du stade où, chez ce dernier, le nerf s'est formé par la réunion de ses deux éléments, les neurites et les gaines protoplasmiques.

Je voudrais donner ici un aperçu de l'organisation du nerf, en m'appuyant sur les résultats de ces recherches. J'indiquerai tout d'abord brièvement les points les plus saillants.

On sait le rôle que les réseaux, constatés, mais souvent mal interprétés, ont joué dans la querelle du neurone. Quelle est leur signification réelle ? Quelles lois président à leur évolution ? L'histogenèse, étudiée dans les cicatrices, permet de donner à ces questions des réponses satisfaisantes. Elle permet aussi de démontrer l'homologie des gaines des différentes espèces de fibres, si dissemblables au premier abord, et de juger la valeur des différents modes de groupement qu'affectent successivement, au cours du développement, les constituants du nerf. De concert avec l'histogenèse de l'embryon, elle conduit à un ensemble de notions générales sur le plan d'organisation du nerf que l'on peut résumer ainsi :

Le nerf périphérique est un organe qui prend naissance par la réunion de deux éléments d'origine différente, les neurites et les cellules de Schwann. A partir du moment où son existence commence, il est constitué par le protoplasma plasmodial de la gaine de Schwann, disposé en travées, et il envahit l'organisme tout entier grâce à la croissance de ses ramifications, auxquelles une propriété caractéristique permet de s'anastomoser en réseaux.

Dans ce syncytium *rétiforme*, les prolongements des cellules nerveuses, c'est-à-dire les neurites, se comportent comme de vrais parasites ; ils se ramifient à l'intérieur du protoplasma de l'hôte mais, à l'inverse de ce dernier, ils ne s'anastomosent jamais en réseaux fermés, leur disposition est *arboriforme*.

Les travées nerveuses primitives sont donc formées par des neurites contenus dans une *gaine protoplasmique cloisonnée commune*, dont ils occupent les loges. Au cours de l'évolution, il survient une *métamorphose*, dont nous aurons à rechercher les circonstances, qui fait que ces travées primitives deviennent des fascicules nerveux adultes, c'est-à-dire des collections de fibres groupées dans un *stroma conjonctif*. Chaque fibre à myéline s'isole de ses voisines et

acquiert une *gaine protoplasmique individuelle*, la gaine de Schwann, qui dérive par clivage du protoplasma de la gaine commune primitive.

Mais la propriété de croître en formant des réseaux à mailles fermées et celle de pousser sous la forme d'arborisations libres, qui appartiennent respectivement aux deux éléments constituants du nerf, ne sont en aucune façon des modalités exceptionnelles. Dans toutes les catégories des êtres vivants, un grand nombre de structures, qu'elles soient protoplasmiques, syncytiales ou cellulaires, se comportent de même : les unes sont *rétiformes* et les autres *arboriformes*. Nous serons donc amenés à des comparaisons qui nous permettront, à tout le moins, de classer les faits observés et de délimiter les problèmes généraux, encore très obscurs, auxquels se rattachent les dispositions affectées par le nerf.

Les faits sur lesquels s'appuient ces conclusions, et que nous allons passer en revue, sont faciles à constater et à vérifier, à la condition que l'on emploie des techniques appropriées. Ce point a une grande importance, parce que la tendance actuelle est de considérer que, seules, les méthodes d'imprégnation métallique peuvent amener un progrès dans l'histologie nerveuse. Une telle opinion me paraît exagérée.

On ne saurait dire trop de bien des imprégnations électives ; ce sont des instruments d'analyse admirables. Sans la méthode de Golgi, sans les méthodes neurofibrillaires, aucun des points essentiels de la structure nerveuse ne serait connu. Et il faut ajouter que, sous l'impulsion féconde de Cajal et de ses élèves Achucarro et Del Rio-Hortega, les méthodes d'imprégnation ont pu être adaptées à l'étude des cellules et des tissus les plus divers, où elles colorent merveilleusement les formations fibrillaires, si importantes dans l'économie animale ; là encore elles donnent à l'histologiste des faits qui, sans elles, seraient à peu près inaccessibles.

Mais les résultats de toutes ces techniques électives, si précieux en eux-mêmes qu'ils soient, ne peuvent, dans bien des cas, prendre toute leur valeur que s'ils sont contrôlés et complétés par ceux que donnent les autres techniques cytologiques couramment employées.

Le nerf est un organe complexe dont toutes les parties sont soli-

daïres et très étroitement coordonnées. Qu'il s'agisse de la structure du nerf adulte ou du développement du nerf embryonnaire, les imprégnations électives font ressortir certains éléments, d'un intérêt capital il est vrai, mais laissent le plus souvent dans l'ombre d'autres éléments qui pourtant ne doivent pas être négligés, parce qu'ils sont des constituants nécessaires de l'organe et parce qu'ils jouent un rôle considérable dans son développement et dans sa vie végétative. Sans doute les neurites sont à la fois les parties les plus utiles à connaître pour le neurologue et les plus difficiles à mettre en évidence pour le technicien ; mais l'anatomiste qui s'élève au-dessus de la description pure et simple s'aperçoit bientôt que la constitution morphologique du nerf obéit à des lois non expliquées par les propriétés des seuls neurites. Il faut donc connaître les autres constituants du nerf et, pour les atteindre, les méthodes d'imprégnation métallique qui s'adressent au neurite et aux neurofibrilles ne sont pas, à elles seules, suffisantes.

De plus, il est certain que les méthodes neurofibrillaires amènent, dans le nerf des vertébrés, des déformations considérables des neurites, qu'elles rétractent dans le sens transversal. Fait bien plus grave, elles rendent souvent méconnaissables les gaines des fibres, par suite du bouleversement qu'elles produisent, tout en donnant des images nettes, précises, claires, qui en imposent facilement et que l'on prend volontiers, mais à tort, pour le résultat d'une excellente fixation (v. fig. 83 et 84, pp. 327 et 328).

Pour reprendre l'étude histologique des cicatrices nerveuses, il était donc indiqué de compléter les renseignements indispensables, que fournissent les imprégnations électives, par l'application au nerf des techniques cytologiques les plus précises, de celles qui ont été réglées en vue de déformer le moins possible les éléments des tissus. Et cette pratique m'a permis de faire quelques acquisitions nouvelles dans un domaine maintes fois exploré.

Les résultats obtenus sont susceptibles d'éclaircir plusieurs malentendus qui résultent de l'emploi trop exclusif, par les différentes écoles, de techniques insuffisamment variées et des partis pris qui en ont été la conséquence.

En jetant un coup d'œil sur l'évolution de l'histologie nerveuse, on peut comprendre que les questions de technique ont toujours

joué un grand rôle dans l'orientation des doctrines diverses qui se sont heurtées. Mais la critique historique, pour présenter quelque intérêt, doit nécessairement s'appuyer sur une connaissance préalable et solidement assise des faits d'observation. Il nous faut donc étudier d'abord notre sujet par nos propres moyens, avant d'aborder son histoire ¹.

II

STRUCTURE DU NERF NORMAL ADULTE

Le lecteur trouvera plus loin la description complète de la fibre nerveuse (Partie documentaire, pp. 217 sqq.) ; mais il est indispensable de résumer ici les données histologiques essentielles, sur lesquelles reposent tous les développements qui vont suivre.

Il importe de s'astreindre à une terminologie précise, pour éviter toute ambiguïté. Les expressions de cylindraxe, axone, neurite, fibre nerveuse ne doivent pas être considérées comme synonymes. Le *neurite*, par opposition aux dendrites, est le prolongement de la cellule nerveuse qui est destiné au nerf. Le *cylindraxe*, ou *axone*, est la portion axiale d'un neurite myélinisé.

La *fibre nerveuse* doit être délimitée avec soin. C'est un complexe. Ainsi qu'on le verra par la suite, il est indispensable, pour la clarté de l'exposition, de comprendre dans sa définition la gaine de Schwann au même titre que le neurite. Il n'y a pas de « fibres nerveuses nues » dans les territoires mésodermiques adultes.

La *fibre à myéline* est constituée par un seul neurite volumineux,

1. Dans mon exposé, j'ai suivi l'hypothèse d'après laquelle *tout* le système nerveux périphérique proviendrait de l'ectoderme. Beaucoup de travaux sont opposés à cette manière de voir ; leur valeur est inégale, mais ceux de René CAMUS sont fortement documentés (Arch. f. mikr. Anat. 1813 — Arch. de morphol. génér. et expérim., 1921).

De toute façon, il est certain qu'une partie du système nerveux périphérique est ectodermique ; mais il est possible que les trois feuilletts soient neurogènes chez les Vertébrés, comme ils le sont chez certains Invertébrés ; chez les Echinodermes, par exemple, l'épithélium coelomique donne le nerf de Cuénot.

Si le fait se vérifie, la conception générale exposée ici n'en sera guère modifiée. Que l'origine des éléments nerveux (gaines comprises) soit unique ou multiple, l'essentiel est que, d'une part, la différenciation de ces éléments est irréversible, d'autre part, que cette différenciation s'opère suivant un mode déterminé. Une cellule de Schwann ne peut apparaître, chez l'adulte, aux dépens d'un élément quelconque du mésenchyme.

contenu dans une gaine protoplasmique, la gaine de Schwann, limitée elle-même extérieurement par la membrane de Schwann ; cette fibre est ramifiée, mais elle ne s'anastomose pas avec ses voisines et ses branches ne se disposent pas en réseaux. C'est une *fibre nerveuse simple*.

Les *fibres sans myéline*, ou *fibres de Remak*, sont formées de neurites très fins logés, en nombre variable, dans les compartiments d'une gaine protoplasmique commune. Ces fibres sont toujours disposées en réseaux fermés, mais les neurites qu'elles contiennent ne le sont jamais : toutes leurs ramifications sont libres. Par opposition à la fibre à myéline, la fibre de Remak est une *fibre nerveuse composée*.

Au premier abord il ne semble y avoir aucune homologie entre les gaines des fibres à myéline et celles des fibres sans myéline, mais l'histogenèse nous prouvera bientôt qu'en réalité ce sont là deux aspects différents d'un seul et même élément. Dès maintenant nous désignerons cet élément sous le nom de *névroglie périphérique*.

La névroglie périphérique joue vis-à-vis des neurites du nerf, et aussi des cellules ganglionnaires que ce nerf peut contenir, un rôle analogue à celui de la névroglie centrale à l'égard des éléments nerveux du cerveau et de la moelle ; mais sa configuration et certaines de ses propriétés sont différentes. Les deux névroglies proviennent de l'ectoderme, mais non de la même région de ce feuillet.

Examinons la névroglie périphérique d'un peu plus près, d'abord dans les fibres à myéline. La gaine de Schwann semble être constituée par une série de segments cellulaires en forme de cylindres creux, dans la cavité desquels passe le neurite. Le noyau se trouve au milieu des segments interannulaires et le passage d'un territoire cellulaire à un autre se fait au niveau de l'étranglement de Ranvier. Dans la théorie classique, la myéline appartient à la cellule de Schwann, et on l'a comparée à la goutte de graisse d'une cellule adipeuse. En réalité, et c'était déjà l'opinion de Kölliker et de Westphal, la myéline appartient au neurite, dont elle forme la couche périphérique. C'est une formation mitochondriale extrêmement complexe, qui est organisée et qui n'a aucun rapport avec la substance chimique amorphe, mise en réserve dans la cellule adipeuse. Les faits qui mènent à cette interprétation sont nombreux et ne sauraient prendre place dans cet exposé sommaire (Cf. p. 228) ; il

nous suffira de savoir que les segments et les étranglements de la fibre à myéline sont des particularités propres au neurite et que l'adaptation de la névroglie à cette disposition est un phénomène secondaire — nous en aurons bientôt la preuve. Encore, cette adaptation de la névroglie ne va pas jusqu'à la formation de cellules distinctes. La névroglie périphérique est un syncytium ; l'anneau de Ranvier n'y dessine qu'un simulacre de limite intercellulaire et dès les premières phases de la dégénération wallérienne, comme l'a fort bien vu Ranvier lui-même, toute apparence de limite intercellulaire s'effaçant, l'état syncytial devient évident. Une membrane très mince, la membrane de Schwann, établit une frontière précise entre la substance de la gaine névroglique et les tissus mésodermiques qui l'entourent.

Les éléments protoplasmiques de la gaine de Schwann viennent, avons-nous dit, de la crête ganglionnaire, c'est-à-dire en fin de compte de l'ectoderme. Telle n'est pas l'opinion de tous les auteurs ; certains ne veulent voir dans la gaine de Schwann que l'adaptation à des fonctions spéciales d'éléments autochtones, de cellules mésodermiques banales.

Un fait suffit à réfuter cette opinion : les gaines de Schwann vides persistent indéfiniment après la dégénération wallérienne, même quand on prend la précaution d'empêcher la réinnervation. Ce fait a été reconnu par Ranvier ; j'ai vérifié qu'au bout de dix-huit mois, chez le Lapin, les gaines vides sont encore au complet dans le nerf dégénéré. Leur morphologie s'est modifiée, mais aucune régression ne s'est produite vers un état originel qui serait la cellule conjonctive. L'espèce reste stable, tout en s'adaptant aux conditions nouvelles, et le tractus syncytial ininterrompu qui constitue la gaine déshabillée est aussi nettement distinct des tissus environnants que la fibre nerveuse normale elle-même (fig. 55, p. 284). Une telle irréversibilité n'indique-t-elle pas que la différenciation est très profonde, aussi profonde que celle qui s'est produite dans les feuillettes au début de l'évolution embryonnaire ?

Il y a mieux. Nous verrons bientôt que ces gaines de Schwann déshabillées sont capables de croître et d'envahir le mésoderme à partir de la surface de section du nerf, en remontant vers la racine du membre. Or les parties de nouvelle formation, qui n'ont jamais

été en contact avec des neurites, sont semblables aux parties anciennes, qui sont restées sur place après la dégénération wallérienne. Cette constatation, nouvelle au moment où je l'ai faite, prouve mieux que tout autre argument la spécificité de la névroglie périphérique. Les gaines de Schwann, comme les canaux glandulaires, sont des éléments immigrés dans le mésoderme.

La névroglie de la fibre sans myéline, ou fibre de Remak, est beaucoup moins bien connue que celle de la fibre à myéline et l'agencement même des nerfs sans myéline a été l'objet de discussions sans nombre. De tous les auteurs, Ranvier s'est le plus approché de la vérité ; il a constaté que les fibres de Remak sont disposées en réseaux et il a formulé l'hypothèse qu'elles « seraient constituées « par des masses protoplasmiques allongées, dont les noyaux auraient « été refoulés à la périphérie, et au sein même desquelles seraient logées « les fibrilles ». Sauf que les noyaux ne sont pas tous refoulés à la périphérie (fig. 43, p. 261) et que, dans la terminologie actuelle, on ne peut pas appeler « fibrilles » les neurites logés dans les fibres de Remak, l'opinion de Ranvier correspond à la réalité.

Je n'insisterai pas sur les détails, j'indiquerai seulement un fait qui a une importance particulière : lorsque, à l'aide d'une méthode de dissociation spéciale qui donne des résultats très sûrs, on étudie l'ensemble du réseau sur une étendue suffisante (fig. 40, p. 257), on constate que les travées les plus fines, celles qui contiennent un seul neurite, peuvent parcourir un trajet très étendu, entre leurs points d'attache au reste du réseau, sans contenir de noyau, ou bien n'en contenant qu'un seul.

L'interprétation est facile ici parce que l'on peut suivre la travée dans toute son étendue et la voir se continuer avec des travées plus volumineuses et plus abondamment nucléées, dont la structure est parfaitement claire ; mais si une pareille fibre simple est aperçue en coupe transversale dans une préparation isolée, la gaine ne pourra pas être mise en évidence et l'on croira se trouver en face d'une « fibre nerveuse nue ». Cette éventualité s'est présentée, dans mes recherches sur les cicatrices nerveuses, pour des fibres nerveuses jeunes, encore amyéliniques, et formées d'un seul neurite, mais j'ai toujours pu reconnaître la véritable disposition, parce que mes

coupes étaient montées en séries et qu'il m'était facile de suivre la fibre en question de coupe en coupe jusqu'aux points où la présence d'une gaine devenait évidente, grâce à la rencontre d'un noyau (fig. 85 4, p. 329), ou bien parce que la travée simple en question rejoignait d'autres travées composées et multinucléées. Si je m'étends sur ce détail, c'est parce qu'il montre bien qu'une fibre nerveuse n'est pas forcément nue lorsqu'on ne peut pas lui déceler une gaine dans un territoire limité de son trajet, même si le territoire est relativement grand. L'étude du réseau syncytial des fibres sensibles de la queue du Têtard nous donnera d'ailleurs des arguments infiniment plus démonstratifs que le réseau des fibres de Remak des Mammifères à l'appui de cette assertion.

Et le fait a d'autant plus de valeur que les images fournies par les fibres amyéliniques et leurs gaines sont le plus souvent très défectueuses dans les préparations, parce que la fixation correcte de ces fibres présente les plus grandes difficultés : elles sont beaucoup plus fragiles que les fibres à myéline. Dans les méthodes neurofibrillaires par imprégnation métallique, les neurites des fibres sans myéline sont admirablement dessinés, mais il ne faut pas espérer voir quoi que ce soit des gaines ; aussi les partisans exclusifs de ces méthodes ne veulent-ils à aucun prix entendre parler des anastomoses des fibres de Remak : en effet les anastomoses sont le fait de la névroglie et non des neurites.

Telles sont les principales notions sur la névroglie périphérique, que l'on peut acquérir par la seule analyse histologique des nerfs adultes. Nous pouvons les résumer et les compléter en énonçant les propositions suivantes :

1^o Si l'on fait abstraction de certaines terminaisons nerveuses, où une gaine ne peut être actuellement ni démontrée ni niée, les fibres nerveuses de l'adulte constituent, dans le mésoderme, des territoires nettement limités où cheminent les neurites ; ceux-ci n'entrent pas en connexion directe avec les éléments du tissu conjonctif. Un fait éclaire particulièrement bien le rôle de la névroglie : lorsque des neurites vont se terminer dans un épithélium, la gaine cesse au contact de la basale et dès lors les neurites sont nus. Mais à ce moment ils sont rentrés dans l'ectoderme, leur feuillet d'origine,

et ce sont les cellules épithéliales qui leur tiennent lieu de névroglie. Cette disposition est particulièrement frappante dans la cornée ; les neurites, arrivés à l'épithélium, quittent la gaine où ils étaient entassés et s'éparpillent librement entre les cellules épithéliales, en formant comme les lanières d'un fouet (voir fig. 45, p. 265).

2° Il y a une corrélation évidente entre la présence d'une gaine de myéline, le volume des neurites et les dispositions de la gaine névroglie. Lorsque les neurites forment une couche de myéline à leur périphérie, le cylindraxe se charge d'eau et prend des dimensions beaucoup plus considérables ; en même temps la névroglie constitue autour de chacun d'eux une gaine distincte, où les noyaux affectent une disposition spéciale par rapport aux segments de la myéline.

Au contraire, lorsque les neurites sont amyéliniques, ils restent grêles¹ et leur névroglie se dispose en réseaux fermés, dont chaque travée, où les noyaux sont épars, forme une gaine commune à plusieurs prolongements nerveux.

Le fait le premier en date, au cours du développement, est la formation de la myéline, mais les raisons de cette formation nous échappent actuellement. Toutefois nous pouvons déjà remarquer que ces raisons sont de deux catégories distinctes. Certains neurites restent indéfiniment amyéliniques dans toute leur étendue, parce que leur nature ne comporte pas de gaine de myéline ; les fonctions des fibres de Remak montrent bien qu'elles sont, à tous les points de vue, différentes des fibres motrices ou sensitives de la vie de relation. Mais, d'autre part, certaines conditions locales peuvent intervenir ; c'est ainsi que, arrivées à la cornée, les fibres du trijumeau, myélinisées jusque-là, *perdent immédiatement leur myéline, en même temps elles se disposent en plexus de fibres composées et que leurs neurites deviennent très grêles.*

Il faut ajouter à ces notions succinctes sur les fibres nerveuses quelques indications brèves sur les complexus qu'elles forment chez l'adulte.

1. Il faut noter toutefois que, dans les cicatrices, les neurites non encore myélinisés, mais destinés à le devenir, possèdent déjà un volume assez considérable, bien supérieur à celui de neurites ou de portions de neurite qui, chez l'adulte, ne se myélinisent jamais. Mais au moment où ces jeunes neurites prennent leur gaine de myéline, leur calibre augmente encore beaucoup, pour devenir progressivement égal à celui des anciennes fibres qu'elles remplacent.

Un *fascicule nerveux* est un ensemble de fibres nerveuses plongées dans un stroma conjonctif spécial, l'endonèvre ; le tout est enveloppé d'une gaine conjonctive, la *gaine lamelleuse*.

Un *nerf* résulte de la réunion, dans un stroma conjonctif plus grossier, de fascicules nerveux en nombre plus ou moins grand.

Quelle que soit la nature des fibres qu'ils contiennent, les nerfs sont disposés en plexus, comme les fibres nerveuses composées.

III

LA RÉGÉNÉRATION APRÈS SECTION

Nous pouvons maintenant comprendre ce qui se passe dans la cicatrisation des nerfs blessés. Nous étudierons d'abord le bout supérieur.

Au voisinage de la section, les fibres nerveuses sont altérées sur une certaine étendue : c'est la *zone métamorphique*. Le neurite dégénère en remontant jusqu'à un point d'où naissent les branches de remplacement ; mais la gaine de Schwann persiste et garde sa vitalité ; il en résulte que les jeunes neurites destinés à régénérer le nerf sont, dès le début, emprisonnés dans un tube de névroglie (fig. 85, 1, 2 et 3, p. 329).

Arrivés à l'extrémité de la zone métamorphique, les jeunes neurites vont-ils s'échapper par l'ouverture béante de la gaine, pour pénétrer nus dans le tissu cicatriciel ? Pas du tout. Jamais aucun neurite nu ne peut être aperçu dans une cicatrice, lorsqu'on se met dans les conditions techniques nécessaires à cette étude.

On pourrait objecter que dans les expériences de Harrison¹, malgré l'ablation des crêtes ganglionnaires qui supprime, avant l'apparition du nerf, la source des cellules de Schwann, les racines antérieures se développent néanmoins et les fibres nerveuses motrices croissent sans être munies de gaines. Mais ici les circonstances diffèrent de celles qui se rencontrent dans les cicatrices, puisqu'il n'y a pas de cellules de Schwann disponibles. Cette expé-

1. HARRISON. *Neue Versuche und Beobachtungen über die Entwicklung des peripherischen Nervensystems der Wirbelthiere*. Sitzungsber. d. Niederrhein. Gesellschaft. Bonn, 1904.

rience si ingénieuse, qui d'ailleurs mériterait d'être reprise, prouve seulement que les neurites sont à la rigueur capables de vivre sans névroglie, lorsqu'ils ne peuvent pas faire autrement, et même de se grouper pour former des nerfs. Il en est de même dans les cultures de tissu nerveux.

Mais, dans les cicatrices, les gaines de Schwann sectionnées, qui se sont fermées à leur extrémité, croissent en même temps que les neurites et ceux-ci ne peuvent jamais s'en échapper. Ce qui prouve bien la réalité du fait, c'est que, lorsqu'un désaccord survient entre la croissance des neurites et celle des gaines, les neurites exubérants ne parviennent pas à se libérer ; ils restent enfermés dans la gaine retardataire et sont forcés de s'enrouler indéfiniment sur eux-mêmes : ainsi se forment les pelotons décrits par Ranvier et étudiés depuis lors par Perroncito à l'aide des méthodes neuro-fibrillaires.

Ce qui pousse à l'extrémité de chaque fibre à myéline sectionnée, ce n'est donc pas un pinceau de neurites nus, qui s'éparpilleraient aussitôt dans les tissus mésodermiques, c'est au contraire une unité cohérente, une fibre complète, formée de neurites et de névroglie ; cette fibre, encore amyélinique, contient plusieurs neurites qui, au début, ce fait est très important comme nous le verrons par la suite, se tassent dans ses parties centrales, où ils ne sont séparés les uns des autres que par des cloisons extrêmement minces, tandis que la masse du protoplasma et les noyaux sont rejetés à la périphérie (fig. 85, 5, 6 et 7, p. 329).

A un moment donné la fibre à myéline ancienne, qui est *simple*, est donc continuée par une fibre amyélinique de nouvelle formation, qui est *composée*.

Or cette fibre amyélinique composée, d'origine accidentelle, se comporte exactement comme toutes les fibres amyéliniques composées qui existent normalement dans l'économie : elle se ramifie et ses ramifications s'anastomosent en réseaux fermés, entre elles et avec les ramifications des fibres voisines (fig. 94, p. 352).

Cette phase curieuse a son analogue dans le système nerveux de l'adulte à l'état normal. En effet les fibres à myéline du trijumeau destinées à la cornée arrivent simples et indépendantes les unes des autres ; à peine entrées dans le tissu cornéen, elles devien-

ment à la fois *amyéliniques, composées* et *anastomosées en un réseau unique*, ce qui les rend toutes solidaires entre elles. Mais cet état, définitif dans la cornée, est transitoire dans la cicatrice nerveuse.

Il résulte de la disposition rétiforme des fibres jeunes dans les cicatrices que, pendant toute la première phase, les neurites en voie de croissance peuvent circuler en tous sens à l'intérieur d'un système unique de voies communicantes et que, partant d'une fibre quelconque du bout supérieur, ils peuvent atteindre une gaine vide quelconque du bout inférieur du nerf.

Cette disposition reproduit, en réalité, celle de l'ensemble du système nerveux périphérique chez l'embryon, pendant toute la période au cours de laquelle il envahit les tissus et se distribue aux organes.

Pendant que la régénération commence ainsi au bout supérieur du nerf, que se passe-t-il du côté du bout inférieur ? Ainsi que nous l'avons déjà vu, la névroglie restée en place n'y est pas inactive. De même que chaque fibre nerveuse du bout supérieur donne naissance à une fibre composée, de même chaque gaine de Schwann vide du bout inférieur se prolonge sous la forme d'une travée névroglie néoformée, qui envahit le tissu mésodermique. Comme les fibres de régénération, les travées névroglie se ramifient et s'anastomosent en réseau fermé. Les jeunes fibres composées du bout supérieur sont cloisonnées longitudinalement, divisées en loges où siègent les neurites ; les travées névroglie néoformées du bout inférieur se comportent de même, mais naturellement leurs loges ne contiennent pas de neurites. Et rien n'est plus troublant que de voir cet appareil névroglie prendre de lui-même des dispositions dictées, pourrait-on croire, par l'attente de neurites à venir (fig. 6).

L'analogie entre le bourgeon névroglie du bout inférieur et le bourgeon nerveux du bout inférieur est donc aussi complète que possible et l'on peut dire, malgré l'apparente contradiction des termes, qu'il naît du bout inférieur un *nerf aneuritique*.

Ce processus se déroule aussi bien lorsque le bout supérieur a été arraché, et dans ce cas toute cause d'erreur est écartée.

Naturellement le nerf aneuritique, qui anatomiquement est un gliome, possède une vigueur beaucoup moindre que le bourgeon nerveux complet né du bout supérieur du nerf. De plus son évolu-

tion s'arrête très tôt ; après le cloisonnement initial, le stade ultérieur fait défaut, si des neurites ne s'introduisent pas dans les loges toutes prêtes à les recevoir.

Cette tentative avortée présente un intérêt considérable ; *en l'absence de tout neurite vivant, la névroglie commence la construction du nerf* ; livrée à ses propres moyens elle ne peut aller bien loin, mais on ne saurait se méprendre sur la signification des travées cloisonnées qu'elle édifie, ce sont bien les ébauches de fascicules



Fig. 6. — Coupe transversale pratiquée dans le bourgeon névroglial, ou gliome, né à l'extrémité du bout inférieur d'un sciatique du lapin, 15 jours après la section du nerf et l'arrachement de son bout supérieur. A gauche, on voit la coupe des travées névrogliales de nouvelle formation (fibres nerveuses aneuritiques), dont le contenu est divisé en loges par des cloisons partant de la périphérie. A droite, tissu fibreux formant une enveloppe générale au bourgeon névroglial. — 800 diamètres. (Cf. p. 316).

nerveux. Nous allons voir que, dans les fibres composées qui naissent du bout supérieur du nerf et qui sont destinées à se métamorphoser en fascicules nerveux véritables, les cloisons primitives de la gaine donnent naissance à l'endonèvre conjonctif au moment où la myéline se développe. Dans les travées purement névrogliales du bout inférieur, les cloisons ne peuvent naturellement pas subir la transformation complète en substance collagène, qui nécessite l'intervention de facteurs surajoutés ; néanmoins elles sont suffisamment dessinées pour qu'aucun doute ne puisse subsister sur leur homologie avec les cloisons de la gaine des fibres composées (fig. 95, *c* et *d*, p. 353).

Si donc la névroglie est incapable à elle seule d'achever l'édi-

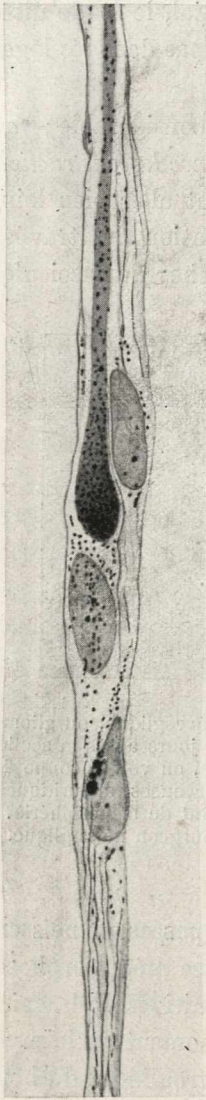


Fig. 7. — Neurite de régénération envahissant une travée névroglieuse préformée, dans une cicatrice de 20 jours, chez le lapin.

Extrémité du neurite, avec sa masse terminale; ses mitochondries granuleuses deviennent de plus en plus nombreuses et prennent les caractères des grains de sécrétion dans la masse. Noyaux, mitochondries et fibrilles dans la travée névroglieuse.

Fixation au liquide J, de Laguesse; coloration à l'hématoxyline au fer. Grossissement de 1200 diamètres.

fication d'un nerf, du moins elle possède en elle-même une partie importante des conditions nécessaires à cette édification et elle peut la commencer, alors même qu'elle est réduite à ses ressources propres.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur le parti que l'on peut tirer de ces faits dans l'interprétation des rapports physiologiques entre les constituants du nerf, ni sur les arguments que l'on peut y chercher dans la discussion des théories les plus générales de la biologie.

La réparation du nerf sectionné étant ainsi amorcée par la formation d'un névrome au bout supérieur et d'un gliome au bout inférieur, il est facile de comprendre ce qui va se passer : lorsque les travées du névrome arriveront en contact avec celles du gliome, la soudure s'effectuera et il s'établira un réseau unique de névroglie entre le bout supérieur et le bout inférieur. Dans ce réseau toutes les travées supérieures sont parasitées par des neurites ; les travées inférieures sont indemnes, mais réceptives ; l'invasion se produit aussitôt le contact établi et, par ce pont édifié en deux moitiés à partir des deux points à réunir, les neurites vont passer pour reprendre possession de la totalité du territoire momentanément abandonné (fig. 7).

Mais ici se pose une question extrêmement intéressante. Comment le névrome et le gliome sont-ils guidés pour se rencontrer, lorsque l'intervalle entre le bout supérieur

et le bout inférieur du nerf est très grand, de plusieurs centimètres par exemple ? On sait qu'à la suite des expériences de Forssmann¹ l'idée d'une attraction des neurites par le bout inférieur du nerf en dégénérescence s'est développée ; mais c'est surtout un chimiotropisme, attirant les neurites vers les gaines de Schwann vides, qui a été invoqué pour expliquer le cheminement des produits de la régénération du bout supérieur vers le bout inférieur.

En réalité ce chimiotropisme des neurites à l'égard de la névroglie, qui devra être discuté à propos de la genèse du nerf chez l'embryon, n'a aucune raison d'intervenir dans les cicatrices : les neurites, qui sont continuellement emprisonnés par la névroglie, ne peuvent être attirés par elle. Si l'on supposait une attraction des fibres complètes (neurites et névroglie) du bout supérieur par le bout inférieur, il faudrait, en outre, supposer une attraction des fibres incomplètes du bout inférieur (névroglie seule) par le bout supérieur, et alors ce serait peut-être simplement la névroglie qui s'attirerait elle-même, d'un complexus à un autre.

Cette dernière supposition est d'ailleurs fondée, dans une certaine mesure, puisque les travées névrogliales possèdent, comme nous l'avons vu, la propriété de s'attirer mutuellement et de se souder, après s'être divisées — et c'est même cette propriété qui fait que les fibres nerveuses de nouvelle formation, dans la cicatrice, sont disposées en réseaux fermés. Évidemment cette propriété joue au moment de la rencontre, mais il suffit de la bien comprendre pour l'écarter du mécanisme qui, à grande distance, orienterait les deux moitiés du pont cicatriciel de façon à ce qu'elles se dirigent l'une vers l'autre.

Une étude attentive de nombreuses cicatrices m'a convaincu de l'absence de tout tropisme chimique dans ce processus ; mais les travées nerveuses sont attirées par les interstices et les fentes des tissus dans lesquels elles cheminent. Le névrome récurrent de Vanlair, c'est-à-dire l'accumulation de fibres qui remontent dans l'épaisseur de la gaine lamelleuse du bout supérieur à partir du point de section, est dû à cette sorte de stéréotropisme.

En fait, les bourgeons partis du bout supérieur et du bout infé-

1. FORSSMANN. *Zur Kenntniss des Neurotropismus*, Ziegler's Beiträge zur path. Anat., t. XXVII, 1900.

rieur se rencontrent parce qu'ils cheminent, en sens inverse, dans le tissu conjonctif lâche qui occupe l'espace où siégeait le nerf. Si le départ se fait dans la bonne direction, grâce à l'orientation correcte des deux surfaces de section, supérieure et inférieure, si la région n'est pas bouleversée par le traumatisme, enfin si aucun obstacle accidentel ne s'interpose, la rencontre des deux bourgeons s'effectue, même si le trajet est de plusieurs centimètres, et il n'y a lieu d'invoquer aucune force inconnue pour expliquer ce phénomène.

Quels inconvénients, au point de vue fonctionnel, peuvent résulter des cicatrices nerveuses trop étendues par suite d'une trop grande perte de substance, et par quels procédés peut-on remédier à ces inconvénients, ce sont là des questions qui intéressent surtout la pratique chirurgicale et qui ne peuvent être abordées ici.

Par contre il me faut signaler, au sujet de la valeur du pont cicatriciel, un détail qui montre bien l'importance de la névroglie dans la construction du nerf, en tant qu'organe. Le pont cicatriciel est plus ou moins long et contient plus ou moins de fibres nerveuses suivant les circonstances ; mais la régénération quantitative du bout inférieur du nerf ne dépend guère de l'épaisseur de ce pont ; même dans les cas où un très petit nombre de travées nerveuses et névrogliales ont réussi à s'accrocher, et où, par conséquent, le tractus cicatriciel est très mince, le bout inférieur peut être anatomiquement très bien réinnervé.

Cela tient à ce que les neurites se ramifient autant qu'il le faut pour que le territoire névroglial tout préparé, dans lequel ils pénètrent, soit pourvu d'une quantité d'éléments nerveux en rapport avec son étendue.

La névroglie du nerf périphérique possède, par conséquent, la propriété d'exciter la croissance des neurites et leur ramification, jusqu'au moment où toute la place dont elle dispose se trouve occupée.

Voici donc la communication rétablie entre les bouts supérieur et inférieur du nerf sectionné. L'appareil nerveux de cette cicatrice est encore à l'état « embryonnaire ». Il faut maintenant qu'il passe à l'état « adulte ». C'est là un processus du plus haut intérêt.

Plusieurs ordres de faits s'enchainent au cours de cette phase, qui est caractérisée par une véritable *métamorphose* :

La myéline apparaît à la périphérie des neurites.

Les noyaux de la névroglie, d'abord refoulés à la périphérie des travées, comme nous l'avons vu plus haut, se multiplient activement et s'engagent de plus en plus nombreux dans l'épaisseur des paquets de neurites ; ils se rangent de façon à occuper une situation déterminée par rapport aux segments interannulaires des fibres à myéline.

Les neurites augmentent de volume.

La membrane de Schwann primitive, qui enveloppait chaque travée, et les cloisons qui, partant de cette membrane, cloisonnaient longitudinalement les jeunes fibres composées, subissent une transformation chimique et prennent les réactions caractéristiques de la substance collagène. Cette transformation débute par la membrane de Schwann proprement dite et envahit progressivement les cloisons à partir de la périphérie. Lorsque l'envahissement est complet, toutes ces membranes se dissocient en fibrilles collagènes longitudinales, qui constituent dès lors l'*endonèvre conjonctif*. Et c'est à ce moment que pénètrent les cellules conjonctives, alors que l'édifice de soutènement est complètement achevé (fig. 95, 96 et 97, pp. 353-355).

Autour des jeunes fibres à myéline, qui se trouvent ainsi dissociées, la gaine de Schwann est toute formée par suite de la libération du protoplasma névroglie qui occupait la loge où elles se trouvaient, et les noyaux sont déjà en place au milieu des espaces interannulaires. Il se forme alors, autour de chacune des gaines de Schwann libérées, une membrane secondaire, qui appartient à chaque fibre en particulier, pour remplacer la membrane de Schwann primitive, qui était la propriété commune de toute la collectivité constituant la travée nerveuse embryonnaire, et qui s'est transformée en endonèvre conjonctif.

Enfin une gaine lamelleuse se constitue autour de cet ensemble de fibres, par suite d'un arrangement spécial du tissu conjonctif environnant.

Lorsque tous ces phénomènes se sont déroulés, les travées primitives, qui étaient des fibres amyéliniques composées, se sont trans-

formées en *fascicules nerveux*, c'est-à-dire en complexus de fibres à myéline simples, groupées dans un stroma conjonctif. Et comme les travées primitives étaient disposées en réseau à mailles fermées, en vertu d'une certaine propriété qui appartenait à la névroglie au moment où elles se sont formées, les fascicules nerveux adultes qui les ont remplacées gardent l'arrangement plexiforme, bien que leurs fibres soient devenues *simples* et que, par conséquent, les gaines névrogliales qu'ils renferment *aient perdu l'arrangement réticulaire primitif*.

Il faut ajouter à cela que, dans les jeunes fascicules nerveux, il reste des fibres amyéliniques éparses au milieu des fibres à myéline. Ce sont les fibres de Remak régénérées, qui prennent aussi leur part du protoplasma et des noyaux de la travée névrogliale primitive. Mais cette part destinée aux fibres amyéliniques ne subit pas la même métamorphose que le reste ; elle forme un *réseau* dont les travées, disséminées dans l'épaisseur du fascicule, reproduisent toutes les dispositions caractéristiques des fibres de Remak normales. *Ainsi des parcelles voisines du même protoplasma peuvent, ayant reçu des parasites différents, évoluer de façons différentes.*

Bien des modifications et des adaptations surviennent ultérieurement dans les cicatrices, mais nous ne saurions nous y arrêter ; seuls les traits essentiels du processus sont importants à connaître.

Deux questions se posent maintenant : le processus de la régénération nerveuse reproduit-il l'évolution du nerf chez l'embryon et la reproduit-il tout entière ?

Il est *a priori* parfaitement évident que dans, la cicatrice, il y a une phase du développement embryonnaire qui ne peut être représentée. Les fibres nerveuses cicatricielles partent d'un nerf tout fait, tandis que, chez l'embryon, le complexus nerveux, avant de croître, doit se constituer par le rapprochement d'éléments issus de sources différentes.

Mais, cette réserve étant faite, il ne peut subsister aucun doute sur l'identité du processus de la neurogenèse dans les cicatrices de l'adulte et chez l'embryon. Mieux que toutes les descriptions, l'histoire des doctrines concernant l'histogenèse du nerf donnera la preuve de cette assertion.

IV

HISTORIQUE DU NEURONE

Les travaux sur le mode de développement du nerf commencent à être intéressants en 1839, date de l'apparition des recherches de Schwann sur le réseau nerveux de la queue du Têtard ¹. L'objet est excellent pour l'étude, que l'on peut pratiquer sur l'animal vivant. La figure 7, empruntée à O. Schultze, le représente, mis en évidence par une technique beaucoup plus parfaite que celle des premiers observateurs. De prime abord, et cela était l'opinion de Schwann, ce réseau apparaît comme constitué par des cellules anastomosées entre elles à l'aide de prolongements excessivement longs, minces et compliqués. On remarquera son analogie morphologique avec le réseau des fibres de Remak du mammifère adulte (fig. 41, p. 258), analogie complétée par l'affinité commune de ces deux réseaux pour l'hématoxyline, qui permet facilement leur coloration élective. Les seules différences consistent dans la gracilité infiniment plus grande du réseau de la queue du têtard et dans le développement impressionnant de ces travées dépourvues de noyaux, dont, à propos des fibres de Remak, j'ai déjà signalé le grand intérêt.

Lorsque le développement se poursuit, en même temps que les noyaux se multiplient et cheminent le long des travées pour se répartir uniformément, on voit se différencier des fibres à myéline dans l'épaisseur du protoplasma — les premiers auteurs disaient : aux dépens du protoplasma — ; enfin le réseau se transforme en un plexus de fibres à myéline.

L'étude des nerfs des embryons de mammifères, faite par dissociation, donnait les mêmes résultats, et c'est pourquoi Kölliker (*Éléments d'histologie humaine*, 1^{re} éd., trad. française 1856) disait :
« Les tubes des nerfs périphériques se développent toujours sur
« place, mais de telle sorte que leur extrémité centrale paraît
« avant leur portion périphérique... ces tubes proviennent constam-
« ment de cellules fusiformes munies d'un noyau ; ces cellules,
« qui ne sont autre chose que des cellules formatrices embryon-

1. SCHWANN. *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen*. Berlin, 1839.

« naires modifiées, s'unissent ensemble pour constituer des tubes
 « ou des fibres pâles aplaties, allongées, parsemées de noyaux... le
 « contenu des fibres embryonnaires, toujours très pâles, acquiert

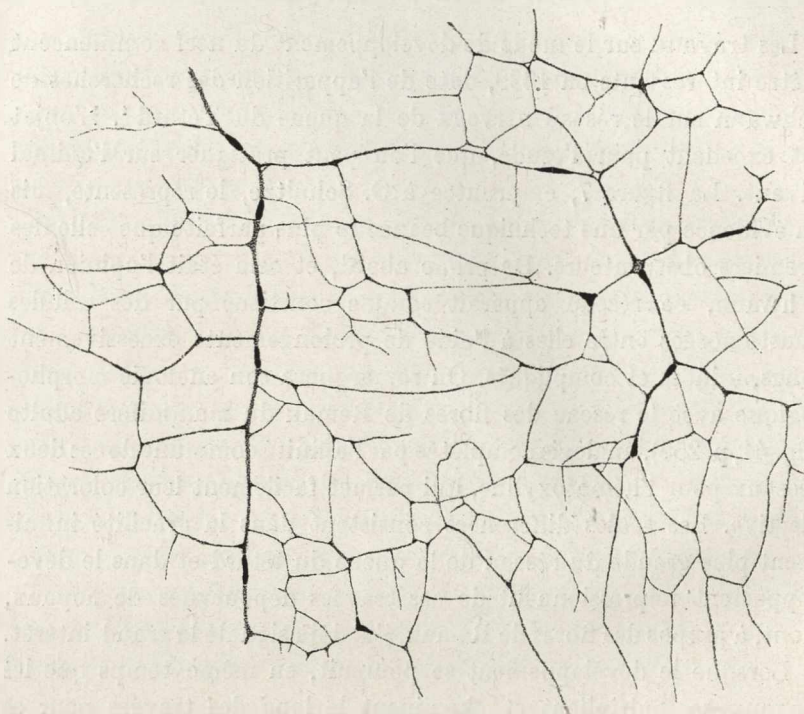


Fig. 8. — D'après O. Schultze. Réseau nerveux sensitif subcorial de l'opercule branchial d'une larve de salamandre longue de quatre centimètres, avec des territoires énucléés très étendus.

[L'auteur considère ce réseau comme formé par l'anastomose de « neuroblastes périphériques » dans le protoplasma desquels se différencient ultérieurement des fibres nerveuses myélinisées. En réalité c'est un réseau anastomotique de fibres composées, c'est-à-dire un réseau syncytial de névroglie périphérique, contenant des neurites exogènes qui ne sont pas visibles à l'aide de la technique employée, parce qu'ils ne sont pas encore myélinisés. Comparer avec les figures 40 et 41].

« progressivement des bords de plus en plus foncés et se transforme,
 « en définitive, en une véritable fibre opaque. »

Mais la connaissance de la cellule nerveuse fait des progrès, l'importance du cylindraxe s'affirme de plus en plus et, en 1857, Bidder et Kupffer émettent l'idée que la fibre du nerf croît à partir d'une cellule ganglionnaire, dont elle est le prolongement ¹. Ces auteurs

1. BIDDER UND KUPFFER. *Untersuchungen über die Textur des Rückenmarkes und die Entwicklung seiner Formelemente*, Leipzig, 1858.

avaient vu, comme Remak dès 1837¹, que chez l'embryon les racines au sortir de la moelle sont fibrillaires et ne contiennent aucune trace de cellules ou de noyaux — nous allons voir ce qui se cache sous cette apparence.

En 1884, Kölliker² donne la figure d'une coupe transversale de racine postérieure d'un embryon humain de 8 mm. 5, où cette

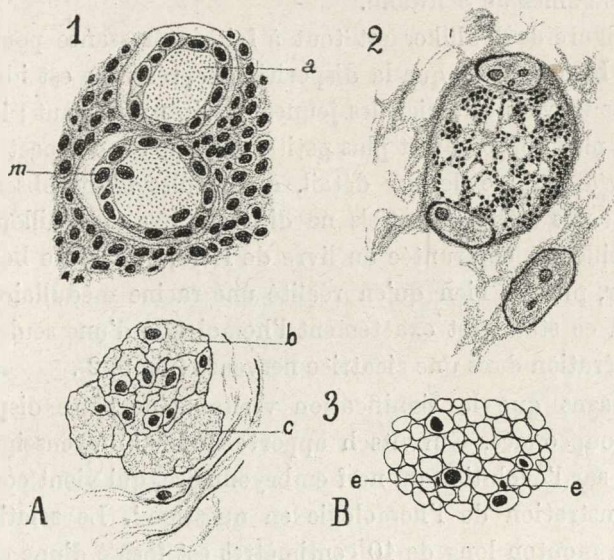


Fig. 9. — Histogenèse du nerf périphérique.

1. D'après Kölliker (1884). Deux faisceaux de la racine postérieure d'un nerf spinal d'un embryon humain de 8,5 mm. de long. *m*, gaine mésodermique ; *a*, faisceaux de cylindraxes dont l'un contient déjà deux noyaux superficiels.
2. D'après Held (1909). Coupe transversale d'un nerf spinal limité par des cellules de Schwann, chez un embryon assez âgé de porc (17 mm.) [On voit les lacunes qui résultent de la rétraction artificielle des neurites].
3. D'après Gurwitsch (1900). Coupes de faisceaux du nerf sciatique de l'embryon de mouton.
 - A. Embryon de 10 cent. environ. Phase initiale de la formation des gaines de Schwann. *b*, faisceau envahi à la fois par les noyaux de Schwann et par les cloisons destinées à former les « gaines de Schwann » [en réalité l'endonevre conjonctif] ; *c*, faisceau moins avancé, encore anucléé.
 - B. Embryon de 18 à 20 cent. La formation des gaines de Schwann est achevée. *e*, noyaux endoneuraux, siégeant entre les fibres nerveuses.

disposition est reproduite, mais complétée par un détail qui avait échappé aux premiers observateurs : le faisceau de « cylindraxes nus » est enveloppé par une gaine nucléée commune, qui commence à envoyer quelques noyaux dans son intérieur (fig. 9, 1). L'auteur

1. REMAK. *Weitere mikroskopische Beobachtungen über die Primitivfasern des Nervensystems der Wirbelthiere*. Forrieps Notizen, 3, 1837.

2. KÖLLIKER. *Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen*, Leipzig, 1884.

en tire cette conclusion que les cylindraxes, groupés en faisceaux, sortent nus de la moelle et que des cellules conjonctives viennent s'appliquer d'abord à la surface du nerf, puis pénètrent entre ses fibres pour former les gaines de Schwann. Plus tard Kölliker, sous l'influence de Harrison, a modifié cette opinion, mais seulement en ce qui concerne la provenance des cellules destinées à former les gaines de Schwann.

Cette figure de Kölliker est tout à fait intéressante pour nous, car il est bien évident que la disposition représentée est identique à celle des travées cicatricielles jeunes décrites plus haut ; les neurites sont plus nombreux et plus petits, la gaine est d'aspect épithélial, mais à part ce dernier détail, qui résulte d'une observation imparfaite, les traits essentiels ne diffèrent pas — d'ailleurs une figure meilleure, empruntée au livre de Held, qui est de beaucoup postérieur, prouve bien qu'en réalité une racine médullaire toute entière, à ce stade, est exactement l'homologue d'une seule travée de régénération dans une cicatrice nerveuse (fig. 9, 2).

Mais, sans que la signification véritable de cette disposition ait été soupçonnée, Gurwitsch apporte en 1900 un renseignement nouveau sur l'évolution du nerf embryonnaire, qui vient compléter la démonstration de l'homologie en question¹. Le sciatique du fœtus de mouton long de 10 centimètres est formé d'une quantité de fascicules qui ont chacun exactement la même structure qu'une racine embryonnaire entière. Or Gurwitsch a vu, par l'imprégnation aurique sur coupes, que, dans ces fascicules, parallèlement à la migration des noyaux, il se forme des cloisons à partir d'une membrane d'enveloppe générale ; ces cloisons envahissent progressivement le fascicule en se multipliant et elles finissent par former autour de chaque fibre nerveuse une gaine complète dans laquelle un noyau se trouve enfermé (fig. 9, 3) : c'est la gaine de Schwann croit l'auteur. En réalité ce que Gurwitsch a vu, ce sont les progrès de la transformation collagène des cloisons de la fibre composée et l'apparition de l'endonèvre conjonctif au cours de la métamorphose de cette fibre en fascicule nerveux adulte.

Ainsi se trouvent démontrées non seulement l'identité de struc-

1. GURWITSCH. *Die Histogenese der Schwann'sche Scheide*. Arch. f. Anat. u. Phys., 1900.

ture, mais encore l'identité d'évolution des ébauches des nerfs chez l'embryon et dans les cicatrices.

Cette question étant vidée, nous pouvons reprendre l'ordre chronologique et suivre les progrès survenus dans la voie ouverte par Remak, Bidder et Kupffer, Kölliker, relativement au développement centrifuge des fibres nerveuses.

C'est His qui en donne le premier la démonstration directe par la découverte de l'extrémité libre du cylindraxe parti du « neuroblaste »¹. Il met en évidence les étapes successives du cheminement de cette extrémité libre au dehors de la moelle et contribue ainsi grandement à préparer la théorie du neurone.

Alors viennent les travaux de Ramon y Cajal² qui, à l'aide de la méthode de Golgi, communique une impulsion magistrale à toute l'histologie nerveuse. De ses travaux puissants sort la théorie du neurone, telle qu'elle est établie aujourd'hui, inébranlable malgré les attaques qu'elle a subies, assez large pour être compatible avec tous les progrès que les années ont apportés après sa fondation. N'étant basée que sur des faits positifs, elle ne saurait être détruite (fig. 10).

Mais, tandis que la prépondérance de l'élément nerveux s'affirmait de plus en plus dans l'esprit des anatomistes, les idées anciennes de Schwann gardaient quelques adhé-

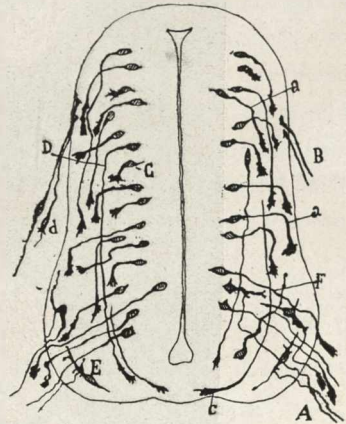


Fig. 10. — D'après Cajal (1889). Moelle de l'embryon de poulet au 3^e jour de l'incubation, méthode de Golgi.

A, racine antérieure. B, racine postérieure. C, neuroblaste primitif. D, neuroblaste commissural. E, cellules motrices déjà pourvues de dendrites. F, neurone moteur muni de son cône de croissance. a, neuroblaste pourvu d'une expansion interne. c, cône de croissance commissural.

1. His. *Ueber das Auftreten der weissen Substanz und der Wurzelfasern am Rückenmark menschlicher Embryonen*. Arch. f. Anat. u. Phys., 1883. — *Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark*. Abh. d. k. sächs. Gesellsch. d. W. math.-phys. K., XV, 4, 1889.

2. Les travaux de Cajal sont extrêmement nombreux ; le premier en date est : *Estructura de los centros nerviosos de las aves*. Revista trimestral di Histologica, 1888 et 1889. L'exposé complet de la doctrine est donné dans : *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebratos*, Madrid, 1899 (Traduit en français par Léon Azoulay, sous le titre : *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Paris, 1909).

rents. Un contemporain de His, embryologiste illustre lui-même, Balfour, écrivait dans son traité cette phrase : « La structure cellulaire des racines nerveuses embryonnaires est un point sur lequel

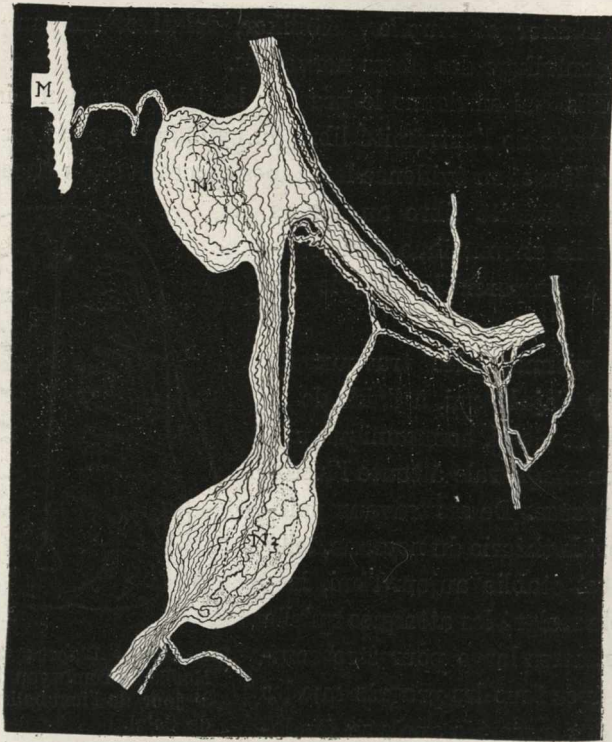


Fig. 11. — D'après Apathy (1897). — Les neurofibrilles d'un nerf ramifié et de deux cellules ganglionnaires en connexion avec ce nerf, dans le plexus nerveux de la paroi intestinale de *Pontobdella*. Anastomose conductrice des deux cellules ganglionnaires. Coloration élective par la méthode de l'or (Vorvergoldung).

N¹, N², noyaux des cellules ganglionnaires. M, muscle de la paroi intestinale.

[Cette figure symbolise parfaitement toute la théorie d'Apathy et met en évidence la cause technique de son erreur].

j'aurais supposé qu'une différence d'opinion fût impossible, n'eût été le fait que His et Kölliker, à la suite de Remak et d'autres anciens embryologistes, contestent absolument cette structure »¹.

Il ne faut donc pas s'étonner de voir, après qu'Apathy eût coloré

1. BALFOUR. *Traité d'embryologie et d'organogénie comparées*. Trad. française 1885, t. II, p. 416.

électivement les neurofibrilles chez les Hirudinées¹, la théorie de Schwann redevenir en faveur sous une forme nouvelle. Et en effet, dans les nerfs de la Sangsue, les fibres composées sont disposées en réseaux anastomotiques qui portent de place en place des noyaux ; si l'on colore exclusivement les neurofibrilles et les noyaux, les neurites s'évanouissent, et l'on a sous les yeux une image très compliquée où les neurofibrilles semblent former un système unique ramifié et disposé en réseau, au sein d'un syncytium nucléé (fig. 11). Dès lors, avec un peu d'imagination, ne devient-il pas évident que ces neuro-fibrilles ont été élaborées *sur place* par le protoplasma qui les contient ? Les cellules de Schwann deviennent des neuroblastes ; Apathy leur donne le nom de « cellules nerveuses » pour les distinguer des « cellules ganglionnaires », dont le rôle se réduit à celui d'appareils surajoutés, d'une signification purement fonctionnelle. D'ailleurs les neurofibrilles ne restent pas cantonnées dans les nerfs, qui leur ont donné naissance, elles se répandent partout et forment un réseau diffus qui envahit tous les tissus.

Faut-il ajouter que les anastomoses de neurofibrilles entre les réseaux de cellules ganglionnaires voisines, dans la rétine de la sangsue par exemple, sont de pures illusions d'optique ? Que les parties extra-nerveuses du réseau neurofibrillaire, qui seules auraient pu constituer une preuve à l'appui des conceptions d'Apathy, sont des structures, telles que les tonofibrilles des cellules épithéliales ciliées et certains réseaux des parois vasculaires et de la capsule des néphridies, qui n'ont rien à voir avec les neurofibrilles, bien qu'on puisse les colorer en même temps ?

Peu importe, la *théorie caténaire* est fondée, avec son corollaire logique : la « régénération autogène » des nerfs dégénérés après traumatisme. Quelle que soit la faiblesse de la base expérimentale que Bethe² cherche à lui donner, la doctrine nouvelle jouit pendant longtemps d'une vogue croissante — et je ne suis pas bien sûr que cette vogue soit épuisée à l'heure actuelle.

Cet historique peut être résumé ainsi :

1. ST. APATHY. *Das leitende Element des Nervensystems und seine topographischen Beziehungen zu Zellen*. Mitth. a. d. Zool. Station z. Neapel, vol. XII, 1897.

2. BETHE. *Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems*, Leipzig, 1903.

Les premiers observateurs, se servant de techniques simples, n'ont vu que la *névroglie* dans les phases initiales de la neurogenèse et ont cru qu'elle produisait le neurite aux dépens de sa propre substance. Le *neurite* de mieux en mieux étudié, grâce aux progrès de la technique, a été ensuite reconnu comme un prolongement de la cellule nerveuse et a progressivement accaparé pour lui seul l'attention des auteurs, qui s'est détournée de la *névroglie*. Enfin les *neurofibrilles*, mises en évidence chez les Hirudinées, où elles forment une structure imposante, ont failli à leur tour évincer le neurite et, par un phénomène facile à comprendre, la théorie nouvelle qui s'est fondée alors s'est soudée avec la partie hypothétique des théories les plus anciennes, c'est-à-dire avec l'attribution d'un rôle neuritogénique à la *névroglie*.

En fait, les neurofibrilles, les neurites et la *névroglie* ne se font pas concurrence dans le nerf réel. Les neurofibrilles, dont nous ignorons totalement les fonctions précises, sont un simple détail protoplasmique du neurite. Le neurite est évidemment le constituant fonctionnel du nerf, dont la *névroglie* doit être considérée comme le constituant végétatif ; et je crois n'avoir pas trop versé dans le paradoxe en disant : « la *névroglie* construit le nerf et les neurites l'habitent »¹.

V

COAPTATION DES NEURITES ET DE LA NÉVROGLIE CHEZ L'EMBRYON

Il n'y a pas lieu de revenir sur la légitimité des conclusions que l'on peut tirer, relativement au développement du système nerveux périphérique chez l'embryon, de l'étude des cicatrices des nerfs ; ni sur l'utilité que présente cette manière de faire, en raison des facilités offertes par l'expérimentation chez l'adulte.

Mais je dois indiquer ce que l'on sait, ou ce que l'on peut supposer, au sujet de la phase, qui n'existe pas dans la cicatrice nerveuse, où les deux éléments constitutifs du nerf se rencontrent chez l'embryon pour édifier cette ébauche, dont nous connaissons main-

1. J. NAGEOTTE. *Le processus de la régénération des nerfs*. Revue Neurologique, juillet 1915.

tenant la structure et l'évolution ultérieure. Le problème est compliqué, en raison de la multiplicité des nerfs, qui se comportent peut-être de façons différentes suivant les régions et suivant les classes d'animaux ; il est difficile, par suite de la délicatesse des tissus, de l'imprécision des ébauches à cette période du développement, et de la nécessité d'employer des techniques multiples pour l'analyse des éléments ; nous ne pourrions que l'effleurer.

Des crêtes ganglionnaires partent les ébauches des ganglions, sous la forme de traînées cellulaires qui cheminent d'arrière en avant, en contournant la moelle. A ce moment ce sont des cellules isolées qui forment ces ébauches, ou bien de petites files de deux ou trois éléments plus ou moins fusionnés ; ces cellules ne diffèrent pas beaucoup des cellules du mésoderme, auxquelles elles se mélangent en partie, de telle sorte que les limites précises des ébauches ganglionnaires ne peuvent guère être tracées.

Puis, parmi ces cellules issues des crêtes ganglionnaires, il en est qui, véritables neuroblastes, donnent naissance aux cellules nerveuses des ganglions. Ce qui reste va former la névroglie périphérique. Pour cela il faut que ces cellules se soudent en syncytium et, d'autre part, qu'un tropisme amène leur réunion aux neurites non seulement des racines postérieures et des nerfs sensitifs, ce qui ne présente aucune difficulté, mais aussi des racines antérieures, qui émergent de la moelle en un point différent. Ainsi que nous l'avons vu, ce tropisme n'a pas l'occasion de jouer dans les cicatrices, mais ici son action n'est pas douteuse.

Ce que nous ne savons pas bien, c'est si les jeunes neurites des racines motrices sortent nus de la moelle et rencontrent, à une période plus ou moins tardive, les éléments destinés à former leur gaine — qui ultérieurement remonteraient jusqu'au contact de la moelle pour achever de les recouvrir — ; ou bien si un prolongement de l'ébauche ganglionnaire s'avance pour recevoir dès leur sortie les neurites moteurs.

Au fond c'est là un point secondaire, car les expériences de Harrison semblent bien démontrer que les neurites sont capables de vivre sans gaines dans le mésoderme, et même d'y trouver leur chemin en se groupant comme le font les neurites des nerfs complets. Cette notion est plus importante, de beaucoup, que celle

relative au moment précis où débute la symbiose normale qui, en elle-même, n'est pas douteuse, et qui dans la majorité des cas, tout au moins, est certainement très précoce. Kölliker¹, et d'autres auteurs, ont prétendu que dans la queue des Têtards des fibres sensitives se développaient d'abord librement et que les cellules de Schwann, dont nous avons vu la disposition, glissaient ensuite sur elles en allant du centre vers la périphérie ; mais j'estime que c'est là une erreur due à la longueur que peut atteindre l'extrémité anucléée d'une travée névroglie. Rien, dans les images observées, ne permet de supposer que ces filaments si délicats qui s'éloignent des parties nucléées du réseau soient des neurites libres, car il n'y a aucune trace d'un point où s'arrêterait la gaine.

Ce qui est plus intéressant, c'est qu'il existe, dans cette même queue des Têtards, un système particulier de fibres qui se disposent en plexus, et qui pourtant, suivant Harrison et beaucoup d'autres auteurs, ne posséderaient jamais de gaine dans tout le cours de leur existence éphémère ; ce sont les fibres de Rohon-Beard, émanées des cellules postérieures de la moelle. Ces fibres font-elles exception à la règle commune, ou bien y a-t-il là simplement une disposition des gaines difficile à mettre en évidence ? Je ne saurais le dire.

Je n'insisterai pas sur les dispositions que nécessite l'éloignement du point d'émergence des nerfs craniens, exclusivement moteurs, par rapport aux foyers d'origine des cellules de Schwann, ni sur le rôle non encore élucidé des placodes dans la neurogenèse. Mais il me faut signaler l'origine périphérique et le développement centripète des neurites et des gaines du nerf olfactif, démontrés par Disse².

VI

DISPOSITION EN RÉSEAU ET DISTRIBUTION ÉLECTIVE DES NEURITES

Les faits dont nous venons de voir l'enchaînement conduisent nécessairement à une formule de la constitution du nerf qui a été énoncée au début de ce chapitre ; il est inutile d'y revenir. Mainte-

1. KÖLLIKER. *Die Entwicklung der Elemente der Nervensystems*. Zeitschr. f. w. Zoologie, t. LXXXIII, 1905.

2. DISSE. *Die erste Entwicklung des Riechnerven*. Anat. Hefte. IX, 1897.

nant nous sommes en droit de rechercher quelles conséquences la disposition en réseaux, affectée par les gaines, peut avoir au point de vue de la distribution élective des neurites chez l'embryon ; à quelques nécessités physiologiques satisfont les phénomènes de la métamorphose ; enfin quelles lois morphogénétiques générales gouvernent les modes de croissance si différents des neurites arboriformes et de leurs gaines rétifformes.

La disposition en réseau des ébauches du nerf périphérique joue très vraisemblablement un rôle dans la façon dont les neurites sont distribués électivement aux organes terminaux.

Le problème soulevé par cette distribution est complexe.

Hensen ¹ avait supposé qu'il restait des « ponts protoplasmiques », résultats de divisions cellulaires incomplètes, entre les éléments des organes et le système nerveux central. Ces ponts préétablis s'étiraient au fur et à mesure que les progrès du développement éloignaient de la moelle les diverses ébauches embryonnaires ; ils servaient ensuite à l'édification des connexions nerveuses. Il n'y a évidemment rien à garder de cette théorie. Held ² a essayé de la rajeunir ; les ponts protoplasmiques ou « plasmodesmes » ne seraient pas primitifs, mais ils s'établiraient secondairement entre les cellules des tissus, quelle que soit leur nature, pour donner naissance à une « voie protoplasmique prénerveuse », laquelle se transformerait en fibre nerveuse par une « neurofibrillation » due à l'« activité spécifique des neuroblastes de His ». D'autres facteurs purement mécaniques interviendraient en outre.

Chacun connaît l'hypothèse de Cajal, qui attribue à des tropismes chimiques spécifiques l'attraction élective des fibres nerveuses par les éléments auxquels ils sont destinés ; il n'est pas douteux que cette hypothèse ne contienne la plus grande part de vérité ; son auteur d'ailleurs fait observer avec juste raison que les nerfs cheminent dans les lieux de moindre résistance, qui résultent de la configuration générale du corps, et que cette circonstance amène

1. HENSEN. *Die Entwicklungsmechanik der Nervenbahnen im Embryon der Säugetiere*. Kiel und Leipzig, 1903.

2. HELD. *Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren*. Leipzig, 1909.

une première répartition des fibres, que les chimiotropismes complètent ensuite.

L'étude des cicatrices nous a bien montré qu'il n'y a pas de voies anatomiques préformées que suivraient les fibres nerveuses dans leur développement, et qu'en effet l'orientation générale des bourgeons nerveux dépend exclusivement des facilités que la disposition générale de la région leur offre.

Mais la disposition en réseau des travées névrogliques présente certainement une utilité et, en particulier, facilite la distribution des fibres. Au début, lorsqu'elles se constituent, les travées nerveuses contiennent très peu de neurites ; elles servent à frayer le passage. Les neurites, en bien plus grand nombre, qui s'y engagent par la suite peuvent y cheminer en tous sens et, au niveau de chaque nœud du réseau, beaucoup d'entre eux se bifurquent pour donner une branche à chacune des deux voies qui s'ouvrent devant eux, comme cela avait été déjà remarqué par les premiers observateurs dans le plexus des fibres de la queue du Têtard. Cette disposition, qui résulte des propriétés de la névroglie et qui, de plus, est conforme à la loi d'après laquelle le protoplasma névroglique excite la ramification des neurites en raison directe de la place qu'il peut leur offrir, doit favoriser le triage des fibres nerveuses ; grâce à elle, les erreurs d'aiguillage qui peuvent se produire à chaque bifurcation perdent leur importance. L'arrivée du neurite qu'il faut, au contact de l'élément qui le réclame, n'est plus le résultat d'une seule opération réussie, comme ce serait le cas si les arborisations des nerfs étaient libres, mais celui d'un choix effectué sur un grand nombre d'essais.

Si cette explication est vraie, il en résulterait que beaucoup de collatérales resteraient inutiles ; mais il est à prévoir que les branches neuritiques qui ne trouveraient pas à se caser et qui ne deviendraient pas *fonctionnelles* s'atrophieraient et disparaîtraient. Dans les cicatrices, il semble bien que les fibres dévoyées s'atrophient tandis que celles qui deviennent fonctionnelles se développent normalement. D'autre part on a signalé des destructions de fibres chez l'embryon ; ces destructions existent-elles réellement et, si elles existent, sont-elles la conséquence d'essais infructueux ? Je ne saurais l'affirmer : c'est un point qu'il serait utile d'élucider.

Quoi qu'il en soit, la disposition rétifforme de l'ébauche première du système nerveux périphérique et les facilités de cheminement en tous sens qu'elle offre aux neurites, qui viennent successivement s'engager dans cette ébauche, donnent une explication facile des anomalies de distribution des nerfs, de la pénétration réciproque des territoires sensitifs, enfin des trajets si compliqués et souvent si étranges que les physiologistes constatent dans les plexus du sympathique.

Si la croissance rétifforme est, suivant toutes vraisemblances, en harmonie avec des nécessités de répartition spéciales au système nerveux, la *métamorphose* des travées embryonnaires répond à un besoin d'un ordre tout à fait général. Une travée embryonnaire correctement fixée nous apparaît comme une masse compacte de protoplasma. Si son volume augmente, par suite de la croissance normale, il faut nécessairement qu'elle se divise. C'est la conséquence de la loi qui gouverne les rapports entre le volume et la surface de tous les éléments anatomiques.

Dans le système nerveux central, l'état spongieux de la névroglie permet les échanges et le tissu conjonctif n'apparaît que comme soutien des arborisations vasculaires qui pénètrent dans la masse. Mais l'organe est d'une fragilité extrême et nécessite la protection d'une boîte osseuse.

Dans le nerf périphérique, la métamorphose des travées embryonnaires introduit partout le tissu conjonctif, qui amène avec lui la perméabilité nécessaire, et en même temps constitue une protection mécanique efficace. *Mais le mécanisme de la métamorphose est certainement indépendant, au moins pour une grande part, du besoin physiologique qui, au premier abord, semblerait la provoquer.*

En effet, au moment où la fragmentation des travées primitives s'effectue, un changement dans la constitution chimique se produit, comme le montre l'apparition d'une substance nouvelle, la *myéline*. Or à ce même moment la disposition en réseau des gaines névrogliales disparaît, en ce qui concerne les seules fibres à myéline. C'est un changement de régime, qui s'opère en même temps que la fragmentation de la travée, mais qui n'est nullement nécessité par elle. Et ce qui le prouve, c'est que les fibres de Remak, dans lesquelles

la myéline n'apparaît pas, conservent, quoique mêlées aux fibres à myéline, la disposition réticulaire qui est leur caractéristique permanente. Dans les nerfs sympathiques normaux, qui sont formés essentiellement de fibres de Remak, la métamorphose ne se produit pas, et pourtant les travées primitives ne conservent pas, chez l'adulte, la forme qu'elles avaient au début chez l'embryon ; bien que leurs neurites restent grêles, leur volume deviendrait trop considérable au cours du développement. En réalité les réseaux des fibres de Remak que nous observons chez l'adulte sont *secondaires* ; ils proviennent du recouplement des *travées primitives* par des cloisons collagènes incomplètes ; mais ce recouplement, qui donne le même résultat que la métamorphose au point de vue physiologique, ne s'accompagne pas, comme cette dernière, qui est spéciale aux fibres à myéline, d'un changement dans le régime anatomique des fibres : les travées secondaires restent disposées en réseau comme les travées primitives.

On pourrait m'objecter que les fibres de Remak, une fois disposées en réseaux secondaires, forment des blocs beaucoup moins épais qu'une grosse fibre à myéline et que, par conséquent, il n'y a aucune nécessité physiologique à ce que leur fragmentation se poursuive plus loin. Mais il est facile de voir que cette objection ne serait pas valable ; en effet, il existe chez les Vertébrés des fibres à myéline qui, sans atteindre la petitesse des neurites contenus dans les fibres de Remak, sont néanmoins d'une gracilité extrême — elles n'en possèdent pas moins une gaine de Schwann individuelle et jamais elles ne restent englobées dans une fibre de Remak voisine (fig. 43, B, p. 261). De plus, on peut observer chez les Invertébrés des fibres à myéline qui sont au moins aussi fines que les neurites des fibres de Remak des Vertébrés et qui, pourtant, sont isolées tout comme les fibres à myéline les plus volumineuses — telles sont, par exemple, les fibres des nerfs sensitifs de l'exopodite de l'antenne chez Palæmon. La nécessité physiologique d'une fragmentation, qui est déjà satisfaite par la formation du réseau secondaire des fibres de Remak, ne peut donc pas être invoquée pour expliquer le fait essentiel de la métamorphose, qui consiste non pas seulement dans la fragmentation des travées, mais surtout dans le passage de la disposition réticulaire à la disposition arboriforme.

VII

STRUCTURES ARBORIFORMES ET RÉTIFORMES

Ces considérations nous amènent à nous demander quelles sont les raisons profondes pour lesquelles certaines formations protoplasmiques se disposent en réseaux, tandis que d'autres se ramifient librement. Dans cette voie nous n'irons pas bien loin ; nous nous heurterons dès les premiers pas à des problèmes qui sont à peine posés et qui trouveront plus tard une solution dans des domaines probablement très éloignés du système nerveux. Mais nous pouvons quand même essayer de classer les faits connus, si mystérieux qu'ils nous paraissent être à l'heure actuelle.

Au point de vue de son mode de ramification, le nerf se trouve dans un cas assez singulier ; par une coïncidence remarquable, les deux éléments qui y sont juxtaposés possèdent des caractères inverses, de telle sorte qu'ils se rangent dans les deux catégories opposées que nous allons passer en revue, celle des *structures réti-formes* et celle des *structures arboriformes*.

Dans toutes les classes d'êtres vivants on constate l'existence de filaments ou de tiges, qui présentent une croissance soit terminale, soit intercalaire, et qui envahissent l'espace soit en restant simples, soit en se ramifiant. Dans ce dernier cas deux éventualités peuvent se réaliser : ou bien *les ramifications restent libres*, ou bien *elles s'anastomosent en réseaux fermés*, entre elles et avec leurs voisines. Ces structures peuvent d'ailleurs être les prolongements d'une cellule unique, comme les pseudopodes des Protozoaires, ou bien être syncytiales, comme les travées des Myxomycètes, ou enfin posséder une structure cellulaire, comme le thalle des Algues, le mycélium des Champignons, les tiges et les racines des plantes. Chez les végétaux vasculaires et chez les animaux, des structures semblables forment, en outre, à l'intérieur des tissus, plusieurs systèmes qui naissent sur place ou qui, partis d'un point déterminé, envahissent l'économie sur une étendue plus ou moins grande : tels sont les nerfs, les vaisseaux et les glandes.

La tendance aux anastomoses, que présentent certaines de ces structures, est plus ou moins marquée suivant les espèces lors-

qu'elle existe ; elle peut être constante pour une même espèce, ou bien au contraire *apparaître et disparaître dans des conditions déterminées*. Cette propriété de s'anastomoser se relie évidemment à la propriété de se ramifier. Quelle que soit l'essence de l'une comme de l'autre, les faits morphologiques coordonnés que nous leur rapportons indiquent l'existence d'un principe directeur dont nous ignorons encore la qualité. Mais il importe de remarquer que le processus, qui se manifeste par l'apparition d'un fait morphologique simple, la ramification ou l'anastomose, suppose la mise en œuvre de moyens d'action variés suivant les cas. En ce qui concerne l'anastomose, il n'y a aucune comparaison, au point de vue de ces moyens, entre la coalescence de prolongements protoplasmiques à peu près nus, la soudure qui fait communiquer entre eux deux filaments pourvus d'une membrane différenciée, ou bien encore l'édification d'un tube intermédiaire par la rencontre de deux ébauches marchant en sens inverse ; et pourtant, lorsque l'on met tous ces cas en série, on ne peut guère douter de l'analogie qu'ils présentent entre eux, et l'on est conduit à les classer dans une même catégorie, sans pouvoir saisir la nature exacte du lien qui les unit.

C'est ainsi que les pseudopodes des Rhizopodes sont anastomosés en réseaux, ceux des Héliozoaires ne le sont pas, ceux des Radiolaires le sont à un faible degré. Parmi les Champignons, le thalle unicellulaire des Mucorinées est habituellement disposé en arborisations libres, mais dans quelques genres les branches « se soudent et s'anastomosent à chaque contact » (Van Tieghem). Chez les Basidiomycètes le thalle multicellulaire est, à tous les stades, disposé en réseaux fermés. Dans ces deux derniers exemples l'anastomose nécessite un remaniement de la membrane.

Dans l'économie des animaux les vaisseaux sont disposés en réseaux fermés et les glandes sont les unes arboriformes, les autres rétifformes. Enfin les nerfs, comme nous l'avons vu, appartiennent à la fois aux deux catégories opposées puisque de leurs deux constituants un seul possède la propriété anastomotique.

Mais cette propriété, permanente dans la névroglie des fibres amyéliniques, n'est que temporaire dans celle des fibres à myéline, et, fait bien remarquable, elle s'efface dans cette dernière à un

moment où la composition chimique se modifie, comme le prouve l'apparition de la myéline.

Ceci nous amène à considérer plus particulièrement quelques exemples où la propriété anastomotique est soumise à des fluctuations.

Chez les Algues conjuguées, les filaments du thalle sont simples et isolés jusqu'au moment où la sexualité intervient et où, comme on le sait, la composition chimique varie : alors la propriété anastomotique apparaît, ce qui rend possible la conjugaison des gamètes.

On pourrait objecter qu'ici l'anastomose fait partie de l'acte sexuel et qu'elle doit être distraite de l'ordre des faits que nous examinons. Tel n'est pas mon avis ; en regardant les choses de près, on voit que la branche anastomotique qui s'établit entre les deux filaments, apparaît avant les phénomènes sexuels proprement dit ; c'est seulement après son achèvement que les corps protoplasmiques se contractent et que le tropisme spécial qui régit la conjugaison commence à se manifester. En réalité, la propriété anastomotique apparaît ici à l'occasion de la sexualité, comme dans d'autres cas elle s'efface à l'occasion d'une autre modification dans la composition chimique. Et ce qui prouve bien qu'elle n'est pas indissolublement liée à la sexualité, c'est que l'apparition de la propriété anastomotique aux approches de la conjugaison est un phénomène particulier aux Conjuguées ; chez les Conferves, il ne se forme pas d'anastomose et c'est un simple orifice qui permet aux gamètes de sortir pour se rencontrer au dehors.

La plupart des Myxomycètes, *Chondrioderma difforme* par exemple, se développent en plasmodies rétifformes auxquelles la névroglie périphérique peut être comparée. Lors de la sporulation, c'est-à-dire à une période où la composition chimique se modifie et où tous les tropismes changent de sens, les spores s'isolent par un procédé qui, tout détail mis de côté, rappelle un peu celui de l'isolement des fibres à myéline au moment de la métamorphose. De ces spores naissent des zoospores ciliées, qui se transforment en myxamibes, encore libres ; mais bientôt la nécessité de l'anastomose reparait progressivement, les myxamibes se rassemblent, puis se soudent, la plasmodie se reconstitue et le cycle recommence.

Nous voici bien loin de notre point de départ, en apparence tout

au moins. Mais les phénomènes biologiques obéissent tous aux mêmes lois fondamentales, du haut en bas de l'échelle des êtres vivants, si bien que leur classement amène nécessairement des rapprochements entre les objets les plus divers. L'avantage que nous retirerons des comparaisons que nous venons de faire sera une compréhension moins étroite de la signification et de la valeur réelle des dispositions constatées dans le nerf.

Partout où nous avons pu observer dans de bonnes conditions, les prolongements des neurones n'ont manifesté aucune tendance à l'anastomose, tandis que cette tendance est évidente, mais variable, dans leurs gaines névrogliales. Nous en tirerons cette conclusion que la faculté de s'anastomoser n'appartient pas aux neurites qui croissent dans les conditions habituelles. Mais nous n'aurions pas le droit de nous étonner si un jour, dans certaines conditions particulières, on parvenait à mettre chez eux cette faculté en évidence.

Récemment Giuseppe Levi a obtenu des réseaux anastomotiques de neurites dans des cultures de tissus ¹. Ce fait est très intéressant. Les recherches ont été parfaitement conduites et il n'y a pas lieu de douter de la réalité des aspects observés ; mais il peut être difficile, dans les conditions de l'expérience, de distinguer une anastomose d'un simple accollement, et d'ailleurs l'auteur lui-même remarque que, dans quelques cas, des anastomoses constatées à un moment donné se sont spontanément défaites au cours de la croissance ultérieure ; c'est pourquoi il est prudent de faire, pour l'instant, quelques réserves quant à l'interprétation. Mais si le fait se vérifie, nous pourrions l'invoquer à l'appui des considérations qui précèdent ².

Appendice

L'ensemble de mes travaux sur le nerf périphérique, dont le chapitre qui précède donne un exposé synthétique, a été récem-

1. GIUSEPPE LEVI. *Connessioni e struttura degli elementi nervosi sviluppati fuori dell'organismo*. Accademia dei Lincei, XII, 4, 1917.

2. Extrait du programme du cours professé en 1918 : *La régénération nerveuse dans la série animale*, paru dans : Bulletin biologique de la France et de la Belgique, t. LIV, 1920.

ment critiqué par S. Ramon Cajal¹. Quel que soit le regret que j'éprouve à me trouver en désaccord avec l'illustre maître de Madrid, qui m'est infiniment cher par ses admirables découvertes et par sa bonté extrême, dont j'ai éprouvé les effets répétés, je ne puis me soustraire à l'obligation de signaler une critique qui part de si haut ; j'indiquerai la raison du désaccord, sans entrer dans une discussion complète, dont le lecteur trouvera d'ailleurs les éléments au cours de ce livre : c'est une simple question de technique.

La régénération du nerf dans les cicatrices, de même que son évolution chez l'embryon, est une pantomime qui se joue à trois personnages — le neurite, la névroglie et le fibroblaste — et dont il s'agit de reconstituer le scénario. Suivant que, de sa place, le spectateur verra plus ou moins bien l'un quelconque des acteurs, la version qu'il donnera de la pièce variera du tout au tout. Or, comme je l'ai montré (v. fig. 83 et 84, pp. 327-8), les méthodes par imprégnation d'argent, auxquelles Cajal attache une importance presque exclusive, ne permettent pas d'étudier la névroglie périphérique ; sauf dans des conditions exceptionnelles, elles déforment considérablement le neurite en le rétractant, ce qui est plutôt un avantage lorsque l'on se borne à observer son mode de ramification ; mais il est évident que, dans leur forme actuelle, elles ne peuvent pas servir pour la recherche des rapports précis de ce neurite, tellement aminci, avec les éléments qui l'environnent, eux-mêmes défigurés. Ce n'est pas qu'elles ne laissent entrevoir la gaine névroglie des travées nerveuses dans les cicatrices ; Cajal, qui l'a aperçue, la considère comme une « membrane nucléée », destinée à former la gaine conjonctive de Henle. La figure 84, p. 328, montre très clairement comment cette interprétation s'explique. Mais si l'on s'adresse à des coupes transversales pratiquées en séries, sur des pièces fixées par un liquide osmio-chromo-acétique, il est facile de se rendre compte de la disposition réelle — et j'ai indiqué les motifs pour lesquels il y a lieu de tenir pour valables les aspects donnés par ces coupes.

Si j'insiste sur ces détails, c'est qu'ils ont des conséquences importantes dans la pratique. Cajal met sur le compte d'une attraction

1. S. RAMON CAJAL. *Algunas observaciones contrarias a la hipotesis syncytial de la regeneration nerviosa y neurogenesis normal*. Trabajos del laboratorio de investigaciones biologicas, t. XVIII, f. 4, mars 1921.

chimio-tropique des gaines de Schwann du bout inférieur du nerf la progression des neurites dans la régénération, et il donne, entre autres, cette preuve à l'appui de son opinion, qu'un fragment de nerf tué, introduit dans une plaie nerveuse, ne reçoit pas de fibres régénérées, tandis que celles-ci passent à côté de lui pour se rendre au bout inférieur du nerf sectionné¹. Mais quand on sait que, des surfaces de section du bout supérieur du nerf *et de son bout inférieur*, il naît un réseau névroglie dont les travées cheminent au hasard dans les lieux de moindre résistance, on comprend fort bien que, les deux plasmodes finiront par se rencontrer en quelque point, lorsque les bouts ne sont pas trop éloignés, ou bien, malgré leur éloignement, lorsqu'ils ne sont séparés par aucun obstacle ; de cette façon, une voie facile, rapidement dilatée, sera ouverte aux neurites pour passer du bout supérieur au bout inférieur, tandis que le fragment de nerf mort, qui n'envoie pas de réseau névroglie, ne pourra rien recevoir. Dès lors, si l'on est à la recherche d'un conducteur, pour les cas de blessure avec perte de substance d'un nerf, et si l'on a supposé, *a priori*, qu'un nerf mort pourrait remplir ce rôle, on ne s'arrêtera pas à cette expérience négative, mais on en fera d'autres, en prenant soin de ne pas mettre le fragment de nerf mort en concurrence avec le bout inférieur du nerf sectionné ; on pratiquera une large résection et on suturera le greffon aux deux bouts du nerf, sans se demander si l'influence neurotropicque du bout inférieur pourra se transmettre à travers le greffon à plusieurs centimètres de distance. Et, en agissant de cette façon, on constatera qu'en effet le greffon de nerf mort est un excellent conducteur dans les cas de plaie avec perte de substance — c'est d'ailleurs à peu près la seule notion utilisable pour la pratique que fournisse l'étude expérimentale de la régénération nerveuse.

1. S. RAMON CAJAL. *Estudios sobre la degeneracion y regeneracion del sistema nervioso*. Madrid 1913, t. I, p. 360 ; fig. 136.

DEUXIÈME PARTIE

DOCUMENTS

(Travaux du laboratoire d'Histologie comparée, au Collège de France,
et du laboratoire Esquirol, à la Salpêtrière)

I

ANATOMIE GÉNÉRALE DE LA FIBRE NERVEUSE

I

STRUCTURE DE LA FIBRE NERVEUSE A L'ÉTAT NORMAL

Lorsque l'on dissocie un nerf périphérique, on isole des unités anatomiques, les fibres nerveuses, qui ne sont pas des éléments simples, mais que l'on doit considérer comme des complexes hétérogènes. Chaque fibre nerveuse périphérique est, en effet, constituée par un ou plusieurs neurites contenus dans une gaine protoplasmique commune, d'origine ectodermique, la *gaine* de Schwann, que limite en dehors une *membrane*. Elle possède en outre une mince enveloppe conjonctive propre, qui fait partie de l'endonèvre.

La fibre nerveuse périphérique est donc un petit territoire distinct, séparé du mésoderme par la membrane de Schwann, dans lequel chemine l'élément nerveux fonctionnel, le neurite.

Il y a deux espèces de fibres nerveuses périphériques: 1^o les *fibres à myéline*, qui ne contiennent jamais qu'un seul neurite à l'état adulte — ce sont des fibres *simples*; 2^o les *fibres sans myéline*, ou fibres de Remak, qui contiennent plusieurs neurites enfermés dans une gaine névroglie commune — ce sont des fibres *composées*.

Dans le système nerveux central, les dispositions sont différentes. Les fibres que l'on isole par la dissociation ne sont pas les homologues des fibres nerveuses périphériques, mais seulement des neurites que ces dernières contiennent. En réalité c'est le système nerveux central tout entier qui pourrait être considéré comme l'homologue d'une fibre nerveuse périphérique composée, puisqu'il est constitué par un territoire ectodermique dans lequel siègent des éléments nerveux multiples, au sein d'un appareil névroglie commun.

La névroglie centrale — la vraie névroglie — est très différente

anatomiquement de ce que j'appelle la névroglie périphérique, à l'exemple de Held ; elle provient de l'ectoderme, comme cette dernière, mais d'une autre région. Les neurites ont également des caractères spéciaux dans le système nerveux central ; ceux qui franchissent la frontière pour passer dans le nerf périphérique subissent une brusque transformation au moment où ils traversent la pie-mère. D'une façon générale ils sont beaucoup plus grêles dans les centres que dans les nerfs périphériques. Les différences de structures qu'ils présentent dans ces deux territoires seront notées successivement à leur place dans la description qui suit.

I

FIBRES A MYÉLINE

A. — *Fibres à myéline chez les vertébrés.*

I. — EXAMEN A L'ÉTAT VIVANT. — C'est par l'étude de la fibre nerveuse fraîche, dissociée dans une sérosité indifférente, qu'il faut commencer, si l'on veut comprendre l'architecture de cet élément délicat. On acquiert ainsi un certain nombre de notions fondamentales qui se présentent avec un caractère de certitude absolue et qui permettent de s'orienter parmi la multitude des aspects divers fournis par les techniques histologiques.

La fragilité des tubes nerveux est telle que beaucoup d'histologistes n'ont ajoutée aucune foi aux images obtenues à l'état frais ; c'est ainsi que l'on a pu émettre des doutes sur la réalité des incisions de Schmidt-Lanterman, pourtant si faciles à voir. Certains ont cherché à tourner la difficulté en observant les nerfs des membranes minces, que l'on peut étaler sans traumatisme notable ; mais les fibres nerveuses contenues dans ces membranes sont trop petites pour que leur étude soit profitable.

Il vaut mieux s'attaquer au nerf sciatique d'animaux jeunes et en pratiquer la dissociation ; quelques tours de mains, beaucoup de patience et un peu de chance permettent d'obtenir des préparations où il reste des fibres intactes, toujours en très petit nombre.

Cette étude est laborieuse, mais indispensable ; elle doit être faite avec patience et poursuivie fort longtemps, afin que l'obser-

vateur puisse se familiariser avec toutes les catégories d'artefacts traumatiques et apprendre à distinguer les rares portions de tubes complètement épargnées. La critique des images se fait d'elle-même ; il suffit d'avoir vu une fois une fibre non altérée pour comprendre que ce délicat cylindre de cristal, aux lignes pures, aux contours géométriques, représente bien la forme réelle de la fibre à myéline. L'observation minutieuse des fibres altérées par tiraillement ou par écrasement permet ensuite, en profitant des hasards heureux, de procéder à une sorte de dissection microscopique des fibres nerveuses ; on obtient ainsi des renseignements d'une grande valeur concernant certaines dispositions qui sont invisibles sur la fibre intacte (fig. 12).

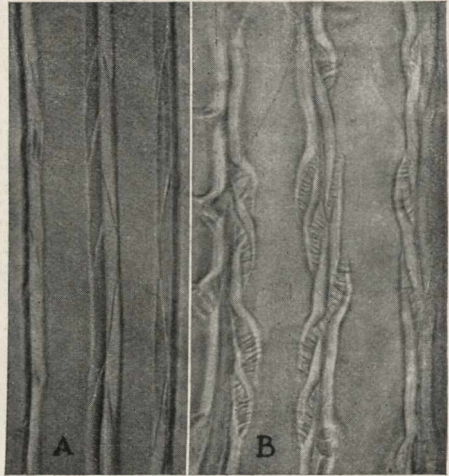


Fig. 12. — Fibres du sciatique du lapin dissociées dans l'eau salée à l'état frais.

A, deux grosses fibres intactes, avec leurs incisures de Schmidt-Lauterman. — B, altération traumatique, clivage des lamelles de myéline au niveau des incisures. 650 diamètres.

On peut aussi opérer de la façon suivante : sous un nerf mince, un sciatique de grenouille par exemple, que l'on aura dénudé avec les plus grandes précautions, on glisse les deux branches d'un U découpé dans une feuille d'étain. Les extrémités de ces branches sont rabattues et pincées sur le nerf, qui est ensuite coupé de part et d'autre. Le tout est porté entre lame et lamelle dans une sérosité indifférente, par exemple l'humeur aqueuse de l'animal lui-même auquel le nerf est emprunté. La préparation ainsi obtenue est suffisamment transparente pour permettre de prendre, à un

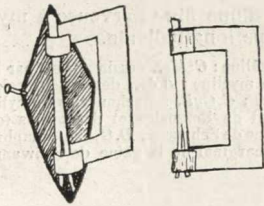


Fig. 13.

bon éclairage, une idée précise de la forme des fibres superficielles, dans des conditions où la tension normale du nerf est conservée et où les altérations traumatiques sont réduites au minimum (fig. 13).

En procédant de la sorte, on peut constater des faits nouveaux

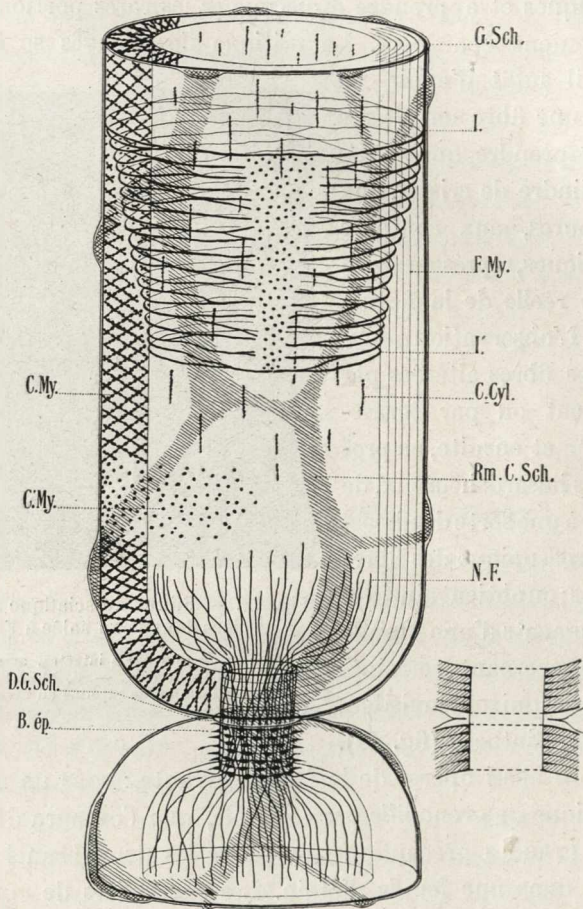


Fig. 14. — Reconstitution graphique, en perspective, d'une fibre nerveuse à myéline; à droite, un étranglement vu en coupe longitudinale.

F.My., feuillet de la myéline; *C.My.*, mitochondries de la myéline; *C' My.*, dessin formé par les extrémités externes des mitochondries à la surface de la gaine de myéline; *B.ép.*, doubles bracelets épineux (les épines sont figurées seulement dans la moitié inférieure); *C.Cyl.*, mitochondries du cylindre; *I.*, incisure de Schmidt-Lanterman, contenant l'appareil de Rezzonico et des grains (ces derniers figurés seulement sur une portion de l'incisure); *G.Sch.*, gaine de Schwann; *D.G.Sch.*, diaphragme de la gaine de Schwann; *Rm.C.Sch.*, réseau protoplasmique marginal de la gaine de Schwann; *N.F.* neurofibrilles.

et dresser un plan de la fibre à myéline entièrement différent du schéma classique (fig. 14).

a. Les *espaces interannulaires* sont relativement faciles à étudier; le cylindraxe, très large, présente un aspect complètement hyalin;

on y distingue de très fines mitochondries longitudinales, qui deviennent un peu plus visibles au bout de quelques instants ; les neurofibrilles ne sont pas visibles, même à l'aide de l'éclairage sur fond noir, contrairement à ce qui a été dit. La myéline, bien visible grâce à sa grande réfringence, forme une gaine mince dont l'épaisseur est, dans tous les points, rigoureusement uniforme ; elle est coupée de distance en distance par les incisures de Schmidt-Lanterman, qui apparaissent sous la forme de lignes obliques exactement symétriques de part et d'autre de la fibre ; ces lignes sont les coupes optiques d'une membrane circulaire dont la forme répond à la surface de révolution d'un tronc de cône (fig. 12).

Qu'un traumatisme survienne, immédiatement l'aspect change. La myéline paraît se diviser en une grande quantité de filaments : en réalité, ce que l'on a pris pour des filaments n'est pas autre chose que la coupe optique de lamelles excessivement minces, et je me suis assuré que cet aspect décèle le clivage de la gaine de myéline en feuillets très nombreux. Comme cet accident se produit tout d'abord au niveau des incisures de Schmidt-Lanterman, il apparaît là des figures souvent très élégantes, qui montrent bien la structure régulièrement feuilletée de la gaine de myéline (fig. 12 B, et 15).

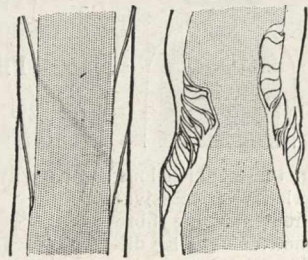


Fig. 15. — Fibres du lapin dissociées à l'état frais.

A gauche, incisures de Schmidt-Lanterman intactes ; à droite, une incisure avec clivage traumatique des feuillets de la myéline.

L'emploi de techniques plus compliquées permet d'obtenir des préparations durables et d'étudier plus complètement ces lamelles de myéline, mais le simple examen du nerf vivant suffit déjà à établir leur réalité. Il y a là une disposition fort intéressante au point de vue physique, car la myéline est une substance lipode, liquide ou semi-liquide ; on retrouve d'ailleurs cette constitution feuilletée dans les sphères creuses qui se forment lorsque l'on émulsionne de la myéline pure, retirée des centres nerveux par des procédés chimiques. L'étude complète des artefacts traumatiques permet encore de reconnaître quelques propriétés physiques assez singulières de cette substance.

Diverses considérations portent à penser que ces lamelles minces liquides, qui s'écartent ainsi sous l'influence du moindre traumatisme, sont groupées en feuillets secondaires et que ceux-ci sont, dans le nerf vivant, séparés les uns des autres par une substance spéciale. L'on peut supposer que cette disposition joue un rôle important dans la conduction du fluide nerveux ; ce rôle n'est évidemment pas indispensable, puisque les fibres de Remak sont dépourvues de gaine de myéline ; il est simplement utile, puisque les fibres à myéline nous apparaissent comme un appareil perfectionné, destiné aux transmissions rapides.

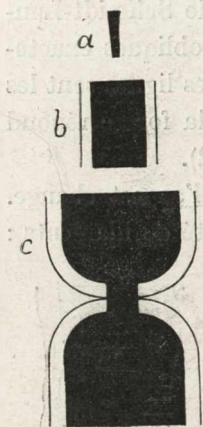


Fig. 16. — Dimensions prises successivement par une fibre motrice dans les différents points de son parcours, d'après des mensurations effectuées à l'état frais.

a, extrémité du cône cylindraxile (origine de la fibre) ; b, portion intramédullaire de la fibre radriculaire ; c, fibre du nerf périphérique, à partir de la pie-mère.

Chez certains Crustacés, comme on le verra plus loin (p. 251) les fibres nerveuses possèdent aussi une gaine de myéline, qui n'est pas du tout l'homologue de celle des fibres des vertébrés, puisqu'elle siège en dehors et non en dedans des noyaux de la gaine de Schwann ; pourtant, au point de vue physique, les lamelles de cette myéline sont disposées, autour de l'élément fonctionnel, de la même façon que chez les vertébrés.

Une autre constatation peut être faite sur le nerf frais : la fibre nerveuse à myéline est énorme par rapport au prolongement de la cellule qui lui a donné naissance.

Des mensurations, pratiquées à l'état frais, sans aucune rétraction artificielle, m'ont montré que, si l'on représente par 1 la surface de section du cône cylindraxile au sortir de la cellule nerveuse, celle du cylindraxe vaut 30 dans la portion intramédullaire des racines antérieures, 160 dans les espaces interannulaires du nerf périphérique et 10 dans les étranglements de Ranvier (fig. 16). L'augmentation de volume du cylindraxe est due, comme nous le verrons plus loin, à une sorte d'œdème physiologique, qui se défait avec une grande facilité après la mort. On doit supposer que cette boursouffure, particulièrement marquée dans la fibre à myéline, est en rapport avec les propriétés physiques de la myéline. La

myéline, en effet, forme un cylindre creux qui reste béant par l'effet de la tension superficielle de chacune de ses lames. Comme l'épaisseur de la gaine de myéline est déterminée par sa structure, toute augmentation de sa substance aura pour effet d'élargir la cavité du cylindre et d'exercer, par conséquent, une sorte de succion sur le cylindraxe, qui devient œdémateux par ce fait même. On peut s'expliquer ainsi les dimensions considérables des fibres à myéline par rapport aux fibres sans myéline, et aussi les différences de dimensions qui existent entre les différents territoires d'une même fibre, suivant la qualité de la myéline, c'est-à-dire suivant qu'il s'agit de territoires appartenant au système nerveux central ou au système nerveux périphérique.

D'autre part, les propriétés des lamelles de myéline montrent que l'équilibre de la gaine repose entièrement sur des phénomènes de physique moléculaire et en particulier sur les effets de la tension superficielle ; par conséquent, toutes les structures que l'on a décrites comme appareils de soutien de la gaine, telles que le réseau de neurokératine et l'appareil de Rezzonico, doivent avoir, en réalité, des fonctions tout autres : leur rôle mécanique ne peut qu'être nul. Dans les boules creuses obtenues par émulsion de myéline pure, les parois gardent leur forme caractéristique en l'absence de tout appareil de soutien.

Enfin, il est un dernier renseignement donné par l'examen à l'état frais, qui permet de juger un grand nombre d'aspects artificiels, produits par les différentes techniques histologiques ; la gaine de myéline est toujours très mince par rapport au cylindraxe ; son épaisseur ne dépasse jamais le $\frac{1}{3}$ du diamètre de ce dernier, et le plus souvent le rapport, qui est variable suivant les espèces animales et suivant les nerfs, est encore plus petit. Par conséquent, toutes les fois que l'on se trouvera en présence d'une image où ce rapport est renversé, on peut être sûr qu'il s'est produit un artefact, dont le mécanisme devra être élucidé avant que l'image en question puisse être utilisée pour l'étude de la fibre nerveuse.

b. Les *étranglements de Ranvier* sont beaucoup plus fragiles que les espaces interannulaires, aussi leur étude à l'état frais est extrêmement délicate. Leur forme exacte n'avait jamais été décrite ni

figurée ; j'ai montré qu'elle dérive tout naturellement de la structure feuilletée de la myéline (fig. 17, 18, 19).

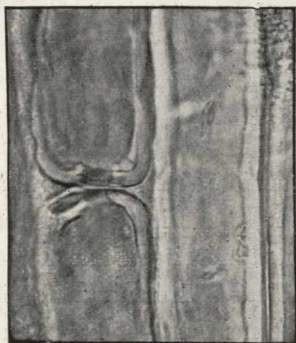


Fig. 17. — Photographie de deux fibres du sciatique du rat, dissociées à l'état frais.

A gauche, un étranglement annulaire dont la moitié supérieure est presque intacte, sauf que la myéline s'est écartée, à droite, du cylindraxe sur une petite étendue, en lui restant rattachée par deux brides. La moitié inférieure est déformée artificiellement : à gauche, on voit un clivage étendu de la myéline

On remarquera les stries parallèles à la face interne de la cavité cylindrique dans laquelle passe la portion étroite du cylindraxe.

La gaine s'emboutit à l'extrémité de chaque segment interannulaire, en décrivant une courbe régulière, pour devenir perpendiculaire au cylindraxe, sur une portion rétrécie duquel elle vient s'insérer circulairement. Dans tout ce trajet la gaine conserve son épaisseur sans changements ; comme la portion du cylindraxe sur laquelle elle se termine est elle-même exactement cylindrique, c'est une section normale de la gaine myéline qui se fixe ainsi à l'axone, auquel chaque feuillet adhère par sa tranche. La portion étroite du cylindraxe forme donc une sorte de clé de voûte, au sommet de la coupole de myéline. L'espace interannulaire voisin

se termine par une coupole semblable, mais dirigée en sens inverse ; les deux coupoles de myéline viennent presque jusqu'au contact et les orifices dont elles sont percées à leurs sommets se mettent en face l'un de l'autre, de façon à constituer un canal cylindrique par où passe la portion étroite du cylindraxe.

Toutes les surfaces ont ici une forme strictement géométrique et les angles sont à arêtes vives, parce que les lamelles de la gaine de myéline sont toutes coupées au même niveau.

Le canal qui fait communiquer entre eux les deux espaces interannulaires voisins, présente à sa surface interne une striation transversale très délicate et très régulière :

c'est dans ces stries que se logent les crêtes épineuses sur lesquelles



Fig. 18. — Photographie d'une fibre du sciatique du rat, dissociée à l'état frais.

Clivages artificiels de la gaine de myéline aux points où elle s'insère, par sa tranche, sur la portion étroite du cylindraxe.

je reviendrai plus loin. Elles sont parfaitement visibles dans les étranglements intacts à l'état frais, ce qui prouve d'une façon certaine l'existence réelle de la structure que j'ai décrite sous le nom de *double bracelet épineux*.

Lorsque l'étranglement observé n'est pas tout à fait intact, on voit des fentes se produire au niveau des stries du canal cylindraxile. Ces fentes sont plus ou moins nombreuses et s'avancent plus ou moins dans l'épaisseur de la myéline, qu'elles clivent en feuillets

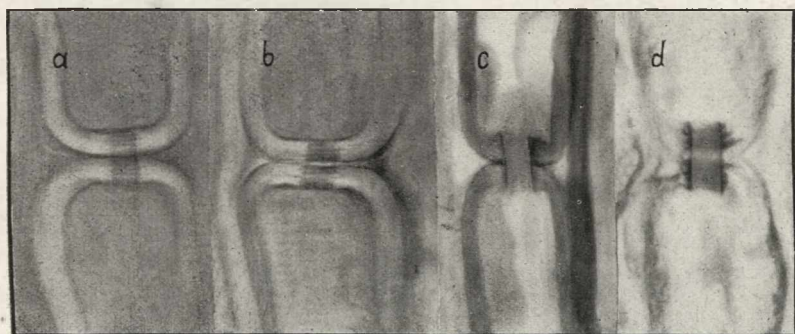


Fig. 49. — Etranglements de Ranvier, nerf sciatique du lapin (photographies sans retouche).

a et *b*, fibres dissociés à l'état frais, avec étranglements intacts. On remarquera : 1° l'absence de renflement biconique au niveau de la portion étroite du cylindraxe ; 2° les stries parallèles à la surface interne du canal cylindrique ou passe la portion étroite du cylindraxe — c'est dans ces stries que se logent les éléments des bracelets épineux.

c, fibre fixée par le liquide J, de Laguesse, et colorée par la fuchsine acide (coupe à la paraffine). Le tube de renforcement de la gaine du cylindraxe (formation continue) se dessine sous la forme de deux lignes foncées qui bordent la portion étroite du cylindraxe, sans présenter aucune solution de continuité ; les épines des bracelets ne sont pas visibles. La forme générale de l'étranglement est conservée dans ses traits essentiels.

d, fibre fixée par le bichromate de potasse (15 jours à l'étuve) et colorée par la fuchsine acide (coupe à la paraffine). Double bracelet épineux, formation discontinue.

minces ; ainsi apparaissent des images tout à fait comparables à celles qui se forment au niveau des incisures de Schmidt-Lanterman (fig. 18).

Il ne doit subsister aucun doute sur la forme réelle des étranglements ; tout au plus pourrait-on discuter sur la distance exacte qui sépare les deux coupoles de myéline adossées ; très souvent cette distance paraît exagérée par suite des tiraillements subis ; en me basant sur les images qui m'ont paru le moins déformées, je crois pouvoir admettre qu'elle est égale à environ le quart de l'épaisseur de la gaine de myéline. C'est à peu près ce que montrent également les préparations où les bracelets sont colorés électivement.

Chez les Batraciens, la forme des étranglements diffère sensiblement de la description qui vient d'être donnée et qui se rapporte exclusivement aux nerfs des Mammifères.

Au lieu de se terminer par des coupes, régulièrement arrondies à l'état frais, les segments interannulaires se renflent en ampoules au voisinage de l'étranglement, et ces ampoules sont remarquables par leurs plis très accentués ; Ranvier a parfaitement décrit ces

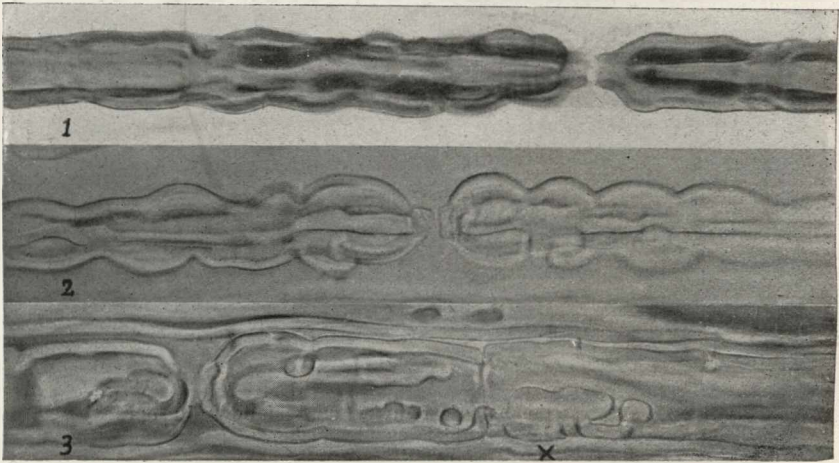


Fig. 20. — Fibres à myéline de la grenouille : ampoules et crêtes longitudinales de Ranvier.

1, fibre fixée par l'acide osmique. — 2, fibre dissociée à l'état frais, sans artefacts. — 3, fibre dissociée à l'état frais, fortement altérée : au point X, il existe un pli de la myéline, avec invagination en doigt de gant, qui pourrait donner l'illusion d'un épaississement localisé de la gaine.

plis, sous le nom de *crêtes longitudinales* de la gaine de myéline, et a montré qu'ils portent une série de *mamelons arrondis*, dus à un plissement transversal surajouté au plissement longitudinal (fig. 20).

Les ampoules de Ranvier se prolongent, du côté de l'étranglement, par un tronc de cône que dessinent les lamelles de myéline en venant s'insérer *obliquement* sur le cylindraxe, et non pas *perpendiculairement*, comme chez les Mammifères. Cette région est excessivement altérable.

La gaine de myéline, chez les Batraciens, est donc beaucoup trop large au niveau de l'extrémité des segments et cet excès d'étoffe entraîne la formation des plis observés.

II. — ÉTUDE PAR LES TECHNIQUES HISTOLOGIQUES. — L'emploi des différents fixateurs et colorants usités en cytologie est nécessaire pour pousser plus loin l'analyse de la fibre nerveuse.

En variant mes techniques, j'ai observé un certain nombre de faits nouveaux dont les uns viennent compléter les résultats de l'étude à l'état frais, tandis que les autres concernent des structures complètement inaccessibles à ce mode d'examen. Comme tous ces faits se tiennent entre eux, je les décrirai dans un ordre logique, en signalant seulement au passage ceux qui établissent une transition entre les images obtenues directement de la fibre vivante, et celles qui appartiennent exclusivement au domaine, toujours un peu incertain, de la technique histologique.

a. *Structure de la gaine de myéline. Les mitochondries et les travées rayonnantes.* — Si après avoir traité un nerf par le bichromate acétique et en avoir pratiqué des coupes transversales minces, on colore par l'hématoxyline au fer, on obtient une image remarquable.

Le cylindraxe est plus ou moins rétracté suivant la dose d'acide acétique ; il a pris la forme étoilée, qui est connue depuis longtemps et dont la signification n'a encore pas été comprise. Dans ces préparations, la raison de cette déformation du cylindraxe devient très claire : les branches des étoiles se continuent par de fins tractus divisés dichotomiquement, qui traversent toute l'épaisseur de la gaine de myéline pour aller se fixer à sa limite externe ; ces tractus sont très nombreux ; ils constituent une élégante formation radiée qu'il ne faudrait pas confondre avec ce que plusieurs auteurs allemands ont décrit sous le nom de « Radspeichenbau » — je reviendrai plus loin sur ce point. La gaine de myéline a augmenté de volume, dans la proportion où le cylindraxe est rétracté ; elle s'est dilatée par suite du clivage de ses feuilletts ; ceux-ci se sont écartés les uns des autres, comme si une substance intermédiaire s'était considérablement gonflée ; ils forment cinq ou six cercles concentriques très réguliers. L'ensemble de la figure dessine une toile d'araignée, avec ses cercles concentriques, recoupés par des lignes radiées (fig. 21, d).

Cette préparation montre tout d'abord qu'il y a continuité entre la substance du cylindraxe et celle de cette formation radiée, qui

s'étend jusqu'à la surface externe de la fibre, au travers des lamelles de la myéline. Il existe donc entre le cylindraxe et la gaine de myéline des relations beaucoup plus intimes qu'on ne le croit actuellement. La myéline est considérée comme appartenant à la cellule de Schwann ; la technique que je viens d'indiquer suffirait

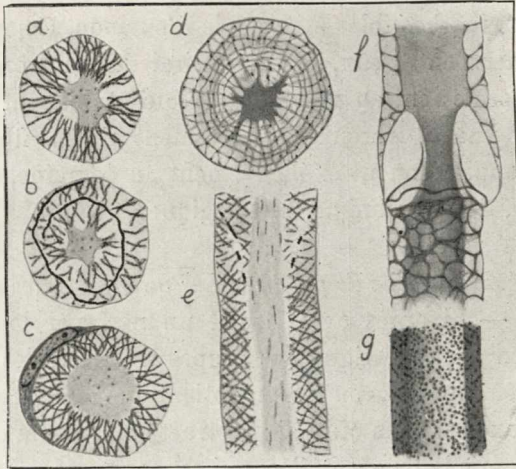


Fig. 21. — Structure de la gaine de myéline dans les nerfs périphériques (a-e, cobaye ; f, chat ; g, lapin).

a-c, mitochondries de la gaine de myéline (radiées) et du cylindraxe (longitudinales).

En b, deux filaments de l'appareil de Rezzonico.

En c, corps d'une cellule de Schwann avec son noyau.

En e, coupe longitudinale, avec une incisure de Schmidt-Lanterman (Bichromate acétique, fuchsine acide).

d, travées radiées dans lesquelles sont contenues les mitochondries figurées plus haut (ici invisibles) ; cercles concentriques de la myéline. La forme étoilée du cylindraxe rétracté résulte de la continuité de sa substance avec celle des travées radiées, tirillées par le gonflement de la gaine de myéline (hématoxyline ferrique).

f, réseau de neurokératine formé par altération de l'appareil mitochondrial ; une incisure gonflée montre la membrane, isolée sur ses deux faces (en haut, on n'a figuré qu'une seule coupe optique ; en bas, la fibre dans toute son épaisseur) ; formol, fuchsine acide.

g, figure dessinée par l'imprégnation osmiée suivie d'un traitement par le chlorure d'or.

à montrer qu'en réalité elle fait partie intégrante de la fibre nerveuse proprement dite dont elle constitue la couche externe, différenciée et préposée à des fonctions spéciales. Cette manière de voir est corroborée par un grand nombre de faits, ainsi qu'on le verra plus loin.

Les deux éléments de cette figure étoilée doivent être étudiés de plus près.

1° Les cercles concentriques sont-ils constitués par de la myéline pure ou par un complexe albumino-lipoïde ? nous ne pouvons pas le savoir, pas plus que la constitution exacte des feuillettes de la

gaine observés dans les dissociations à l'état frais. Mais il importe peu ; les résultats obtenus à l'état vivant nous montrent que l'artefact produit par le bichromate acétique correspond à des dispositions réelles. Nous trouvons, il est vrai, un nombre beaucoup moins considérable de feuillettes que le clivage mécanique ne faisait apparaître de lamelles ; mais cette disposition s'explique fort bien si l'on suppose que les lamelles élémentaires sont groupées périodiquement en feuillettes composées. Ce qui tend à prouver qu'il en est bien ainsi, c'est la correspondance remarquable qui existe entre le nombre des feuillettes décelés par le bichromate acétique et celui des crêtes des *doubles bracelets épineux* ; comme nous le verrons plus loin, ces derniers organes servent à l'insertion de la tranche de la gaine de myéline sur le cylindraxe, au niveau des étranglements : or, les rangées d'épines sont, dans chaque bracelet simple, au nombre de cinq à six, pour les grosses fibres.

2° Les tractus radiés sont certainement étirés et déformés par la préparation ; mais ils ne constituent pas un coagulum artificiel quelconque ; le fait que les feuillettes de la myéline ont gardé leur forme caractéristique, tout en s'écartant les uns des autres, doit nous faire admettre que les filaments qui les recourent ne sont pas très modifiés. Un autre mode de coloration vient appuyer cette conclusion et donner en même temps la signification complète de ces tractus.

Si on colore la préparation, après fixation au bichromate acétique, par la méthode d'Altmann, ou bien encore par celle de Benda, on voit apparaître, à la place de ces tractus ramifiés, une quantité énorme de filaments granuleux, obliques dans divers sens, qui s'étendent du cylindraxe à la périphérie de la fibre. Ces filaments, qui ressemblent à des bacilles, sont très nettement individualisés ; ils se terminent librement à chacune de leurs extrémités. La comparaison avec la figure précédente montre qu'ils siègent dans les tractus radiés et ramifiés décrits plus haut ; mais ils restent simples et suivent un trajet plus ou moins curviligne, en s'engageant, à chaque bifurcation, dans une seule des deux branches du tractus protoplasmique auquel ils appartiennent (fig. 21, *a-c, e* ; fig. 22 et 23).

Ces filaments sont des *mitochondries*, il n'y a pas à en douter, et

les tractus dans lesquels ils sont placés sont en continuité avec le neurite. Cette formation radiée infiniment délicate s'étend dans toute l'épaisseur de la gaine de myéline ; elle se transforme avec une facilité extrême en une série d'artefacts plus ou moins grossiers, qui ont égaré pendant bien longtemps les histologistes et dont je montrerai plus loin la genèse.

La seule objection que l'on pour-



Fig. 22. — Photographie des mitochondries de la myéline, coupe transversale des racines rachidiennes (bichromate acétique, fuchsine acide).

Une seule fibre, au milieu, est complètement intacte ; les autres sont toutes plus ou moins altérées.

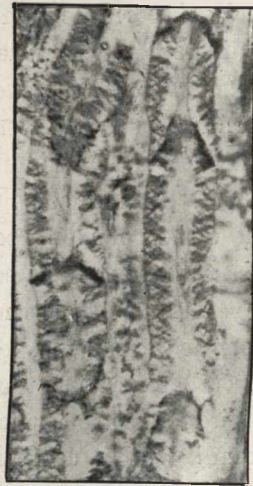


Fig. 23. — Photographie des mitochondries de la myéline, dans un nerf périphérique, vues sur une coupe longitudinale. Incisures de Schmidt-Lanterman (Bichromate acétique, fuchsine acide).

rait faire aux mitochondries que je viens de décrire est leur aptitude à se colorer après un fixateur qui contient une assez grande quantité d'acide acétique. Mais les propriétés du chondriome subissent des variations d'une espèce cellulaire à une autre, et même d'un territoire cellulaire au territoire voisin. Il se trouve justement que les mitochondries du cylindraxe, qui forment des bâtonnets dans l'axe de la fibre, se colorent également, quoique un peu moins bien, dans les mêmes pièces que les mitochondries de la myéline ; celles de la cellule nerveuse, par contre, ne se colorent pas du tout.

La signification véritable de cette structure complexe de la

myéline ne peut être pas comprise sans l'étude du développement de la fibre nerveuse et celle-ci, pour être fructueuse, doit être faite chez l'adulte, sur les fibres en voie de régénération après section. Je renvoie pour les détails à la note où cette étude est faite (p. 337); ici je ne mentionnerai que la conclusion à laquelle je suis arrivé, à savoir que la gaine de myéline est, suivant toute vraisemblance, une gigantesque *mitochondrie composée*. Les figures que les techniques permettent de faire apparaître dans la myéline adulte, filaments mitochondriaux, épines des bracelets, membranes des incisures et leur contenu, ne sont, si cette conception est exacte, que des éléments de mitochondrie et il est très remarquable que certaines de ces parties affectent elles-mêmes la forme des mitochondries ordinaires.

L'étude de la gaine de myéline est donc pour nous un moyen d'atteindre l'organisation des mitochondries en général. Les mitochondries ordinaires sont beaucoup trop petites pour que nous puissions espérer déceler en elles des structures; si, comme j'en suis convaincu, la myéline est une mitochondrie accessible à l'examen, la complication de son organisation, loin d'être un simple objet de curiosité, acquiert une importance considérable.

Il est donc nécessaire d'établir nettement la réalité de cette structure et la valeur des images que je viens de décrire, d'autant plus que pour les voir il faut employer des techniques délicates, difficiles à réussir et qui ne semblent pas avoir été utilisées depuis que je les ai indiquées.

Pour réussir la fixation au bichromate acétique, il faut employer des racines médullaires de lapin et traiter les pièces avec le plus grand soin. On s'efforcera d'éviter tout traumatisme pendant le prélèvement et on déposera dans le fixateur sans les tendre les fragments recueillis. Le liquide qui réussit le mieux est composé de : eau 100, bichromate de potasse 5, acide acétique 1,25 ou 2,50. La durée de fixation est de 24 heures. Même en prenant les plus grandes précautions, on échoue souvent et l'on obtient des images déformées, qui sont inutilisables. Mais lorsque l'on parvient à faire gonfler régulièrement la myéline, les préparations sont admirables; les fig. 22 et 23 représentent très fidèlement l'aspect de la plupart des fibres — non pas de toutes, car un certain nombre sont toujours mal fixées.

Il s'agit là, bien évidemment, d'un artefact, mais d'un artefact régulier, qui dissocie la substance compacte de la myéline, de façon à isoler toutes les parties en les déformant le moins possible.

On peut d'ailleurs mettre en évidence les éléments mitochondriaux de la gaine de myéline par des méthodes qui ne la gonflent pas, et qui par conséquent n'apportent pas de grosses modifications dans sa structure. Les mélanges osmio-chromo-acétiques la fixent sous une forme compacte, et ne permettent de colorer aucun détail dans son épaisseur. Mais l'acide osmique décele, comme nous le verrons plus loin, une structure qui répond entièrement à celle que nous venons de décrire : le réseau de Lanterman des fibres bien fixées n'est, en effet, qu'une image des mitochondries, moins claire que celle donnée par le bichromate acétique, mais reconnaissable néanmoins.

Pour obtenir des préparations tout à fait démonstratives, on peut ajouter au bichromate acétique un peu de formol, qui empêche le gonflement ; on obtient ainsi des préparations où la gaine de myéline a conservé son épaisseur normale et où les mitochondries, qui ne sont pas étirées, se voient sous la forme de bâtonnets. Toutefois la méthode la plus intéressante est celle de la coloration vitale par le bleu de méthylène. On traite des fragments de racines par le bleu en solutions très faibles, dont on dépose des gouttelettes au voisinage des surfaces de section. Lorsque les extrémités sont fortement colorées, on fixe et on monte au baume après dissociation. On voit alors souvent les mitochondries de la myéline colorées électivement en place sans aucune déformation de la gaine ; l'aspect obtenu est fidèlement reproduit par la fig 27, *h*. Dans les points où il y a eu des bouleversements traumatiques, on peut voir toutes les transitions entre les points où les mitochondries sont régulièrement fixées et celles où leur substance est employée à faire un réseau de neurokératine typique (fig. 36, p. 250).

Enfin, le D^r Tupa m'a montré que le liquide de Helly, suivi d'un séjour peu prolongé dans une solution de bichromate, fixe parfaitement les mitochondries de la myéline et permet de les colorer très facilement à l'hématoxyline ferrique. C'est là, sans doute, la technique la plus sûre pour les nerfs périphériques, et la seule applicable aux centres nerveux.

b. *Les incisures de Schmidt-Lanterman, leurs filaments (appareil de Rezzonico) et leurs granulations.* — De distance en distance, la gaine de myéline est traversée obliquement dans toute son épaisseur par les incisures de Schmidt-Lanterman.

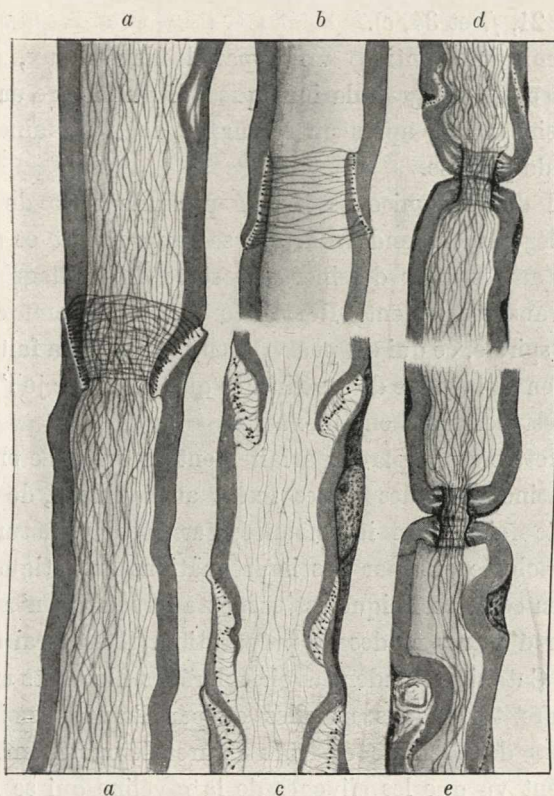


Fig. 24. — Appareil de Rezzonico. étranglements, neurofibrilles; masse périnucléaire et réseau protoplasmique marginal des cellules de Schwann. Cobaye (Langue J, fuchsine acide).

a, incisure bien fixée, surtout à gauche; on voit la gaine du cylindraxe sous la forme d'une mince ligne accolée à la face profonde de la myéline et isolée seulement au niveau de l'incisure. Neurofibrilles.

b, incisure bien fixée; on n'a pas dessiné les neurofibrilles.

c, incisures mal fixées avec clivage des lamelles de myéline, dans l'épaisseur desquelles on voit la coupe optique des filaments de Rezzonico. Neurofibrilles en coupe optique. Cellule de Schwann avec son noyau.

d, étranglement bien fixé, avec le tube de renforcement de la gaine du cylindraxe.

e, étranglement mal fixé, avec formation d'un renflement biconique. Réseau marginal du protoplasma de la cellule de Schwann, contenant une goutte de graisse.

En dissociant des fibres traitées par le formol, puis par l'alcool, et en colorant la préparation par l'hématéine, on peut démontrer que ces incisures sont constituées, comme l'avait indiqué Kuhnt,

par des membranes infundibuliformes, tendues entre le cylindraxe et la surface externe de la fibre. Dans les préparations ainsi obtenues, on voit, en effet, cette membrane complètement isolée sur ses deux faces, grâce à un artefact sur lequel j'aurai l'occasion de revenir (fig. 21, *f*, et 34, *c*).

Cette membrane contient un appareil filamenteux, découvert par Rezzonico, et des granulations que j'ai pu mettre en évidence par la fuchsine acide, après un séjour de deux semaines dans le bichromate de potasse.

L'appareil de Rezzonico est formé par une série de *filaments circulaires*, légèrement onduleux, qui se rapprochent et s'écartent les uns des autres pour dessiner une sorte de treillage à mailles allongées transversalement. Rezzonico le décrit comme un seul filament en spirale, ce qui est peu vraisemblable ; il en fait un appareil de soutien de la gaine de myéline, ce qui, ainsi que je l'ai montré plus haut, est certainement inexact.

J'ai pu mettre cet appareil parfaitement en évidence en colorant par la fuchsine-acide des pièces fixées au liquide J, de Laguesse, (fig. 24). Ce fait a son importance, car cette structure n'avait encore été colorée que par des imprégnations argentiques, et l'on sait combien cette technique est suspecte lorsqu'elle n'est pas corroborée par d'autres modes de préparation. Il est vrai que Golgi, Rezzonico, Catani prétendent avoir coloré les filaments en question par plusieurs techniques usuelles et par l'acide osmique, mais comme leurs descriptions et leurs figures le montrent, ils n'ont probablement vu que les clivages de la myéline qui se forment si facilement au niveau des incisures et qui peuvent fort bien simuler le véritable appareil de Rezzonico. Toutefois, j'ai pu obtenir également, avec l'acide osmique, une coloration pâle, mais très pure, de ces filaments. Après fixation par le bichromate acétique et coloration par la fuchsine-acide, on observe également l'appareil de Rezzonico, sous une forme un peu différente.

Les *granulations* se voient très nettement par la même technique que les bracelets ; elles sont très serrées les unes contre les autres et dessinent parfaitement la morphologie des incisures. Je ne saurais dire si ces granulations, dont on n'aperçoit aucune trace à l'état vivant, résultent de la transformation artificielle d'une substance

non granulaire, des filaments de Rezzonico, par exemple, ou bien s'il s'agit d'un chondriome spécial (fig. 25, *e, f*).

Ce qui est certain, c'est que les incisures, avec leur structure si particulière, ne peuvent plus être considérées comme des ponts protoplasmiques jetés entre la cellule de Schwann proprement dite et une couche de protoplasma qui dépendrait encore de la cellule de Schwann, mais qui serait située entre la gaine de myéline et le cylindraxe. Ainsi disparaît l'une des dispositions essentielles du schéma, actuellement classique, qui met la myéline à l'intérieur du protoplasma de la cellule de Schwann, et la compare à la goutte de graisse d'une cellule adipeuse.

Les incisures de Schmidt-Lanterman se voient aussi fort bien dans le système nerveux central, par exemple dans les coupes longitudinales de moelle après fixation au bichromate. Leur disposition générale est la même que dans les nerfs périphériques, mais leurs granulations sont notablement plus grosses (fig. 26, *a, d*).

c. Le double bracelet épineux, la gaine du cylindraxe et les tubes cylindriques de renforcement au niveau de l'étranglement de Ranvier.

— Ce sont les doubles bracelets épineux des étranglements qui m'ont mis sur la voie, au début de mes recherches sur la fibre à myéline, et qui m'ont fait comprendre l'architecture du segment interannulaire. La technique pour les voir dans leur forme la plus caractéristique est la suivante : un nerf est fixé pendant deux semaines à l'étuve dans une solution de bichromate à 5 p. 100 ; les coupes longitudinales sont colorées par la fuchsine-acide et différenciées à l'acide picrique, ou bien par la technique de Benda. Les bracelets apparaissent alors comme une formation double, les deux moitiés étant séparées par un étroit intervalle. Chaque portion est constituée par 5 ou 6 crêtes circulaires garnies d'épines ; l'ensemble représente un cylindre très régulier (fig. 19, *d* ; 25, *a-d*.)

La signification de cette figure ne pourrait pas être comprise d'après les renseignements fournis par cette seule technique ; elle devient très claire lorsque l'on rapproche cette image de celle qui est fournie par la fibre nerveuse vivante (fig. 19, *a, b*). On voit alors que le cylindre dessiné par le double bracelet épineux correspond à la portion étroite du cylindraxe, que nous avons appris à

connaître ; les crêtes épineuses trouvent leur place dans les stries circulaires que j'ai signalées plus haut ; l'ensemble répond sans aucun doute à l'insertion des feuillets de la myéline sur le cylindraxe.

Ultérieurement, j'ai pu colorer cette structure par la méthode d'Ehrlich, et obtenir des images sensiblement pareilles à celles

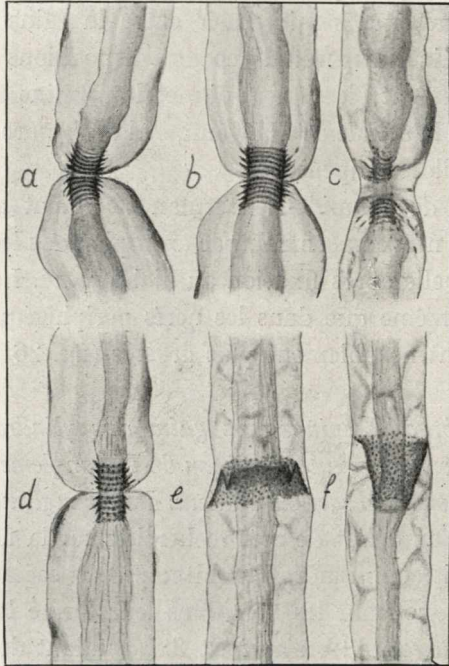


Fig. 25. — Doubles bracelets épineux dans les nerfs périphériques.

a-c. chez le lapin ; *d.* chez le cobaye ; *e.* bracelet altéré par tiraillement ; sur les côtés des fibres, on voit la coupe des travées du réseau protoplasmique marginal. Granulations des incisures de Schmidt-Lanterman. Bichromate, 15 jours ; fuchsine-acide.

que donne la technique précédente (fig. 27, *a-g*). Mais la méthode d'Ehrlich est difficile à appliquer dans ce cas, parce qu'elle nécessite des manipulations du nerf frais, et nous avons vu combien la région des étranglements est fragile. Ceci explique pourquoi Nemiloff, se servant de cette méthode exclusivement et n'observant que des images altérées, a cru pouvoir considérer les bracelets épineux comme résultant d'un artefact.

Les deux techniques que je viens de mentionner ne donnent pas une idée complète de la structure de cette région. La première, qui

fournit les images les plus pures, montre seulement une formation discontinue, une série de crêtes épineuses isolées les unes des autres. En réalité, la disposition des enveloppes en ce point est plus compliquée ; outre la série des cercles isolés, il existe une formation continue, une mince membrane imprégnée de substances lipoides, qui se moule sur la portion étroite du cylindraxe et qui la protège dans l'intervalle des crêtes, et surtout dans l'espace compris entre les deux moitiés des bracelets épineux.

Cette membrane, à laquelle on peut donner le nom de *tube de ren-*

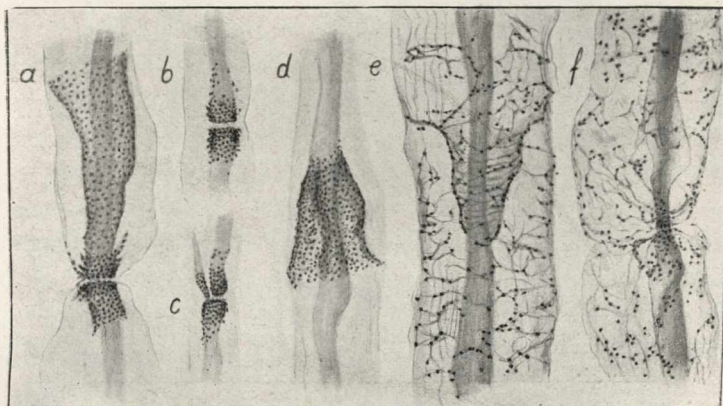


Fig. 26. — Doubles bracelets épineux (*a-c*), incisures de Schmidt-Lanterman (*a* et *d*), chondriome de la myéline (*e* et *f*), altéré par la fixation au bichromate acétique, dans les fibres du système nerveux central du cobaye.

On remarquera que tous ces éléments, bien que certainement homologues de ceux qui existent dans les fibres nerveuses périphériques, en diffèrent pourtant assez notablement.

forcement, se voit très nettement dans les préparations de pièces fixées par le liquide J, de Laguesse, et colorées à la fuchsine-acide (fig. 24, *d*, *e*).

On voit encore, dans ces préparations, que la membrane en question n'est qu'un épaissement d'une très mince membrane qui siège entre le cylindraxe et la myéline (fig. 24, *a*, *b*, *c*). C'est la gaine du cylindraxe de différents auteurs, le névrilemme interne de Boveri, l'Innenscheide de Mönckeberg et Bethe. Cette gaine s'accuse, sur les coupes longitudinales colorées à la fuchsine-acide, par une ligne rouge très fine. Nous la retrouverons plus loin.

Dans le système nerveux central les bracelets épineux ont un

aspect spécial ; ils sont constitués par un double anneau de grosses granulations arrondies, qui ressemblent beaucoup à celles des incisures de Schmidt-Lanterman : elles ne sont pas, comme dans le nerf périphérique, rangées en cercles parallèles, mais elles sont

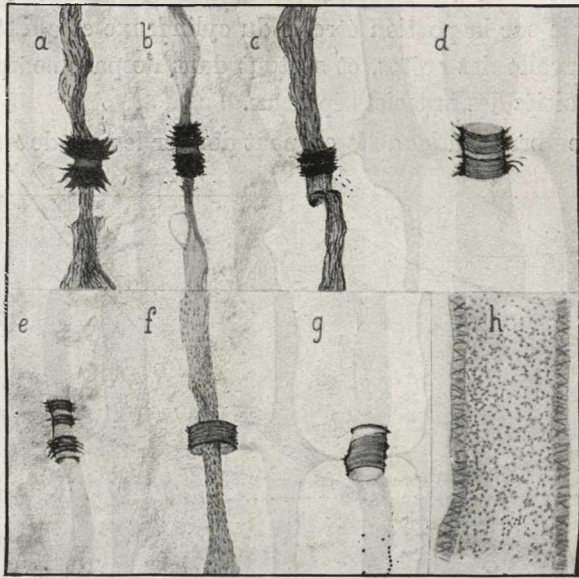


Fig. 27. — Bracelets épineux du cobaye colorés par la méthode vitale d'Ehrlich-Bethe.

a-d, figures intactes ; *e* et *g*, déformations traumatiques ; en *f*, une seule moitié s'est colorée ; *h*, chondriome de la gaine de myéline coloré par la même méthode.

disposées en courtes files, qui s'insèrent irrégulièrement sur le cylindre (fig. 26, *a*, *b*, *c*).

d. *Les membranes juxta-myéliniques interne et externe.* — Il nous faut maintenant étudier les *névrilemmes interne et externe* de Boveri. Cet auteur considérait la myéline comme appartenant à la gaine de Schwann ; il supposait que le névrilemme se divise en deux feuillets, l'un situé en dehors de la myéline (névrilemme externe), l'autre situé en dedans (névrilemme interne). Mais les dénominations de Boveri ne peuvent naturellement plus être conservées si l'on admet que la myéline appartient au neurite et n'a rien à faire avec le névrilemme. Je remplacerai ces dénominations par celles de *membranes juxta-myéliniques interne et externe*.

En réalité, comme on le verra plus loin (p. 337) ces deux membranes qui, à l'état adulte, limitent la myéline en dedans et en dehors, résultent du dédoublement d'une membrane unique, formée à une certaine période du développement embryonnaire, par la coalescence de mitochondries appartenant au neurite. Cette membrane se trouve dédoublée par l'apparition, dans son épaisseur, d'une couche nouvelle, qui est la myéline. Les membranes juxta-myéliniques interne et externe font donc partie du complexe mitochondrial qui constitue la gaine de myéline. Dans les espaces interannulaires la membrane interne est en contact avec la face profonde de la myéline ; au niveau du canal rétréci que traverse le cylindraxé dans la région de l'étranglement, elle se trouve en rapport non plus avec la face interne, mais avec la tranche de la myéline, et c'est là qu'elle est renforcée pour servir de support au bracelet épineux ; enfin dans le petit espace qui sépare les deux espaces interannulaires, elle se soude à la membrane externe. Dans ce dernier point, les deux membranes réunies, comme elles le sont dans tout leur trajet à l'état embryonnaire, ferment hermétiquement l'interstice situé entre les deux segments de myéline. Comme elles sont faites, ou imprégnées, de substances lipoides, elles sont relativement imperméables et elles forment une barrière que les matières colorantes traversent difficilement. Ce point est important, comme on va le voir.

Pour étudier cette formation dans son ensemble, il convient de colorer en masse dans l'hémalun, pendant longtemps, des nerfs de cobayes jeunes fixés par le formol, *sans les passer préalablement par l'alcool*. Ensuite on les inclut à la paraffine et on les débite en coupes transversales et longitudinales sériées. Dans ces conditions les membranes juxta-myéliniques interne et externe sont fortement colorées, tandis que la neurokératine reste incolore. La membrane juxta-myélinique interne, Innenscheide de Mönkeberg et Bethe, névrilemme interne de Boveri, forme une gaine au cylindraxé, auquel elle reste généralement adhérente lorsqu'il se produit un décollement artificiel.

Si, au contraire, on colore extemporanément des fibres dissociées après fixation au formol, on ne met en évidence que la membrane juxta-myélinique externe, l'interne étant protégée contre la péné-

tration du colorant. On obtient l'aspect représenté par la fig. 28, *a* où la fibre nerveuse apparaît limitée par une mince membrane continue, qui se resserre pour former un diaphragme étroit au niveau des étranglements, et tout le reste de la fibre reste incolore s'il n'y a pas eu de tiraillements. Dans le cas contraire le diaphragme s'élargit et le cylindraxe déformé se colore un peu à cet endroit, par suite des fissures qui se sont produites (fig. 28, *b*, *c*).

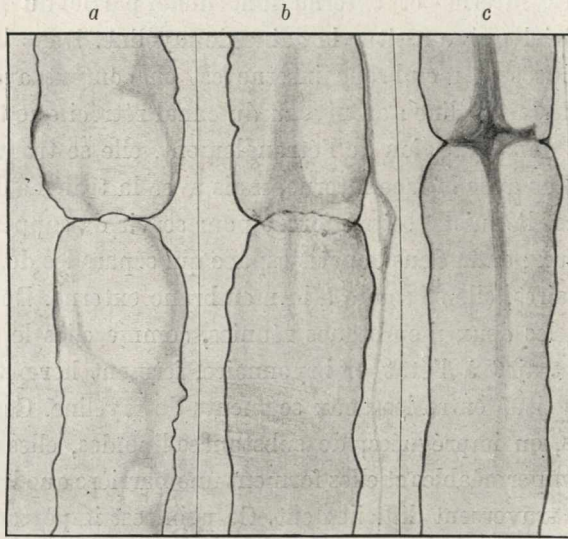


Fig. 28. — Fibres du sciatique du lapin dissociées après fixation au formol et colorées, avant tout passage à l'alcool, par l'hémalun. Coloration élective de la membrane juxta-myélinique externe.

a, fibre intacte ; la pupille du diaphragme est étroite ; le cylindraxe n'est absolument pas coloré ; on aperçoit, légèrement teintées, les travées du réseau protoplasmique marginal de la cellule de Schwann.

b et *c*, fibres tirillées ; le diaphragme s'est déplissé ; le cylindraxe s'est coloré sur une certaine étendue de part et d'autre de l'étranglement, sa substance a fusé au travers d'une déchirure circulaire du cylindre de renforcement de sa gaine et a donné naissance à une figure qui reproduit certains aspects de la croix de Ranvier.

J'ai pris tout d'abord cette membrane pour la membrane de Schwann, et, à peu près à la même époque, Nissl, de son côté, a fait la même erreur. En réalité, la véritable membrane de Schwann peut être colorée par l'hématoxyline au fer ou par la fuchsine acide dans les coupes transversales de sciatiques de cobayes jeunes, fixés par le liquide J, de Laguesse ; on la reconnaît à ce qu'elle passe *en dehors* de la masse protoplasmique périnucléaire de la gaine névroglique, tandis que la membrane juxta-myélinique externe passe

en dedans. Il est à noter que la membrane de Schwann se colore en rouge par la méthode de Mallory, qui colore en bleu le myo-lemme.

L'imperméabilité de la membrane juxta-myélinique externe est un fait intéressant. Elle vient à l'encontre de l'opinion classique qui veut que le cylindraxe se nourrisse, au niveau des étranglements, par l'étroite surface où il n'est pas protégé par la myéline. Cette

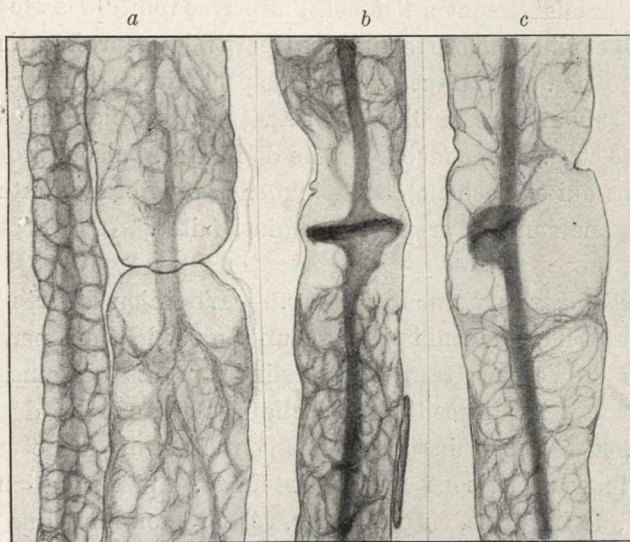


Fig. 29. — Fibres du sciatique du lapin dissociées après fixation au formol et colorées par l'hémalum, après traitement par l'alcool; le cylindraxe et la neurokératine sont colorés.

a, fibre intacte; formation d'une vacuole circulaire de chaque côté de l'étranglement.
b et *c*, fibres tirillées; mêmes observations que pour la figure précédente. En *c*, la déchirure de la gaine du cylindraxe n'a pas été complète, d'où la forme spéciale de la hernie que fait la substance cylindraxile.

théorie se base sur la « croix de Ranvier ». On sait que lorsque l'on traite un nerf par le nitrate d'argent, le cylindraxe se colore sur une certaine étendue de part et d'autre de l'étranglement; c'est la branche longitudinale de la croix, dont la branche transversale est formée par l'imprégnation du « renflement biconique » et de l'« anneau de soudure »; le reste du cylindraxe, protégé par la gaine de myéline, ne se colore pas.

Or, il est bien évident que le fait n'a pas la portée générale que l'on a voulu lui attribuer. En réalité, la nutrition du cylindraxe

n'est pas assurée par une disposition spéciale des gaines au niveau des étranglements puisque, là aussi, il existe une membrane à perméabilité élective, comme dans tout le reste de l'étendue de la fibre. Il est beaucoup plus raisonnable d'admettre que la fibre se nourrit par toute sa surface externe, avec l'aide de ses cellules satellites, c'est-à-dire de sa gaine névroglie.

Si, au lieu de colorer les fibres dissociées au sortir du formol, on les passe préalablement à l'alcool, l'imperméabilité des membranes disparaît et l'on colore en même temps la neurokératine et le cylindraxe (fig. 29). Dans ce cas, l'aspect de ce dernier est très différent suivant que la fibre est intacte (*a*) ou bien qu'elle a été tirillée (*b* et *c*). D'une façon comme de l'autre, l'alcool produit des altérations qui empêchent de distinguer la membrane juxta-myélinique interne dans les préparations ainsi faites.

e. Le cylindraxe et les neurofibrilles. — L'opinion d'après laquelle les neurofibrilles ne subissent aucune modification pendant la traversée de l'espace rétréci du cylindraxe est certainement la bonne ; toutes les dispositions compliquées qui ont été décrites en ce point, et dont certains auteurs se sont fait une arme contre la théorie du neurone, sont de purs artefacts. Après fixation par le liquide J, de Laguesse, en particulier, cette région n'est que très peu altérée, et si on colore les neurofibrilles, on les voit se rapprocher simplement les unes des autres au niveau des étranglements (fig. 24 *d* et *e*).

Un des résultats nouveaux donnés par les différentes techniques que j'ai employées est la constatation nette et sûre de l'absence de tout renflement biconique dans la portion étroite du cylindraxe. Comme le montre déjà très clairement l'étude à l'état frais, cette portion de l'axone est exactement cylindrique.

Quel est donc le mécanisme de l'artefact qui fait apparaître ce renflement dans bon nombre de préparations ? Il faut distinguer deux cas : ou bien le renflement biconique est petit et régulier ; ou bien il est volumineux et irrégulier.

Dans la première alternative, son mode de formation est très simple, on peut le constater dans la figure 24, *e* ; il résulte de ce que, sous l'influence des réactifs, les lamelles de la gaine de myéline

ont un peu chevauché les unes sur les autres, de telle sorte que la tranche de cette gaine, au lieu de se présenter, sur les coupes longitudinales, sous la forme d'une ligne droite, s'est recourbée en arc de cercle à convexité interne ; c'est par une manœuvre semblable que les relieurs arrondissent le dos des livres. La juxtaposition de deux arcs de cercles, au niveau des étranglements, donne tout naturellement naissance à un renflement biconique du cylindraxe.

Lorsque la déformation est plus accentuée, elle résulte du tiraillement de la fibre pendant la fixation ; le mince tube de renforcement se déchire entre les deux moitiés du bracelet épineux et la substance molle du cylindraxe fuse circulairement au travers de cette fente. Beaucoup de figures classiques représentent cette disposition qui est entièrement artificielle (fig. 28, *b, c* ; fig. 29, *b, c*).

Ceci montre que le précepte donné, et universellement suivi, de tendre artificiellement les nerfs avant de les fixer, présente de graves inconvénients. On obtient ainsi des préparations plus flatteuses à l'œil, mais c'est au prix de déformations qui n'ont pas été soupçonnées jusqu'à présent.

Les neurofibrilles du cylindraxe des fibres à myéline peuvent être mises en évidence d'une façon parfaite à l'aide de la méthode vitale d'Ehrlich, employée suivant la technique de Dogiel. En appliquant cette méthode, sur des racines médullaires de cobaye, j'ai observé un fait intéressant : le début de l'imprégnation des neurofibrilles par le bleu de méthylène se fait non pas d'une façon continue, mais par petits tronçons séparés, qui ressemblent à des mitochondries ; lorsque l'imprégnation est complète, ces tronçons colorés se relient les uns aux autres et, dès lors, les fibrilles apparaissent parfaitement continues, sans qu'il reste aucune trace de l'aspect discontinu primitif. On peut observer au microscope les phases de ce phénomène pendant la coloration ; dans les préparations fixées, on peut aussi les étudier en suivant les neurofibrilles, sur une même fibre, depuis les régions où elles sont entièrement colorées jusqu'à celles où l'imprégnation était à son début au moment de la fixation (fig. 30).

Maccabruni avait observé avant moi la coloration de bâtonnets isolés dans le cylindraxe, en se servant d'une imprégnation argentine, mais il avait rejeté l'hypothèse qui consiste à voir dans ces

bâtonnets des fragments de neurofibrilles incomplètement colorées¹. C'est pourtant cette hypothèse qui se trouve vérifiée par mes préparations.

D'ailleurs, l'aspect discontinu des neurofibrilles a déjà été signalé par Cajal à l'état embryonnaire, et par différents auteurs à l'état

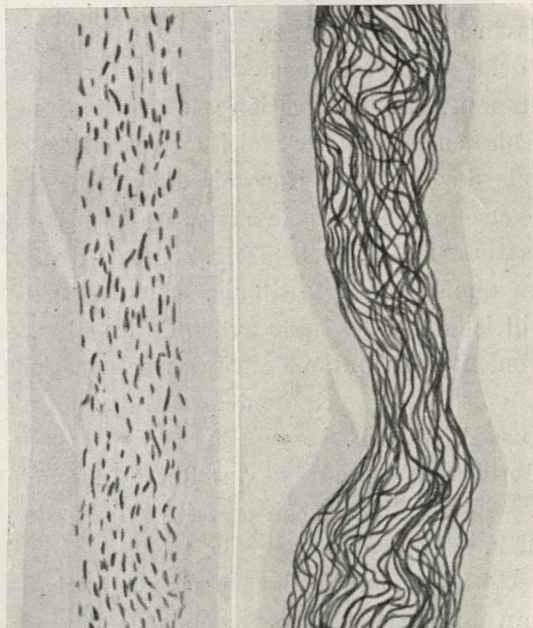


Fig. 30. — Fibres des racines médullaires du cobaye colorées par le bleu de méthylène à l'état vivant, fixées au molybdate d'ammoniaque et montées [au baume.

A gauche, la coloration a été arrêtée avant d'être achevée et les neurofibrilles se présentent sous la forme de bâtonnets courts distants les uns des autres.

A droite, la coloration est complète ; les neurofibrilles forment des filaments continus.

On remarquera l'état onduleux des neurofibrilles, dû à ce que la fibre n'est pas tendue.

pathologique. S'agit-il dans ces cas d'une discontinuité réelle, ou d'un effet de la technique mettant en évidence des points moins facilement colorables dans la continuité des neurofibrilles ? Il serait bien difficile de le dire. Mais cette incertitude n'existe pas lorsque l'on étudie des nerfs sains, manipulés avec précaution, et surtout quand on peut mettre en évidence, dans un seul et même

¹. MACCABRUNI. *Zur feineren Structur der Nervenfasern*. Folia neurobiologica, t. IV, 1912.

cylindraxe, toute une série d'intermédiaires entre les régions où les neurofibrilles sont parfaitement continues, celles où elles sont pourvues de points plus pâles séparant des espaces plus foncés, et celles enfin où l'on n'aperçoit plus qu'une foule de bâtonnets parfaitement colorés, mais isolés en apparence les uns des autres.

Chacun des segments colorés ressemble parfaitement, comme Maccabruni l'a vu, aux mitochondries du cylindraxe, que l'on peut colorer isolément par plusieurs techniques et que l'on peut voir aussi à l'état frais, grâce à leur grande réfringence. Mais ces mitochondries vraies sont, à l'âge adulte, très peu nombreuses relativement aux neurofibrilles, et leur constitution chimique est certainement très différente de celle de ces dernières.

f. *L'appareil satellite ectodermique, le syncytium de la gaine de Schwann.* — Le neurite n'est nulle part en contact immédiat avec le tissu mésodermique ; il est complètement enveloppé par un appareil qui, nous le savons maintenant, provient lui aussi de la masse ectodermique invaginée au début du développement embryonnaire, aux dépens de laquelle se forment tous les éléments nerveux.

Je ne reviendrai pas ici sur la *membrane de Schwann*, cuticule qui sépare des tissus mésodermiques le territoire constitué par la fibre nerveuse. J'ai indiqué ailleurs l'évolution de cette membrane au cours du développement, soit chez l'embryon, soit dans les cicatrices nerveuses (Cf. pp. 193, 198, 350 et 392).

L'étude du protoplasma de la gaine de Schwann, dans son ensemble, peut être faite par des moyens simples. Un nerf, fixé dans le liquide de Dominici formolé, est dissocié, puis coloré par l'hématoxyline au fer *avant tout passage à l'alcool*. Cette technique est très précieuse ; elle m'a rendu les plus grands services pour l'étude de la dégénération wallérienne. Grâce à elle, on peut colorer parfaitement la substance intergranulaire du protoplasma des cellules de Schwann, et, par conséquent, mettre bien en évidence les moindres particularités morphologiques de ces éléments (fig. 31).

Au milieu de l'espace interannulaire, on voit le noyau de la cellule de Schwann et le gros amas du protoplasma périnucléaire ; de cet amas part, de chaque côté, un très mince voile protoplasmique

continu, renforcé de une ou deux larges travées longitudinales très pâles, à bords très flous ; de distance en distance, un mince cercle coloré marque la place des incisures. Mais

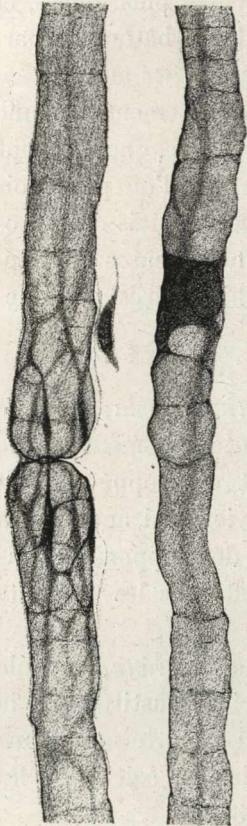


Fig. 31. — Syncytium de Schwann ; fixation au liquide de Dominici formolé, dissociation, coloration rapide à l'hématoxyline ferrique, avant tout passage à l'alcool.

A droite, masse périnucléaire et noyau; anneaux au niveau des incisures de Schmidt-Lanterman qui elles-mêmes ne sont pas colorées. A gauche, réseau protoplasmique marginal.

les incisures elles-mêmes ne sont pas colorées, ce qui prouve bien qu'elles sont indépendantes du protoplasma de la cellule de Schwann. Au voisinage des étranglements, l'aspect change totalement ; il se forme plusieurs grosses travées longitudinales parfaitement nettes, qui renforcent le voile protoplasmique continu ; ces travées sont généralement au nombre de quatre ; elles sont reliées entre elles par des anastomoses obliques, de sorte que l'ensemble constitue une sorte de filet à larges mailles qui enserre l'extrémité de chaque segment interannulaire. J'ai donné à cette formation le nom de *réseau protoplasmique marginal de la cellule de Schwann* (fig. 31). Ranvier a entrevu cette disposition ; il a décrit des « sillons longitudinaux », du protoplasma de la cellule de Schwann au voisinage des étranglements.

L'étude des réseaux marginaux montre un fait très intéressant. Les branches longitudinales effilées aboutissent à une sorte de collier protoplasmique qui entoure l'étranglement, et ce collier est commun aux deux espaces interannulaires voisins. Très souvent les travées longitudinales sont placées exactement dans le prolongement l'une de l'autre, de part et d'autre de l'étranglement, de telle sorte que celles du segment inférieur se continuent directement avec celles du segment supérieur (fig. 31).

Il découle de là que, bien loin d'être séparées les unes des autres par l'« anneau de soudure », les cellules de Schwann voisines sont réunies intimement ensemble ; elles constituent un *tube syncytial*

qui s'étend sans interruption de l'origine à la terminaison du nerf. Cette notion, nouvelle et importante, est entièrement corroborée, d'un côté, par les transformations de l'appareil de Schwann que j'ai observées au cours de la dégénération wallérienne et, d'un autre côté, par la comparaison avec les formations analogues des fibres nerveuses sans myéline, ainsi que je le montrerai plus loin.

Quant à l'anneau de soudure, mis en évidence par la nitratisation à l'état frais, suivant le procédé de Ranvier, son épaisseur est certainement exagérée par les dépôts d'argent qui se forment à son contact ; il n'y aurait pas de place pour une pièce aussi volumineuse dans l'étranglement tel que le montre l'examen à l'état frais.

Il appartient évidemment à la même catégorie que les lignes de soi-disant *ciment intercellulaire*, dessinées par la même technique dans les endothéliums. Ranvier a montré, pour l'endothélium péritonéal, que, sous la cuticule qui est ainsi divisée en *territoires cellulaires*, le protoplasma affecte, en réalité, une *disposition syncytiale*. Il en est de même pour l'anneau de soudure des fibres à myéline, qui disparaît dès les premières phases de la dégénération wallérienne, de même que le réseau argentophile des endothéliums s'efface dès le début d'un processus inflammatoire. En un mot, l'anneau argentophile des étranglements dessine de *fausses cellules* à la surface d'un tube qui est en réalité syncytial.

Quelle est la signification du réseau protoplasmique marginal ? La comparaison avec la disposition que j'ai observée dans les plexus de la cornée et la notion de l'origine névroglie de la cellule de Schwann, me portent à penser que cette disposition a des rapports de parenté avec les prolongements protoplasmiques ramifiés des cellules névroglie véritables.

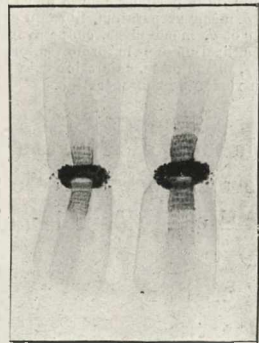


Fig. 32. — Croix de Ranvier avec l'anneau de soudure (nitrate d'argent).

On remarquera l'épaisseur considérable de l'anneau, qui ne saurait se loger, sous cette forme, dans l'étranglement, tel que le montre l'examen à l'état frais.

Les tubes de renforcement de la gaine, au niveau des bracelets épineux, sont plus colorés que le reste du cylindre et limités par des bords nets. Ils ont un aspect strié qui ne doit peut-être pas être confondu avec les stries de Frommann, lesquelles apparaissent sur le cylindre au delà de cette formation.

g. Les déformations artificielles de la myéline. Le réseau de Lanterman et la neurokératine. — Le réseau de neurokératine n'est autre

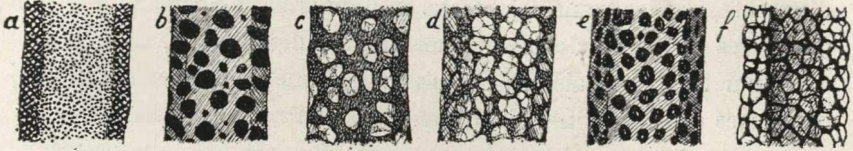


Fig. 33. — Fibres du sciatique du lapin ; réseaux artificiels.

a-d, réseau de Lanterman (acide osmique) ; *e-f*, réseau de neurokératine (formol).
a, fixation dans l'acide osmique à 1 p. 400, paraffine, coupe longitudinale montée dans gomme-sucre ; fibre de la périphérie de la pièce (bien fixée).
b, même préparation, fibre du centre de la pièce (mal fixée).
c et *d*, même pièce, coupe ayant séjourné dans l'essence de térébenthine, fibres du centre de la pièce.
e, fixation dans le formol, coloration par l'acide osmique, dissociation.
f, même pièce, coloration à la fuchsine acide ; gonflement des vacuoles, ancinissement des travées du réseau de neurokératine.

chose que le réseau de Lanterman dégraissé. Ces deux artefacts se forment par le même mécanisme, intéressant à connaître.

Il existe dans la gaine de myéline une substance qui possède la

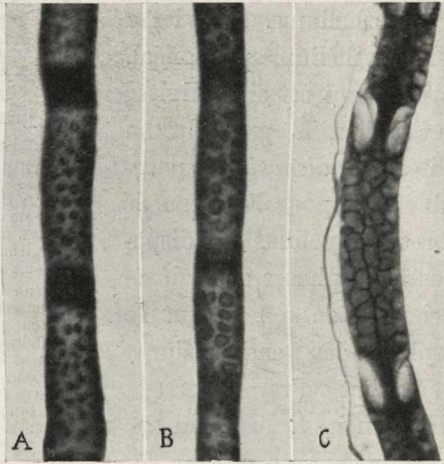


Fig. 34. — Fibres du sciatique du lapin.

A, fixation au formol, coloration à l'acide osmique. La substance osmiophile s'est rassemblée en gros amas dans les segments et s'est déposée au niveau des incisures qui sont uniformément colorées en noir. Il ne s'est pas produit de gonflement. — *B*, fixation à l'acide osmique faible. Même aspect. — *C*, fixation au formol, passage à l'alcool, coloration à la fuchsine acide. La substance osmiophile s'est gonflée et dissoute, le réseau de neurokératine s'est formé, les membranes des incisures sont visibles dans de grandes vacuoles circulaires.

propriété de réduire fortement l'acide osmique et qui n'est pourtant pas la myéline elle-même. Cette substance paraît être fixée sur le chondriome ; mais elle s'en sépare très facilement et se rassemble

en gouttelettes d'autant plus volumineuses que la fixation est moins bonne.

La preuve de ce fait est facile à donner : si l'on pratique des coupes minces longitudinales d'un nerf fixé dans une solution faible d'acide osmique, on voit que les tubes nerveux de la périphérie présentent, dans leur gaine de myéline, une série de bâtonnets noirs, dont la disposition rappelle de très près celle du chondriome. Les tubes du centre de la pièce, au contraire, prennent un aspect tacheté, par suite de l'apparition dans leur gaine de grosses gouttes noires (fig. 33, *a* et *b*). Dans les points intermédiaires on peut observer toutes les transitions entre les bâtonnets noirs des tubes périphériques et les taches des tubes centraux — il s'agit donc bien d'une même substance qui se dispose différemment suivant la qualité de la fixation.



Fig. 33. — Fibres du sciatique du lapin fixées dans l'acide osmique à 1 p. 400, coupe longitudinale décolorée à l'eau oxygénée et recolorée à la fuchsine acide. Réseau de Lanterman à mailles d'autant plus larges que l'on s'éloigne davantage de la périphérie du nerf, située à gauche.

Si maintenant on traite par l'essence de térébenthine, on dissout cette substance osmio-réductrice ; les taches noires sont remplacées par des espaces clairs et il apparaît un réseau gris qui représente la substance intermédiaire aux gouttes osmio-réductrices. Ce réseau, dont l'aspect varie suivant la qualité de la fixation, n'est autre chose que le réseau de Lanterman, qui contient toutes les substances de la gaine de myéline, sauf la substance osmio-réductrice que j'ai fait connaître. Ainsi sont expliquées toutes les obscurités et contradictions qui règnent actuellement sur ce point ; le réseau de Lanterman résulte du bouleversement de la structure mitochondriale par l'agglomération artificielle en grosses gouttes d'une substance normalement disséminée dans la gaine, et l'on obtient des images inverses suivant que l'on a, ou non, éclairci la préparation à l'essence de térébenthine (fig. 33, *b* et *c*).

Le réseau de neurokératine à son tour, n'est autre chose que le réseau de Lanterman auquel on a enlevé, par un traitement spécial, toutes ses substances lipoides.



Fig. 36.—Fibre de la queue de cheval du cobaye, traitée par la méthode d'Ehrlich-Bethe.

En haut, étranglement de Ranvier, au voisinage duquel un fragment de chondriome est correctement coloré, sauf des craquelures artificielles ; à ce niveau le cylindraxe a conservé son volume normal.

En bas le cylindraxe, écrasé, a diminué de volume et la sérosité qu'il contenait a dissocié la gaine en un réseau irrégulier.

La substance lipoides si mobile, qui est la cause de ces artefacts, possède la propriété de gonfler dans l'alcool, et aussi dans l'eau. Comme elle se rassemble en grande quantité sur les deux faces des incisures de Schmidt-Lanterman, il se forme là, lorsque le gonflement se produit, une grande vacuole circulaire, au centre de laquelle flotte, comme je l'ai indiqué plus haut, la membrane de l'incisure (fig. 21, 33, *f*, *c*). Cette substance s'accumule aussi autour des bracelets épineux, et c'est elle qui, par son gonflement, amène si souvent de graves altérations du cylindraxe au niveau des étranglements (fig. 29, *a*).

Les traumatismes sont encore une cause de formation d'un réseau artificiel dans la gaine de myéline. La figure 36, représentant une fibre colorée par la méthode d'Ehrlich, montre comment, sous l'influence d'un écrasement, le cylindraxe perd son eau de constitution, laquelle se répand dans la gaine de myéline et la dissocie en un réseau irrégulier. Ce réseau, qui n'est en réalité que le réseau de neurokératine, a été considéré récemment comme une disposition normale de la gaine et comme contenant dans ses mailles la myéline proprement dite : deux erreurs que j'ai réfutées.

La neurokératine résulte donc d'une dissociation par laquelle l'une des substances qui entrent dans la composition de la gaine de myéline se sépare des autres. Cette substance acquiert, sous l'influence des fixateurs, une résistance considérable, ainsi qu'on le sait, à tous les agents de destruction, et en particulier aux ferments digestifs. A l'état vivant, au contraire, la gaine de myéline est très alté-

rable et se comporte, à bien des égards, comme les mitochondries, en particulier lorsqu'elle est placée dans un milieu hypotonique.

La résistance de la neurokératine atteint un degré extrême lorsque la fixation est obtenue à l'aide du formol, et c'est pourquoi il ne faut jamais traiter par le formol les greffons de nerfs destinés à l'usage chirurgical : alors que les fibres nerveuses fixées dans l'alcool faible sont rapidement phagocytées, celles qui sortent du formol persistent indéfiniment dans les tissus, malgré l'accumulation des neurophages qui se fait autour d'eux.

A un point de vue plus général, la résistance ainsi acquise par une substance qui, en réalité, appartient au chondriome, est un fait extrêmement intéressant. Peut-être est-il bon de rappeler ici que les mitochondries ordinaires peuvent perdre leur fragilité, à l'état vivant, dans une circonstance : c'est lorsqu'elles se chargent de pigment mélanique. Les granulations des cellules pigmentaires, dont on connaît la résistance, ne sont pas autre chose, en effet, que des mitochondries ; elles ont été l'un des premiers objets d'étude d'Altmann, dans ses recherches sur la constitution de la cellule.

B. — *Fibres à myéline chez certains crustacés.*

Nous savons, depuis la découverte de Gustav Retzius (1888), que les fibres nerveuses de certains groupes de Crustacés sont pourvues d'une gaine de myéline et que ce perfectionnement entraîne l'apparition d'étranglements annulaires. Cette gaine n'est d'ailleurs pas l'homologue, mais simplement l'analogue de celle des Vertébrés (Retzius) ; en effet, la myéline recouvre les noyaux de la gaine chez les Crustacés, à l'inverse de la disposition observée chez les Vertébrés.

J'ajoute que, si les propriétés physiques de la myéline sont les mêmes, la structure de la gaine est très différente ; je n'ai pu mettre en évidence chez les Crustacés ni l'appareil mitochondrial, ni le réseau de neurokératine qui en dérive par artefact.

Par contre, les noyaux situés entre le cylindraxe et la myéline sont bien les homologues des noyaux de Schwann ; il en existe un seul par segment interannulaire.

Mais les segments des Crustacés ont une disposition différente de

ceux des vertébrés parce que, comme l'a montré Retzius, les divisions de la fibre nerveuse ne se font que rarement au niveau des

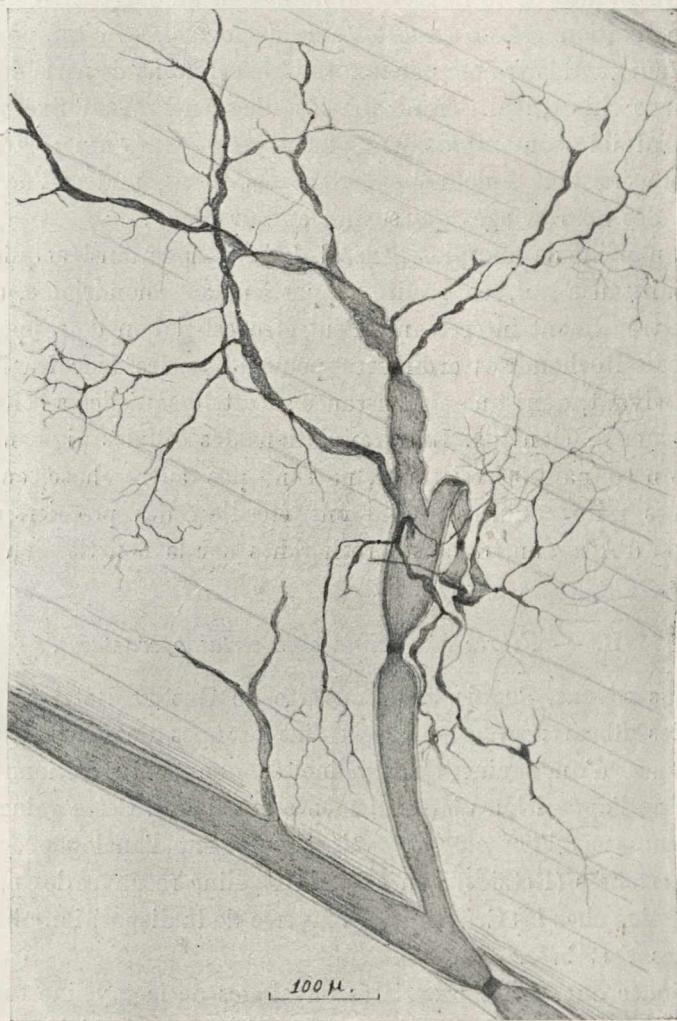


Fig. 37. — Portion du muscle externe de l'exopodite de l'antenne de *Palæmon serratus*; ramifications d'une branche collatérale de la grosse fibre nerveuse. Coloration vitale au bleu de méthylène; dessiné à l'état frais.

étranglements; les segments peuvent par conséquent être ramifiés et se trouver limités non plus par deux, mais par un nombre variable d'étranglements; j'en ai compté jusqu'à 6.

Sans m'être livré à des recherches très étendues, je puis décrire quelques faits nouveaux relatifs à ces fibres. Parmi les espèces peu nombreuses qui ont été à ma disposition, j'ai constaté l'existence de la myéline chez *Mysis*, chez les crevettes, *Palaemon* et *Crangon*. C'est surtout *Palaemon serratus* qui m'a servi d'objet d'étude.

Toutes les fibres nerveuses, sauf celles des nerfs vasculaires et intestinaux, sont pourvues de myéline. Les fibres sensibles sont beaucoup trop fines (1 à 2 μ) pour se prêter à l'observation. Par contre, les fibres motrices atteignent jusqu'à 50 et 60 μ et peuvent être étudiées dans leurs moindres détails.

L'organe le plus favorable est l'exopodite de l'antenne, qui est mince et transparent. Il contient deux muscles allongés et aplatis qui sont innervés chacun par une fibre nerveuse d'un volume considérable. Déjà, sans aucune manipulation, on peut voir à l'état vivant les fibres nerveuses dans l'appendice de l'antenne détachée, et constater la plupart des détails qui vont être décrits. Si l'on fait sauter la lame supérieure de la carapace, on peut employer les plus forts grossissements et observer parfaitement les fibres sans leur avoir fait subir le plus petit traumatisme. La pièce ainsi préparée peut être colorée au bleu de méthylène par la méthode vitale ; ou bien, après fixation osmiée, la fibre géante peut être isolée avec sa gaine conjonctive, et montée dans la glycérine.

En opérant ainsi, on constate que la grosse fibre motrice donne sur tout son parcours une série de collatérales volumineuses, qui se résolvent en branches ramifiées extrêmement nombreuses, de calibre très rapidement décroissant ; les ramifications ultimes sont innombrables et d'une finesse excessive ; contrairement à ce qui existe pour les autres muscles du même animal, on n'aperçoit pas de renflement terminal et il semble que le contact avec la fibre musculaire se fait par une extrémité effilée, à moins que la terminaison véritable n'échappe à la coloration. En fixant les préparations faites par le bleu de méthylène, on observe sur les dernières ramifications des séries de boules qui sont artificielles.

Tant que ces fibres nerveuses ont un diamètre notable, *leur forme est rubannée et non cylindrique* ; elles ondulent à plat entre les faisceaux musculaires (fig. 37) ; néanmoins, les étranglements ne participent pas à cet aplatissement et restent cylindriques.

Les étranglements présentent une particularité très remarquable : la myéline s'amincit progressivement à leur voisinage, mais *ne s'interrompt pas à leur niveau*. Comme il n'existe pas d'incisures,

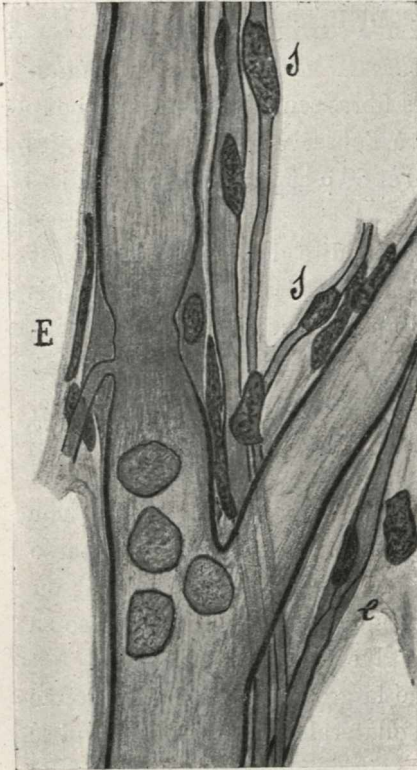


Fig. 38. — Grosse fibre motrice du même organe. Acide osmique, coloration des noyaux au bleu de méthylène, glycérine ; grossissement de 230 diamètres.

E et e, étranglements d'une grosse et d'une petite fibre, avec les corps cellulaires enveloppants de leur noyau. — s, s, noyaux de Schwann (sous-myéliniques) de petites fibres. Les autres noyaux, de formes diverses, appartiennent aux enveloppes conjonctives.

la gaine de myéline est donc absolument continue d'un bout à l'autre du nerf (fig. 38), mais elle est excessivement mince au niveau des étranglements.

Il existe, au niveau de chaque étranglement, un anneau de Ranvier ; mais, au lieu d'être étroit, comme chez les Vertébrés, il forme une virole assez allongée qui se voit parfaitement à l'état frais. La forme générale de l'étranglement est représentée par la figure 38 ; on voit que les extrémités amincies des segments sont reliées entre elles par une sorte de tonnelet, au niveau duquel la myéline présente son minimum d'épaisseur ; cette portion intermédiaire doit son léger renflement à la présence de la virole en question qui embrasse, sous la myéline, la portion rétrécie de l'axone. L'anneau peut être coloré électivement par le nitrate d'argent (fig. 39, a) ou par le bleu de méthylène (fig. 39, b et c).

Lorsqu'il naît une collatérale en cet endroit, elle émerge soit à côté de l'anneau — et possède alors à son origine, ou un peu plus loin, un petit anneau distinct —, soit en un point quelconque de la virole, qui lui fournit dans ce cas un petit prolongement tubulé. Si une bifurcation se fait au voisinage d'un étranglement, la virole se

dédouble en deux moitiés plus ou moins individualisées (fig. 39, *b*).

L'étranglement est complètement inclus dans un corps cellulaire creux, dont le protoplasma abondant et homogène comble la dépression circulaire de la fibre à ce niveau. Cette masse protoplasmique se colore assez vivement par le bleu de méthylène après fixation osmiée ; elle possède un noyau ovoïde situé sur l'un des côtés de

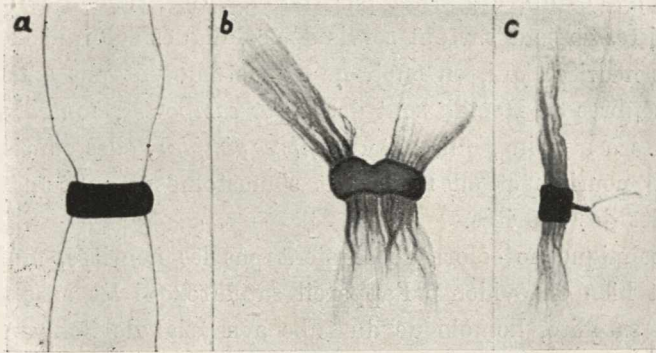


Fig. 39. — Même objet, anneaux de Ranvier.

a, nitrate d'argent ; *b* et *c*, coloration vitale au bleu de méthylène, fixation au picromolybdate d'ammoniaque.

l'étranglement ; ses limites ne sont pas visibles dans le sens longitudinal, mais elle semble faire partie d'une mince gaine doublant la gaine de myéline en dehors et distincte des enveloppes conjonctives qui recouvrent le tout. Je ne saurais dire actuellement si cette nouvelle gaine est une dépendance du mésenchyme ou si elle appartient à l'appareil névroglique de la fibre nerveuse.

II

FIBRES SANS MYÉLINE

A. — *Fibres de Remak.*

a. — *Disposition de la gaine névroglique ; travées anastomosées en réseaux.* — Une technique nouvelle, qui m'a rendu de grands services pour l'étude des phases avancées de la dégénération wallérienne, m'a permis également d'élucider plusieurs points controversés ou inconnus de la structure des fibres sans myéline. Les nerfs fixés dans l'alcool au tiers, passent ensuite dans une solution faible

d'acide nitrique (1/1000 environ), qui gonfle les fibres conjonctives ; après dissociation, on colore par l'hématéine et on différencie par le mélange carmin d'indigo-acide picrique de Cajal (fig. 40, 41, 42).

On connaît les discussions qui se sont élevées à propos de la morphologie des fibres de Remak ; ces discussions ne sont pas closes, mais les auteurs s'accordent généralement pour contredire les anastomoses de ces fibres décrites par Ranvier. Ceci tient à ce que les histologistes se sont surtout servis de techniques colorant électivement les neurites, qui, en effet, ne s'anastomosent pas entre eux. Mais les fibres de Remak sont des *fibres composées*, contrairement aux fibres à myéline, qui sont des *fibres simples* ; elles contiennent plusieurs neurites et elles peuvent s'anastomoser en échangeant entre elles des neurites.

Ma technique ne colore absolument pas les neurites, mais elle met fort bien en évidence l'appareil satellite qui les enrobe. Cet appareil satellite, homologue du tube syncytial de Schwann des fibres à myéline, est constitué par des travées protoplasmiques, de calibre variable, qui sont anastomosées entre elles et forment un réseau à larges mailles, étiré dans le sens de la longueur du nerf. Les noyaux sont épars dans les travées protoplasmiques, d'autant plus nombreux que ces travées sont plus épaisses ; aucune limite ne marque l'existence de territoires cellulaires, il s'agit donc bien d'un syncytium, et non de cellules isolées formant un revêtement superficiel, comme on l'admet actuellement. Les neurites tiennent relativement peu de place dans ce syncytium ; on les devine, dans mes préparations, à la striation longitudinale des travées ; tandis que, dans les fibres à myéline, ils ont une masse énorme relativement à celle de l'appareil satellite, dans les fibres sans myéline, la proportion est renversée.

Certaines fibres sont excessivement minces et portent des noyaux en bâtonnets, très espacés, qui sont logés dans des renflements fusiformes. Sous cet aspect, la fibre de Remak reproduit très exactement, comme nous le verrons plus loin, la forme que prend, dans les phases avancées de la dégénération wallérienne, le syncytium de Schwann persistant des fibres dégénérées : l'homologie de l'appareil satellite dans ces deux ordres de fibres est donc rigoureusement établie.

Les fibres de Remak les plus grosses sont épaisses de 6 à 8 μ ; les



Fig. 40. — Fibres de Remak dans le nerf médian du lapin (dissociation).
coloration élective du syncytium de Schwann.

1 et 2, plexus de fibres grosses et fines ; 3, portion de fibre fine avec boutonnière dans laquelle passe une seule fibre à myéline ; 4, fibres de Remak avec craquelures du protoplasma qui permettent de voir la membrane de Schwann, sous la forme d'une ligne continue très mince.

m. fibres à myéline ; S, fibre mince anastomotique pourvue d'un seul noyau et ressemblant parfaitement à un filament syncytial de Schwann dans la dégénération wallérienne ; p, palmatures (fenêtrées dans la figure 2) ; c, cellule conjonctive.

plus fines n'atteignent pas $0,5 \mu$. Il en est, parmi les plus fines, qui présentent de place en place une disposition singulière ; elles sont fendues longitudinalement sur une petite étendue, et dans cette boutonnière passe une seule grosse fibre à myéline (fig. 40, 3).

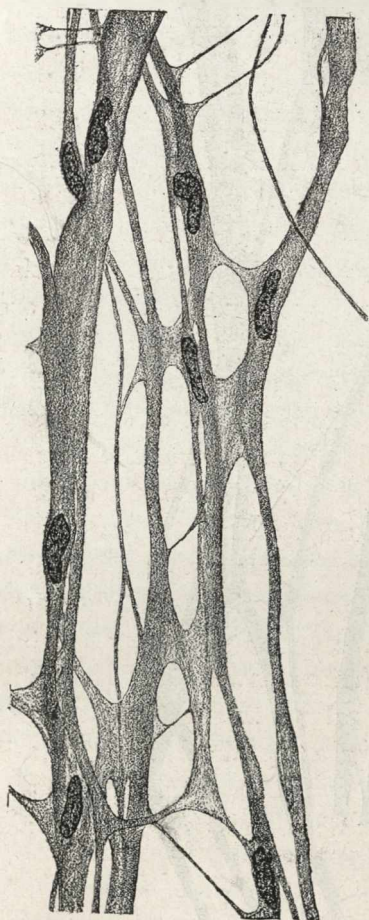


Fig. 41. — Fibres amyéliniques du sympathique cervical du chat.

Dissociation après fixation dans l'alcool au tiers et gonflement dans l'acide nitrique à 1/1000. 1.000 diamètres.

Il faut encore signaler, dans les angles aigus que forment entre elles les travées anastomosées, l'existence de palmatures, dont certaines sont fenêtrées.

Une disposition fort importante s'observe dans les points où le protoplasma du syncytium de Schwann s'est craquelé sous l'influence des tiraillements exercés pendant la dissociation ; la fibre n'est pas complètement rompue, la continuité est maintenue par une très mince membrane périphérique, qui se montre sous la forme d'une ligne très fine à chaque bord. Cette membrane est l'homologue de la membrane de Schwann des fibres à myéline ; ici la membrane n'est évidemment que la cuticule du protoplasma syncytial. Pour les fibres à myéline il en est de même, ce fait peut être démontré directement par l'observation des filaments syncytiaux de Schwann qui persistent dans la dégénération wallérienne des fibres à myéline : ils portent la même membrane que les fibres

de Remak et cette membrane provient, par des transformations que l'on peut suivre, de la membrane de Schwann.

Dans les dissociations faites à l'aide de la technique indiquée plus haut, il est facile de constater que l'aspect des plexus formés

par les fibres de Remak varie suivant les espèces animales et suivant les nerfs observés.

Chez le chien, les travées sont volumineuses et le dessin est assez simple. Chez le chat, la complication est grande (fig. 41) ; il y a de très nombreuses fibres extrêmement fines qui prennent part au plexus. Grâce à l'obligeance de M. Trouessart, j'ai pu examiner des nerfs de panthère et de lion : chez ces félins de grande taille l'aspect et les dimensions des éléments sont identiques à ce que l'on observe chez le chat. Chez le lapin, les fibres sont assez peu compliquées, comme chez le chien, mais plus grêles. Dans les nerfs de la vie de relation il existe beaucoup de fibres amyéliniques très fines, qui parcourent de longs trajets sans se ramifier ni s'anastomoser ; les fibres plus épaisses et abondamment ramifiées sont relativement rares. Les nerfs viscéraux sont formés presque exclusivement de fibres épaisses, qui forment des réseaux serrés et compliqués à travées inégales. Dans la chaîne du sympathique, où les fibres à myéline prédominent, la disposition des fibres sans myéline est intermédiaire entre ces deux types extrêmes.

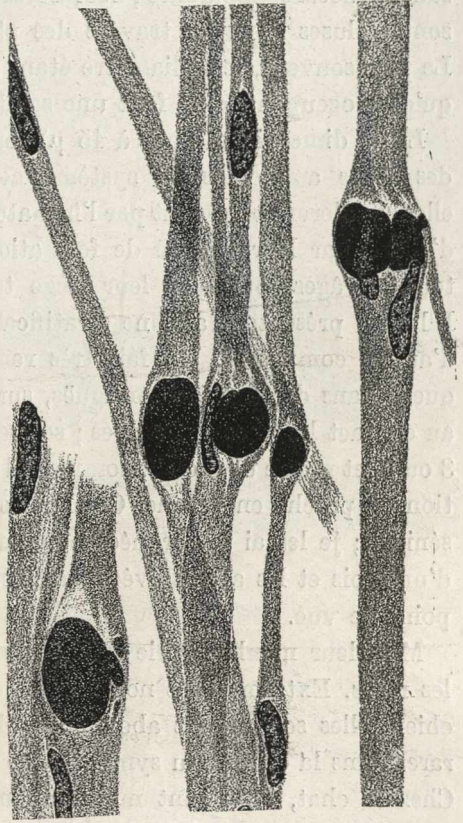


Fig. 42. — Fibres amyéliniques des nerfs du rein du chien.

Boules homogènes. Même technique que pour la préparation représentée dans la figure précédente. On remarquera le groupement caractéristique de ces formations singulières, particulièrement abondantes en ce point. — 1000 diamètres.

Sous le nom de *boules homogènes*, je désigne une formation

constante qui, dans certains nerfs, acquiert un grand développement ; ces boules n'ont pas encore été remarquées, à ma connaissance (fig. 42) ; elles sont absolument normales, bien qu'elles aient un aspect pathologique au premier abord. Leur aspect est cireux, sans structure apparente ; leur forme généralement ovoïde ; elles sont incluses dans les travées des plexus de fibres amyéliniques. Le plus souvent, leur diamètre étant supérieur à celui de la travée qu'elles occupent, elles font une saillie marquée.

Leurs dimensions (de 5 à 15 μ) sont un peu inférieures à celles des corps amyloïdes du système nerveux central ; comme eux, elles se colorent vivement par l'hématoxyline, mais elles en diffèrent d'abord par leur qualité de formations normales et constantes à tous les âges, puis par leur siège toujours intraprotoplasmique. Elles ne présentent aucune stratification. Certaines sont simples, d'autres composées. Un fait très remarquable est leur siège fréquent dans des travées contiguës, sur la même ligne transversale, au contact les unes des autres ; souvent on en voit des rangées de 3 ou 4, et même de 6 ou 7, comme s'il se produisait une contamination de proche en proche. Ces boules ne sont pas une marque de sénilité ; je les ai remarquées pour la première fois chez un chien d'un mois et les ai observées chez tous les animaux étudiés à ce point de vue.

Mais leur nombre varie suivant les espèces animales et suivant les nerfs. Extrêmement nombreuses dans les nerfs du rein chez le chien, elles sont moins abondantes dans les nerfs de la rate, très rares dans la chaîne du sympathique et absentes dans le sciatique. Chez le chat, elles sont moins abondantes, plus petites et elles forment des ovoïdes plus allongés. Chez le lapin elles sont très rares. Chez ces derniers animaux leur distribution régionale est identique à celle observée chez le chien.

b. *Neurites ; leurs rapports avec la gaine ; artefacts.* — Lorsque l'on traite un nerf très frais par une solution forte d'acide osmique, et que l'on pratique des coupes minces, on observe à la périphérie des troncs nerveux, dans une bande très mince de tissu, des fibres correctement fixées. Aussitôt que l'on examine des régions moins superficielles, les artefacts apparaissent.

Les fibres bien fixées se présentent sous un aspect qui a été, sauf quelques détails, correctement reproduit par Tuckett, le seul auteur qui ait, à ma connaissance, observé les neurites sous leur forme véritable. Elles sont constituées par un nombre variable de petits champs clairs, de forme arrondie ou légèrement polygonale; ces champs sont limités et séparés les uns des autres par un mince réticulum, assez fortement coloré par l'acide osmique, dont les travées très fines et d'épaisseur uniforme, même à la périphérie, donnent l'impression d'un ciment de mosaïque qui serait très régulier (fig. 43 A et B). Il résulte de cette disposition que la périphérie paraît légèrement cannelée par suite de la saillie des champs clairs superficiels.

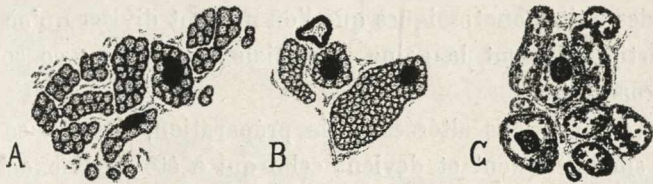


Fig. 43. — Fibres amyéliniques du sympathique cervical du chat.

Coupes après fixation dans l'acide osmique à 1/100 colorées au bleu de méthylène. A et B, fibres de la périphérie prises dans des secteurs différents. C, fibre du centre, ayant subi l'altération due à une mauvaise fixation. — 1000 diamètres.

Ce réticulum est la coupe de cloisons protoplasmiques dont l'ensemble constitue le protoplasma du syncytium satellite; les noyaux de Schwann, le plus souvent *centraux*, parfois tangents au bord de la fibre, mais ne faisant jamais saillie à sa surface, sauf s'il s'agit de fibres très minces, viennent s'intercaler dans l'ensemble des champs clairs, sans qu'il y ait autour d'eux aucune accumulation spéciale de protoplasma. Les champs clairs représentent la coupe des neurites. La coloration au bleu de méthylène, y montre, assez vaguement à cause de la petitesse des images, une sorte de structure qui comprend certainement les neurofibrilles.

Une grosse travée du réseau des fibres de Remak mesure en moyenne 7 à 8 μ et contient 10 à 15 neurites, dont le diamètre, assez uniforme, est d'environ 1 μ . Les petites travées ne peuvent contenir qu'un seul neurite (fig. 43 A). Mais dans certains secteurs de la chaîne de sympathique on trouve des fibres plus volumineuses, contenant jusqu'à 100 neurites qui sont pour la plupart plus fins (1/2 μ) et

parmi lesquels certains sont plus gros que leurs voisins (fig. 43 B).

La fibre amyélinique composée est donc constituée par un protoplasma syncytial parasité par des neurites nombreux, qui se disposent à égale distance les uns des autres et occupent des loges cylindriques parallèles. Tout le protoplasma est employé à former les cloisons de ces loges et ces cloisons ont toutes une épaisseur uniforme.

Tuckett¹, tout en observant des images correctes, n'a pas compris leur signification exacte. Pour lui, chaque neurite, entouré de sa gaine propre, constitue une *fibres* de Remak, qui est *simple* par conséquent ; les fibres amyéliniques s'accroieraient en petits paquets qui pourraient être dissociés. Il n'en est rien ; ces paquets constituent des unités anatomiques que l'on ne peut diviser qu'en déchirant artificiellement la gaine syncytiale commune : ce sont des fibres *composées*.

Dans les portions altérées de la préparation, l'aspect se transforme singulièrement et devient celui qui a été assez exactement figuré par Kölliker et considéré par lui comme réel. *Les neurites se comportent comme les cylindraxes des fibres à myéline en pareille circonstance* : ils perdent leur eau, se rétractent en un mince filament dense, qui se colore vivement, tandis que leur sérosité se répand dans le protoplasma de la gaine, qui se délaye, se vacuolise et se colore faiblement et irrégulièrement ; d'où inversion de la coloration dans les régions altérées de la préparation (fig. 44, C).

Cette description montre qu'il existe une analogie morphologique complète entre le neurite des fibres sans myéline et le cylindraxe des fibres à myéline. L'un et l'autre *contiennent une quantité considérable de sérosité*, et l'on peut dire qu'ils diffèrent seulement par leurs dimensions, si l'on met à part les étranglements, dont la présence est liée à celle de la myéline.

B. — Plexus de la cornée.

On décrit actuellement ces plexus comme formés par des nerfs ; ce sont en réalité des fibres composées, anastomosées en réseau.

1. TUCKETT. *On the structure and degeneration of non-medullated nerve tissues*. J. of Physiology, t. XIX, 1896.

La technique indiquée à propos des fibres de Remak m'a servi à établir ce fait et à observer une nouvelle forme d'éléments satellites. Au lieu de dissociations, il faut pratiquer des coupes parallèles à la surface de la cornée gonflée dans l'acide nitrique et passée ensuite au formol ; on peut également, avec avantage, cliver les lamelles après la fixation à l'alcool et avant le gonflement dans l'acide. La coloration à l'hématéine dessine les cellules fixes de la cornée aussi bien que la méthode classique au chlorure d'or ; de plus elle fait apparaître les plexus de la cornée et leurs nœuds triangulaires sous un aspect nouveau.

Les neurites ne sont pas colorés, les

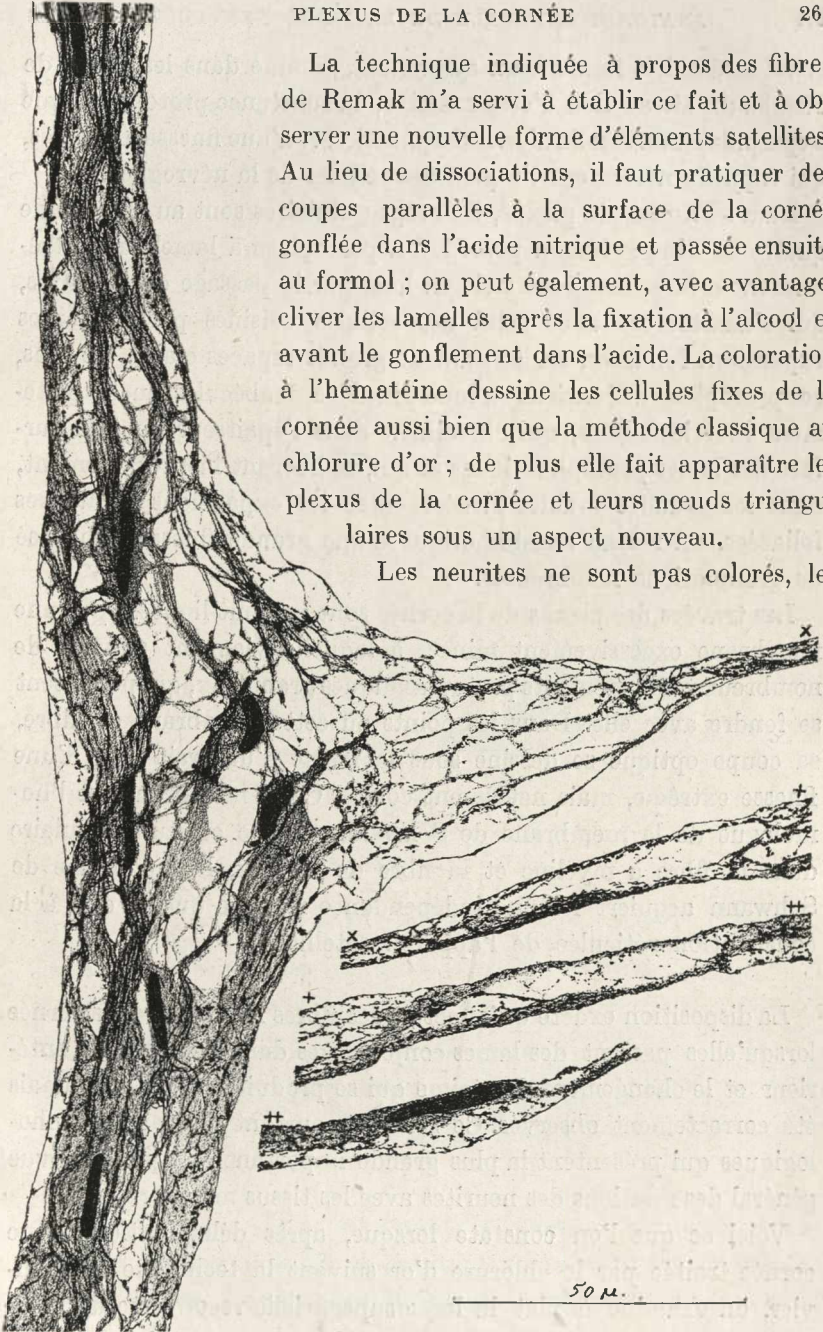


Fig. 44. — Cornée du lapin, nœud du plexus nerveux fondamental, montrant le syncytium satellite réticulé et la membrane de Schwann.

cellules satellites forment un syncytium, comme dans les fibres de Remak ; mais au lieu d'être massive, la substance protoplasmique s'éparpille en un réseau d'une complication et d'une finesse extrêmes, qui rappelle nettement l'aspect des cellules de la névroglie.

Dans les nœuds du plexus, les corps cellulaires sont au nombre de quatre ou cinq ; chacun possède un protoplasma lamelleux extrêmement mince, finement strié en long par le passage des neurites, qui s'anastomose avec celui des cellules voisines par de larges expansions foliacées, en limitant de grands espaces clairs. De plus, ce protoplasma contient d'innombrables trabécules incomplètement individualisées, qui cheminent dans l'épaisseur ou à la surface des lames protoplasmiques et qui, se libérant bientôt, forment, dans les grandes mailles situées entre les expansions cellulaires foliacées, un réseau anastomotique d'une grande finesse, rehaussé de granulations nombreuses.

Les travées des plexus de la cornée sont partout limitées par une membrane excessivement mince, à laquelle viennent adhérer de nombreux prolongements protoplasmiques granuleux, qui paraissent se fondre avec elle. Dans les points où cette membrane est libre, sa coupe optique se dessine sous la forme d'un trait pur, d'une finesse extrême, mais nettement coloré. Cette membrane est l'homologue de la membrane de Schwann. Simple cuticule cellulaire dans la fibre à myéline et la fibre de Remak, la membrane de Schwann acquiert ici une indépendance relative qu'elle doit à la constitution réticulée de l'appareil satellite.

La disposition exacte qu'affectent les fibres nerveuses de la cornée lorsqu'elles passent des lames conjonctives dans l'épithélium antérieur et le changement de régime qui se produit alors n'ont jamais été correctement observés. Ce sont là pourtant des faits morphologiques qui présentent la plus grande importance au point de vue général des relations des neurites avec les tissus mésodermiques.

Voici ce que l'on constate lorsque, après délamination d'une cornée traitée par le chlorure d'or suivant la technique de Ranvier, on examine à plat la lame superficielle recouverte de l'épithélium, dont on a légèrement frotté la surface pour faire tomber la pellicule opaque superficielle (fig. 45).

En abaissant l'objectif, on aperçoit dans la profondeur le plexus nerveux imprégné par l'or et l'on constate qu'il présente un aspect sensiblement pareil à celui qui est obtenu à l'aide de la technique

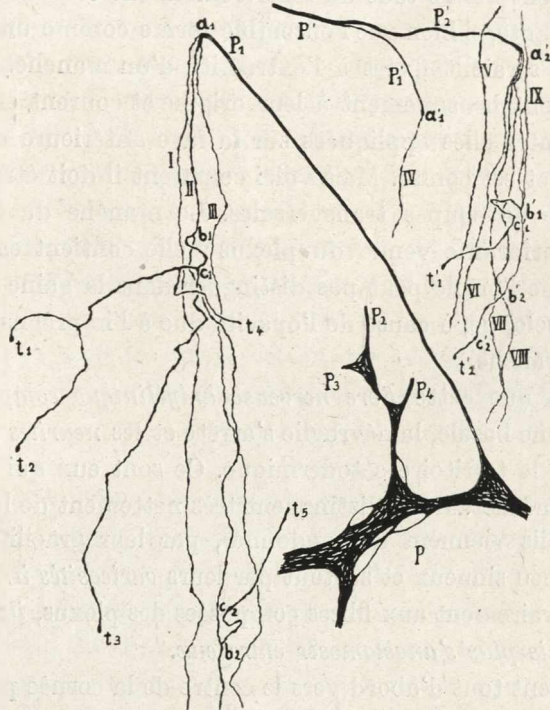


Fig. 45. — Nerfs des plexus de la cornée chez le lapin, colorés au chlorure d'or (méthode de Ranvier) ; préparation examinée à plat, en suivant à l'aide de la vis micrométrique le trajet des branches dans les différents plans.

P, nœud du plexus fondamental ; P₁-P₁₆, les différentes branches perforantes qui en partent et se dirigent obliquement vers la couche épithéliale ; P', P'₁, P'₂, une autre branche perforante et ses deux rameaux ; a₁, a'₁, a'₂, points où les branches perforantes pénètrent dans la couche épithéliale (en ces points un petit renflement marque la terminaison de la gaine névroglie) ; I-VIII, neurites nus qui s'échappent, au nombre de 1, 2 ou 3, de l'extrémité des branches perforantes (ces neurites sont moniliformes ; ils cheminent, presque parallèlement entre eux, dans la direction du centre de la cornée, en rampant par la basale) ; b₁, b₂, b'₁, b'₂, points où naissent les rameaux ascendants, qui aboutissent aux couches superficielles de l'épithélium dans les points marqués c₁, c₂, c'₁, c'₂ ; ils reprennent alors une direction parallèle à la surface de la cornée, se ramifient et se terminent par des boutons en t₁-t₃, t'₁, t'₂.

décrite ci-dessus. Les neurites sont ici colorés, mais ils ne sont pas distincts comme dans les préparations au bleu de méthylène ; cela tient à ce que l'or imprègne la névroglie aussi bien que les neurites.

De ce plexus partent des branches perforantes minces, de calibre uniforme, qui sont imprégnées en masse et ne laissent aperce-

voir aucun détail de structure dans leur contenu. Chaque branche monte obliquement et tout d'un coup, après un léger renflement, se résout en neurites isolés ; on en voit 1, 2 souvent 3, rarement 4, qui paraissent naître tous du léger renflement terminal de la branche ascendante, si bien que l'ensemble forme comme un fouet, dont les lanières seraient fixées à l'extrémité d'un manche. Les lanières s'infléchissent brusquement à leur origine et courent ensuite parallèlement entre elles appliquées sur la face antérieure de la basale.

Cet aspect est connu. Mais voici comment il doit être interprété, avec l'aide de coupes transversales. Le manche du fouet est la branche perforante venue du plexus ; elle contient en réalité des neurites que l'on ne peut pas distinguer dans la gaine névroglie qui les enveloppe, à cause de l'opacité due à l'imprégnation globale de cette branche.

Aussitôt que cette *fibre nerveuse amyélinique composée* atteint la membrane basale, la névroglie s'arrête et les *neurites nus* passent seuls dans le territoire ectodermique. Ce sont eux qui forment les lanières du fouet. Ils se distinguent très nettement de la fibre composée, qu'ils viennent d'abandonner, par leur gracilité, leur parcours un peu sinueux et surtout par leurs *varicosités irrégulières* . De plus, contrairement aux fibres composées des plexus, *ils se ramifient sans jamais plus s'anastomoser entre eux* .

Ils courent tout d'abord vers le centre de la cornée parallèlement entre eux et appliqués sur la face externe de la basale. Dans un premier trajet, qui peut être très long, ils ne se ramifient pas ; puis ils donnent des branches qui peuvent s'entrecroiser et simuler des plexus, d'autant mieux qu'elles viennent au contact les unes des autres. Mais un examen attentif prouve que ce sont toujours des croisements simples qui se produisent et jamais des anastomoses. Ces neurites ont été découverts par Cohnheim et leur ensemble est connu depuis cet auteur sous la désignation erronée de *plexus sous-épithélial* . Il n'y a certainement là ni *plexus* , ni même *fibres nerveuses complètes* : ce sont simplement des *neurites nus* qui cheminent au contact immédiat des cellules épithéliales.

De place en place il en naît des rameaux ascendants dont on suit le trajet en relevant l'objectif ; ces rameaux traversent toute l'épaisseur de l'épithélium et, arrivés dans ses couches superficielles, ils se

divisent pour former une arborisation horizontale plus ou moins riche, dont les ramuscules se terminent par des boutons.

Rien n'est plus facile que de comprendre ce qui se passe, à l'aide des notions générales que nous avons acquises précédemment sur la constitution de la fibre nerveuse : les neurites sont conduits à travers les tissus mésodermiques de la cornée par leur gaine névroglie, qui les isole de ces tissus ; aussitôt arrivés en territoire ectodermique ils s'échappent et deviennent nus ; à partir de ce moment, *ce sont les cellules épithéliales elles-mêmes qui leur servent de névroglie*,

La loi est générale : *jamais les neurites n'entrent en contact qu'avec des éléments de provenance ectodermique*. On sait que dans les muscles les neurites ne dépassent pas la plaque motrice, qui est une dépendance de la gaine de Schwann. La disposition que je viens de décrire dans la cornée est encore beaucoup plus intéressante, parce qu'elle permet une démonstration sûre et immédiate de la loi.

La fibre olfactive méritait d'être étudiée par la même technique ; mais je n'ai rien appris sur cette fibre, qui n'ait été décrit par Max Schultze et par Kölliker ; j'ai seulement pu établir l'homologie de ses différentes parties avec celles de la fibre à myéline et des deux autres variétés de fibres sans myéline. Il est donc certain que toutes les fibres nerveuses périphériques, si différentes au premier abord, sont construites sur le même plan et ne représentent que les variations d'un type commun.

II

LES PROCESSUS DE DESTRUCTION DE LA FIBRE NERVEUSE

I

LA DÉGÉNÉRATION WALLÉRIENNE.

a) *Examen à l'état vivant.* — Les fibres nerveuses meurent, lorsqu'elles sont séparées de la portion nucléée des neurones ; par leur taille et la facilité qu'offre leur manipulation, elles constituent, pour l'étude détaillée de ce genre de mort, un objet plus favorable que les Protozoaires mérotomisés.

Il s'agit ici de la nécrobiose du protoplasma la plus simple qui puisse exister, sans mélange d'altérations contingentes du fait d'agents étrangers ; aussi les phénomènes observés de séparation et de transformation des substances constituantes présentent-ils un grand intérêt, au point de vue de la structure et de la biologie cellulaires en général. On remarquera que, malgré les rapports anatomiques et physiologiques intimes qui existent entre le neurite et la gaine de Schwann, les noyaux de cette dernière sont parfaitement incapables de suppléer celui de la cellule nerveuse, en ce qui concerne la vie du prolongement nerveux. Au bout d'un temps variable — deux jours chez le lapin, trente jours chez la grenouille — l'arrêt des interactions avec le noyau de la cellule nerveuse, si éloigné pourtant, entraîne nécessairement d'abord la perte de l'excitabilité, puis la destruction progressive du neurite.

Dans les toutes premières phases de la dégénération wallérienne, le neurite, comme on le sait, se fragmente à l'intérieur de la gaine syncytiale de Schwann. J'ai montré que ce processus peut être, avec avantage, étudié directement sur des fibres fraîches et qu'il se poursuit même, sous les yeux de l'observateur, lorsque la

préparation est faite par dissociation des nerfs dans un milieu convenable (fig. 46).

Le premier phénomène est la rétraction du cylindraxe qui perd son œdème physiologique et reprend partout le calibre qu'il a nor-

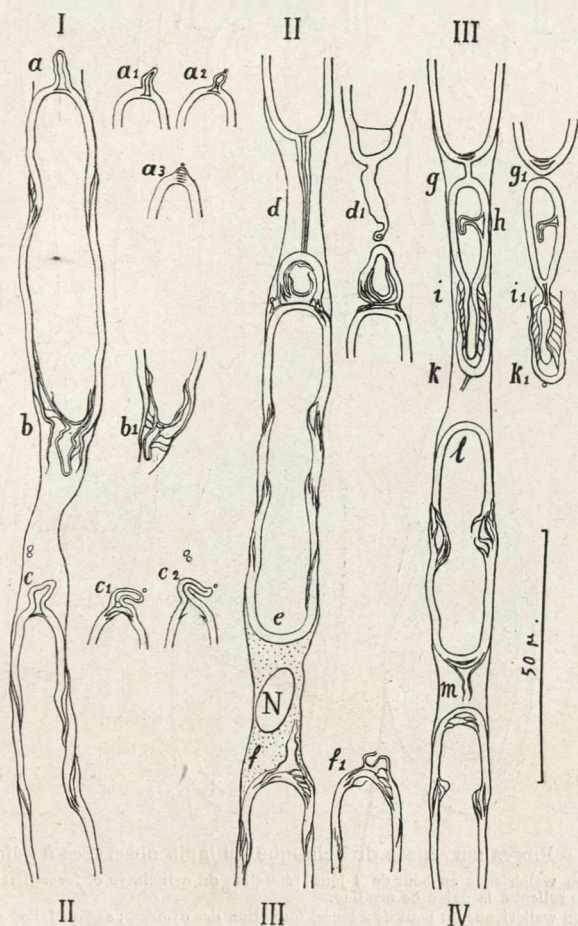


Fig. 46. — Dégénération wallérienne au deuxième jour, formation des ovoïdes, fibres dissociées à l'état frais.

L'observation a duré 5 heures; modification des différents détails. N, noyau de la cellule de Schwann.

malement au niveau des étranglements; ses parois abandonnent la gaine de myéline encore intacte et il se place au centre de la fibre. Entre le filament rétracté et la gaine de myéline, il se forme ainsi un espace rempli par la sérosité exsudée du cylindraxe. Cet aspect

est connu ; j'ai pu établir, par l'observation directe, qu'il ne résulte nullement d'un artifice de technique. Une particularité intéressante n'avait pas été remarquée : à cette phase, le filament rétracté est

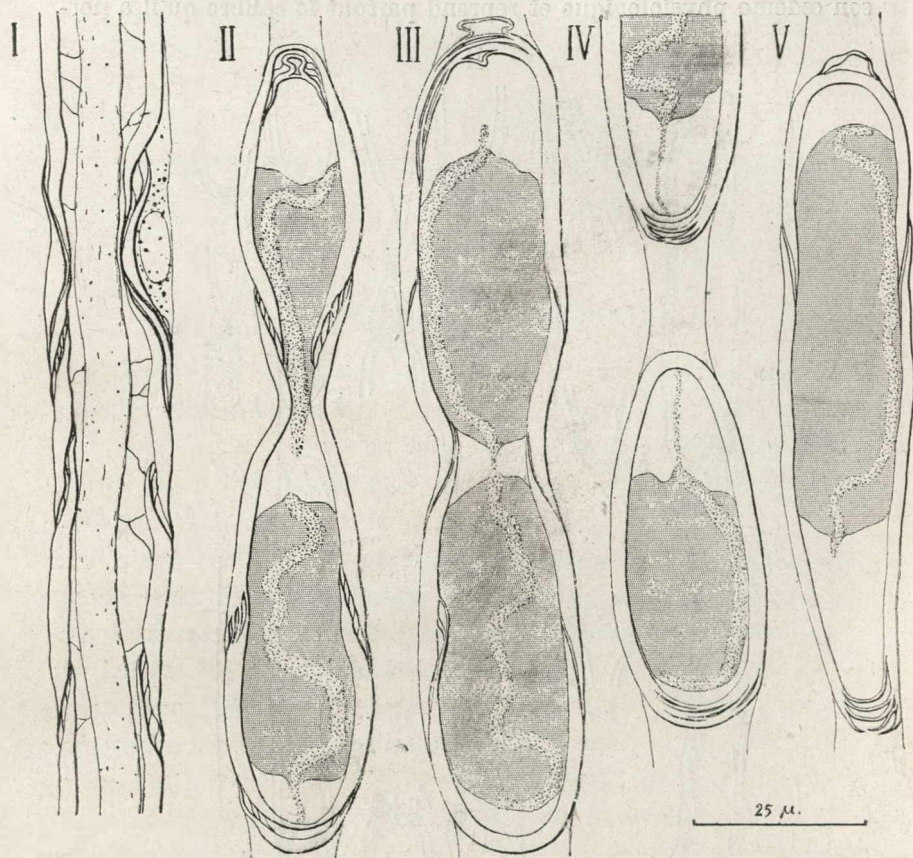


Fig. 47. — Fibres nerveuses du sciatique du lapin observées à l'état frais.

I, dégénération wallérienne au bout de 1 jour, rétraction du cylindraxe et formation de brides filamenteuses qui le relient à la gaine de myéline.

II, dégénération wallérienne au bout de 2 jours, formation des ovoïdes ; segmentation du cylindraxe.

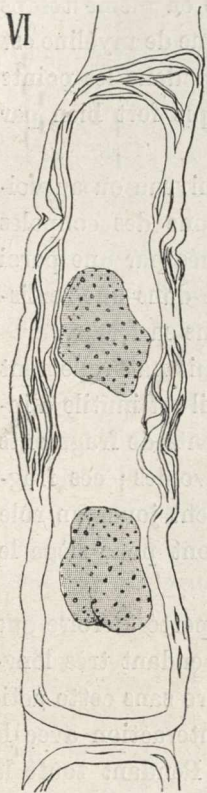
III-V, les mêmes phénomènes dans un nerf sain excisé et placé pendant 1 jour à l'étuve, dans un milieu artificiel approprié.

VI, nerf sain excisé et placé à l'étuve, dans du sérum sanguin, pendant 25 jours.

relié aux parois de la gaine de myéline par de nombreux filaments hyalins, tendus dans l'espace périaxile, qui s'étirent avant de se rompre (fig. 47, I). Il faut bien noter que pendant cette phase le chondriome de la myéline reste en place.

Un peu plus tard, dès le deuxième jour, la portion rétractée du

protoplasma se rétrécit encore et subit la dégénérescence granulo-graisseuse. Le plasma exsudé présente une transformation curieuse ; il se sépare en deux portions, liquides toutes les deux, dont l'une, qui paraît plus visqueuse, ne pouvant plus rester à l'état de veine continue, se met en grosses gouttes ; c'est elle qui contient le filament granulo-graisseux du protoplasma ; par suite de sa division en gouttes, le filament est étiré et rompu en fragments. La ligne de séparation entre les deux parties issues du plasma exsudé apparaît comme une mince membrane qui se comporte comme une membrane lipoïde ; il n'y a rien d'étonnant à ce que des substances lipoïdes viennent se déposer à la limite de deux liquides non miscibles (fig. 47, II-V).



Mönckeberg et Bethe ont observé cette membrane dans leurs préparations et ils l'ont considérée comme dérivant de la gaine du cylindraxe ; ils lui ont fait jouer un rôle important dans la segmentation : ce serait elle qui, par un processus actif d'étranglement que l'on s'explique mal, sectionnerait le cylindraxe en tronçons. L'examen à l'état frais montre que les choses se passent tout autrement et d'une façon plus compréhensible.

Au fur et à mesure que la dégénération avance, la substance visqueuse, qui retient les filaments cylindraxiles, se réduit de plus en plus, tandis que la substance aqueuse, qui continue à s'en séparer, augmente dans la même proportion.

Bientôt apparaît la segmentation de la gaine de myéline qui aboutit à la formation des *ovoïdes* et dont j'ai pu voir toutes les phases s'opérer sous mes yeux. Dans les points où les gouttes visqueuses s'écartent les unes des autres, la gaine de myéline, n'étant plus soutenue, se resserre ; ses parois, arrivant au contact, s'accolent ; les lamelles se rompent dans leur continuité au niveau de l'accolement, pour se souder d'une paroi à l'autre, et, en un clin

d'œil, le tube myélinique se trouve segmenté. Les extrémités des segments ainsi coupés sont en forme de coupoles sphériques, parfaitement régulières, et les préparations histologiques montrent qu'au niveau de la solution de continuité, réparée en même temps qu'elle est faite, la structure si complexe de la gaine de myéline est redevenue instantanément pareille à ce qu'elle est dans les points restés intacts. Ce phénomène si curieux s'explique fort bien par des considérations de physique moléculaire.

Comme les segmentations se font toujours au niveau ou au voisinage d'une incisure de Schmidt-Lanterman, l'une des coupoles formées au cours d'une segmentation est constituée par une paroi simple, l'autre par un ménisque convexe enchâssé dans une sertissure et séparé du reste par l'incisure, modifiée dans sa forme.

Tels sont les phénomènes essentiels ; il se produit naturellement beaucoup de variantes et d'accidents sur lesquels il est inutile d'insister. Je signalerai seulement la séparation fréquente de fragments de myéline inutilisés lors de la formation des ovoïdes ; ces fragments se détruisent plus vite que le reste et semblent jouer un rôle dans l'évolution des processus réactionnels qui ont pour siège le syncytium de Schwann.

L'observation minutieuse de ce processus m'a porté à croire que la gaine de myéline reste chimiquement active pendant très longtemps et que sa segmentation ne peut se produire sans cette activité persistante qui, par suite de l'absence d'interaction avec le noyau, se trouve être complètement pervertie. Pendant toute la durée de la dégénération wallérienne, les fragments du cylindraxe restent enfermés dans les ovoïdes de myéline, qui gardent leur structure peu changée ; c'est seulement dans les dernières phases, lorsque les débris du cylindraxe ont été résorbés, que la myéline perd son organisation et se transforme en boules pleines sans structure, mais présentant encore la croix de polarisation. Tout se passe comme si la myéline digérait les fragments du cylindraxe par un procédé analogue à celui des phagocytes véritables, qui digèrent dans leurs vacuoles les substances dont ils se sont emparés ; la seule différence est que, le cylindraxe étant déjà situé dans la cavité des ovoïdes de myéline, la phase d'englobement n'est pas représentée.

En somme, étant donné ce que nous avons appris sur la nature

mitochondriale de la gaine de myéline, nous assistons, au cours des premières phases de la dégénération wallérienne, à une expérience qui consisterait à introduire des fragments de substances protéiques — le cylindraxe — dans l'épaisseur d'une mitochondrie libérée de l'influence nucléaire — l'ovoïde de myéline —. Le résultat est une digestion des substances protéiques. Ce phénomène est intéressant ; il éclaire la question de l'autolyse tout entière.

Cette interprétation me paraît être appuyée par l'étude de la dégénération wallérienne *in vitro*.

b) *La dégénération wallérienne du nerf à l'état de survie en milieu artificiel.* — J'ai observé, en effet, qu'en prenant les précautions voulues, les fibres nerveuses saines, enlevées à un animal vivant, peuvent subir les premières phases de la dégénération wallérienne exactement comme les nerfs sectionnés et laissés en place dans l'organisme. Les phénomènes sont identiques, en ce qui concerne l'activité de la myéline (fig. 47) ; ils marchent seulement plus vite *in vitro*. L'expérimentation permet de faire varier le processus avec les conditions de milieu et de température et de montrer qu'il obéit aux lois générales qui régissent les phénomènes de la vie dans les tissus animaux.

Il importe de noter que les conditions où je me suis placé permettent d'étudier séparément l'activité de la myéline ; celle de la gaine de Schwann, en effet, est annihilée parce que cette gaine meurt très vite ; dès le lendemain, les noyaux de Schwann ont pris l'aspect qu'ils présentent dans les cellules mortes : ils sont réduits de plus de moitié par la disparition du suc nucléaire et leur structure n'est plus visible.

c) *Le rôle des sels métalliques, des acides, des bases, des poisons et de la température.* — Mönckeberg et Bethe avaient déjà constaté que la dégénération peut s'opérer dans les nerfs laissés en place sur les animaux morts ; ils n'avaient pu l'obtenir dans les nerfs excisés et placés en milieu artificiel. Ceci tient sans doute à ce qu'ils s'étaient servis de solutions de chlorure de sodium pur, alors qu'il est nécessaire d'ajouter une petite quantité d'un sel de métal bivalent.

J'ai constaté qu'un fragment de nerf, placé dans une solution

à 10 p. 1.000 de chlorure de sodium pur, est retrouvé intact au bout de vingt-quatre heures à l'étuve. Ni le cylindraxe, ni la myéline n'ont subi d'altération appréciable, au moins dans les gros tubes ; quelques fibres fines, pourtant, sont devenues moniliformes ou même se sont segmentées, mais il est permis de supposer que ces transformations sont dues à la petite quantité de métaux bivalents contenue dans le fragment excisé. Pourtant ce nerf n'est pas désorganisé, car si au bout de quelques jours on le place dans le liquide Locke, qui contient du chlorure de calcium, il dégénère comme s'il avait été mis directement dans cette solution. Mais après un certain temps de séjour dans le chlorure de sodium pur, les fibres subissent une autolyse purement chimique, sans segmentation de la myéline ; on a beau leur fournir le calcium nécessaire, la segmentation est devenue impossible.

Le chlorure de sodium pur est donc un sel essentiellement *conservateur* ; les choses se passent comme s'il suspendait l'activité chimique dans la myéline et comme s'il arrêtaient les phénomènes de désorganisation dans le cylindraxe.

Les autres métaux monovalents examinés, potassium et ammonium, se comportent un peu différemment, pourtant l'intégrité de la myéline est relativement conservée.

Les métaux bivalents employés purs produisent un effet diamétralement opposé : ils désorganisent la myéline et provoquent l'apparition rapide et brutale des transformations du cylindraxe, qui se rétracte fortement. Pourtant il ne se produit encore pas de segmentation. L'examen histologique montre, pour tous les métaux bivalents, que le chondriome de la gaine s'agglutine en granulations irrégulières et se déplace le long des lamelles de la myéline, pour venir s'accumuler contre les incisures, où il se produit un gonflement considérable. Les phénomènes énergétiques qui se passent en pareil cas sont évidemment très complexes.

Les métaux bivalents sont donc des *altérants* ; ils désorganisent la myéline et hâtent la destruction du cylindraxe. Leur ordre d'activité est le suivant : calcium, strontium, magnésium.

Pour que la dégénération wallérienne évolue régulièrement, il faut un mélange en proportions convenables de chlorure de sodium et d'un sel bivalent.

Ces faits montrent que la segmentation de la gaine de myéline obéit aux lois de Loeb, comme la vie des êtres animés.

Elle obéit aussi aux autres lois générales qui régissent la Biologie. C'est ainsi que la dégénération ne se produit pas dans les nerfs maintenus à 0°, ni dans ceux qui ont été portés à 45°.

L'action des alcalis, et surtout celle des acides, sont extrêmement sensibles. Ces derniers arrêtent complètement la segmentation à la dose de N: 1.000; leur influence est encore perceptible à N: 10.000, c'est-à-dire, s'il s'agit d'acide nitrique, à la dose de 1 : 100.000 environ.

Les alcaloïdes sont peu toxiques pour la myéline; le cyanure de potassium l'est notablement plus, mais pas autant que les acides. J'avais tout d'abord cru que la privation d'oxygène empêchait la dégénération, mais des expériences plus précises, d'où certaines causes d'erreurs ont été éliminées, m'ont montré qu'il n'en est rien.

d) *Le syncytium de Schwann et les phagocytes mésodermiques dans la dégénération wallérienne.* — Lorsque les ovoïdes ont achevé de détruire leur neurite et qu'ils sont devenus inactifs, ou près de le devenir, ils se fragmentent de plus en plus, et les sphérules de myéline qui en proviennent sont la proie de phagocytes qui les détruisent. Auparavant, il ne se produisait pas de phagocytose, à proprement parler, puisque les macrophages qui avaient pénétré dans la fibre dégénérée, se bornaient à recueillir les produits de désintégration, émanés des ovoïdes de myéline sous une forme soluble, inaccessibles à la vision, par conséquent.

Pendant toute cette phase, le syncytium de Schwann subit des modifications importantes, puis il revient à un nouvel état d'équilibre, qui paraît définitif, dans lequel sa forme se rapproche beaucoup, ainsi que je l'ai indiqué plus haut, de celles des fibres de Remak — sauf que les filaments, qui représentent les fibres à myéline disparues, ne s'anastomosent pas entre eux.

Deux techniques m'ont servi à étudier ces transformations et à observer des faits entièrement nouveaux, qui vont à l'encontre des données classiques : 1° la technique avec laquelle j'ai coloré le syncytium de Schwann des fibres à myéline à l'état physiologique (liquide de Dominici, dissociation, hématoxyline au fer); 2° la

technique que j'ai employée pour colorer le syncytium de Schwann des fibres sans myéline (alcool au 1/3, acide nitrique à N : 100, dissociation, hémalum, mélange carmin d'indigo-acide picrique de Cajal).

Pendant les deux premiers jours, tandis que la segmentation du neurite s'opère, la cellule de Schwann ne subit que des modifications passives, purement mécaniques, au moins en ce qui concerne la morphologie extérieure. La portion périnucléaire glisse et tombe dans l'intervalle de deux ovoïdes. Le protoplasma marginal glisse du côté de l'étranglement et se ramasse en une calotte épaisse qui coiffe le dernier ovoïde du segment interannulaire correspondant (fig. 48, I-III) ; les gouttes de graisse signalées par A. Key et Retzius dans le protoplasma de la cellule de Schwann, s'hypertrophient en ce point. Dans le reste de son étendue, la gaine syncytiale de Schwann perd ses minces travées de renforcement et se réduit, en apparence du moins, à la membrane de Schwann. Par suite des raccourcissements qui s'opèrent dans les débris du neurite pour diverses causes, il se produit des glissements et certains ovoïdes s'écartent de leurs voisins ; dans l'intervalle, la gaine syncytiale, vidée de son contenu, revient sur elle-même et prend la forme d'un filament très mince.

Dans une seconde phase, on assiste à l'hypertrophie du protoplasma des cellules de Schwann ; ce processus, bien visible au quatrième jour, part de la portion périnucléaire et s'étend progressivement vers les extrémités de l'ancien segment interannulaire. Par contre, les amas protoplasmiques qui proviennent du réseau marginal s'atrophient et ne jouent aucun rôle particulier dans la rénovation du syncytium (fig. 48, IV-V).

La multiplication des noyaux se prépare vers le quatrième jour par l'apparition de gros blocs de chromatine ; elle commence vers le sixième jour, puis le nombre des noyaux de la fibre dégénérée augmente très rapidement par caryocinèse, à partir du huitième jour.

Il est admis, à l'heure actuelle, que tous les noyaux contenus dans la fibre nerveuse en voie de dégénération proviennent, par division du noyau des cellules de Schwann. Rien n'est moins exact, comme

j'ai pu le constater d'une façon certaine. De très nombreux macrophages, venant du mésoderme, envahissent la fibre, et pénètrent à

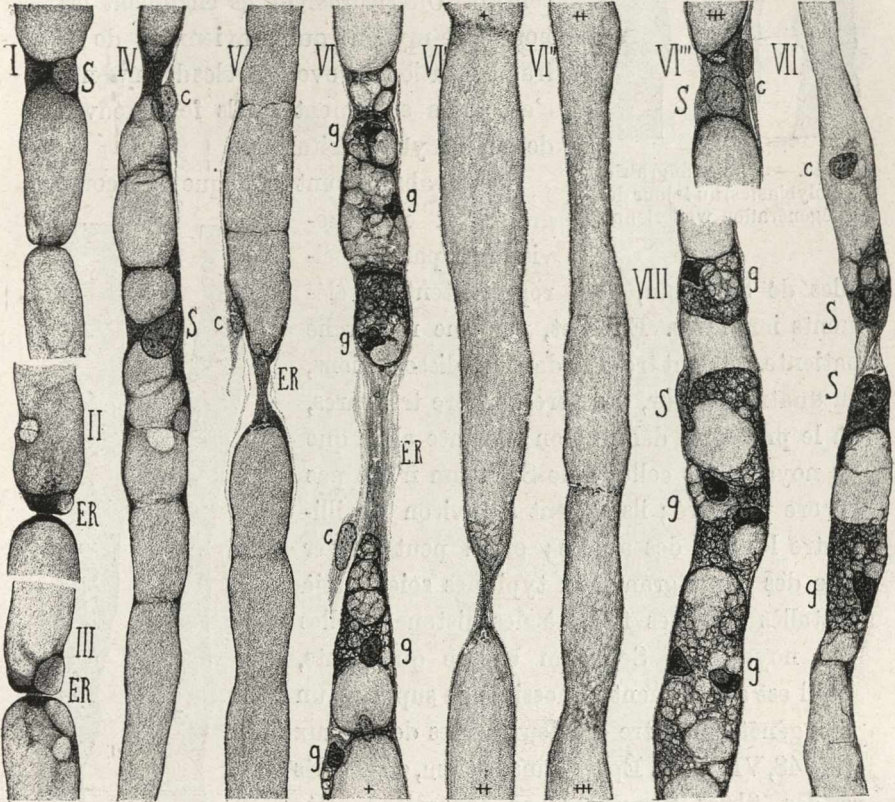


Fig. 48. — Dégénération wallérienne chez le lapin; nerf sciatique.

Cette figure et les deux suivantes, représentent des fibres fixées par le liquide de Dominici, dissociées et colorées, avant tout passage à l'alcool, par l'hématoxyline au fer; le syncytium de Schwann et le protoplasma des corps granuleux sont seuls colorés.

g, noyau de Schwann; ER, étranglement de Ranvier, cellule conjonctive; *g*, corps granuleux.

I, II, III, 2^e jour, phénomènes mécaniques; augmentation des gouttes de graisse dans le protoplasma qui provient du réseau marginal (ER).

IV et V, 4^e jour, hypertrophie du protoplasma périnucléaire, atrophie du protoplasma marginal.

VI, VI', VI'', VII''', 4^e jour, fibre suivie depuis un noyau de Schwann quiescent jusqu'au noyau de Schwann voisin (non représenté ici); cinq corps granuleux sont installés de part et d'autre de l'étranglement, à une grande distance de tout noyau de Schwann et sont, par conséquent, certainement immigrés.

VII, 10^e jour, première bipartition du noyau de Schwann; un corps granuleux *g* s'est installé au voisinage; son noyau ne peut pas provenir d'un noyau de Schwann.

VIII, 13^e jour, corps granuleux et noyaux de Schwann.

l'intérieur du syncytium de Schwann; ils se nourrissent d'abord des produits excrétés par les ovides, et se chargent de granulations lipidiques qui leur donnent un aspect spécial. Ainsi se forment

des *corps granuleux* qui ne diffèrent pas de ceux qu'on observe

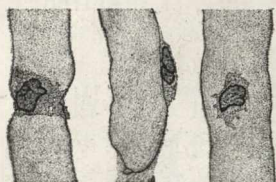


Fig. 49. — Cellules migratrices (polyblastes) au 4^e jour de la dégénération wallérienne.

dans les destructions du système nerveux central. Ultérieurement ils englobent les boules de myéline qui proviennent de la fragmentation des ovoïdes et les détruisent; c'est alors seulement qu'ils font œuvre de phagocytes véritables.

Il est absolument sûr que ces corps granuleux ne proviennent pas des cellules de Schwann, mais représentent des éléments immigrés. En effet, par une recherche patiente, on peut trouver dans les dissociations, au quatrième jour, des fibres, encore très rares, où le processus débute; on constate alors que les noyaux des cellules de Schwann n'ont pas encore proliféré; ils siègent à environ 1 millimètre les uns des autres; or, il peut arriver que des corps granuleux typiques soient déjà installés dans ces fibres à des distances telles des noyaux de Schwann encore quiescents, qu'il est absolument impossible de supposer un lien génétique entre ces deux sortes de noyaux (fig. 48, VI-VIII). Épars dans le tissu, ou accolés à des fibres nerveuses, on aperçoit à cette époque de nombreux éléments migrants qui sont, suivant toute vraisemblance, la souche des corps granuleux (fig. 49).

D'autre part, on peut trouver, encore au troisième jour, des fibres où les noyaux de Schwann se sont multipliés et ont envahi toute l'étendue des segments, et où pourtant il n'existe encore aucun corps granuleux (fig. 50).

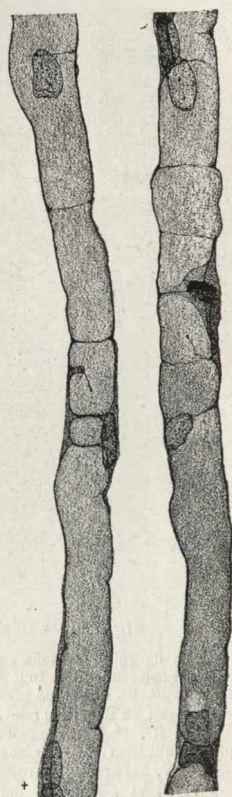


Fig. 50. — Fibre en voie de dégénérescence, pourvue de noyaux de Schwann proliférés, dans laquelle, par exception, il n'existe pas encore de corps granuleux au 13^e jour (lapin).

Lorsque la démonstration rigoureuse de l'indépendance des cellules de Schwann et des corps granuleux a été ainsi faite, et lorsque l'on s'est débarrassé de la suggestion qu'impose toujours une doctrine

s'est débarrassé de la suggestion qu'impose toujours une doctrine

classique, il est facile de remarquer toutes les différences qui existent entre ces deux éléments, dans les points où ils sont mélangés. Le protoplasma de Schwann est toujours en bordure, ainsi que ses noyaux, il ne présente pas de limites intercellulaires, il n'est pas grillagé ; celui des corps granuleux, au contraire,

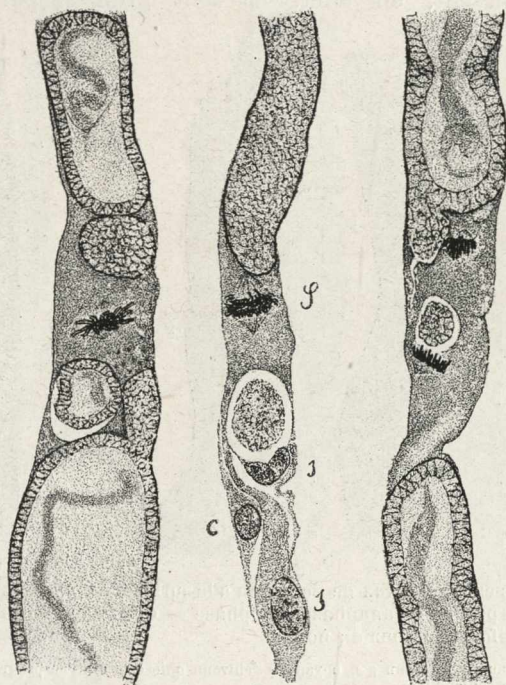


Fig. 54. — Dégénération wallérienne chez le lapin. Mitoses de noyaux de Schwann (1^{re} et 2^e mitoses ; 8^e jour).

est toujours nettement circonscrit ; il est situé au centre de la fibre, et ses noyaux, bien que périphériques par une face, plongent profondément dans l'intérieur ; enfin il est grillagé ou alvéolaire, par suite de la présence d'innombrables granulations lipodés.

Les noyaux, outre leur différence de situation, peuvent être distingués à leurs dimensions, à leur forme et à leur structure. Ceux de Schwann sont grands, aplatis, ovales, pâles, avec de gros blocs de chromatine. Ceux des corps granuleux sont petits, de forme très irrégulière, foncés.

Des différences analogues existent entre les mitoses des deux

formes de noyaux ; j'en ai fait une étude minutieuse, qui m'a permis de mettre en évidence certaines particularités remarquables (fig. 52 et 53).

Sans même s'appuyer sur les figures de caryocinèse, on peut affirmer que les corps granuleux se divisent à l'intérieur de la fibre nerveuse ; souvent, en effet, ils sont groupés par paires ou

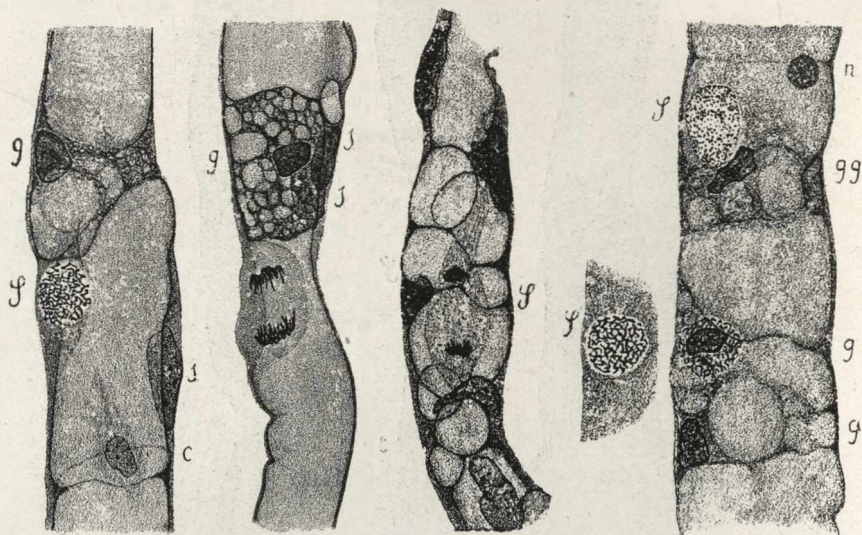


Fig. 52. — Mitoses de noyaux de Schwann à la surface des ovoïdes de myéline (10^e et 13^e jour) — prophase, anaphase, télophase — différenciation d'un amas proto plasmique fusiforme autour du noyau.

S, mitose de noyau de Schwann ; s, noyau de Schwann quiescent ; g, corps granuleux ; n, noyau dégénéré ; c, cellule conjonctive.

par doubles paires ; parfois la cytodièrese ne suit pas la mitose et l'on peut trouver des corps granuleux à deux noyaux.

Les corps granuleux s'échappent des fibres nerveuses une fois leur travail accompli. On les retrouve, libres dans le tissu, ou groupés dans des espaces périvasculaires (fig. 54). Il est ainsi prouvé que, dans les nerfs périphériques, les corps granuleux n'ont rien de commun avec la névroglie.

Dans le système nerveux central, l'opinion qui tend à prévaloir est que les corps granuleux dérivent des cellules de la névroglie mobilisées et devenues migratrices. Ce que j'ai observé, d'une façon certaine, dans le nerf périphérique, est évidemment opposé à cette

hypothèse, car on sait que les cellules de Schwann sont les homologues des cellules de la névroglie, et les corps granuleux observés dans les nerfs ne diffèrent en rien, au point de vue morphologique,

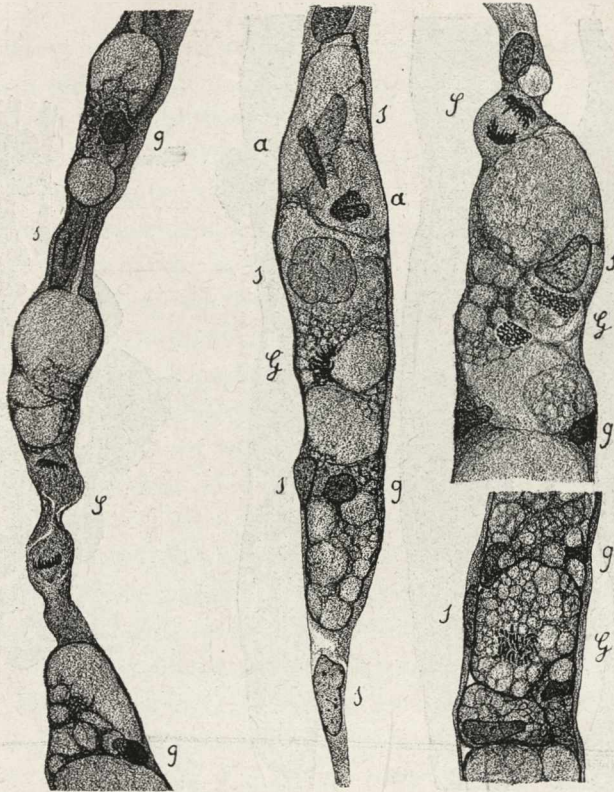


Fig. 53. — A gauche, mitose de noyau de Schwann dans une portion de syncytium revenue à l'état de filament (17^e jour) — A droite, mitoses de noyaux de corps granuleux ; métaphase ; télophase ; il ne se fait pas d'amas protoplasmique autour du noyau. G, mitoses de corps granuleux ; g, noyaux quiescents de corps granuleux ; S, mitose de noyau de Schwann. 13^e jour lapin.

de ceux qui existent dans le système nerveux central. C'est là une question d'une grande importance théorique.

La plus grande part de la phagocytose du neurite est donc effectuée par un macrophage étranger. Ceci ne signifie pas que le syncytium de Schwann reste inerte ; il peut, lui aussi, résorber la myéline, et il est certain que dans les fibres fines il suffit seul à cette tâche puisque, au-dessous d'un certain calibre, la pénétration des

phagocytes à l'intérieur de la gaine ne peut plus s'effectuer. Dans les grosses fibres, il contient, dès le troisième jour, des granulations lipidiques qui prouvent son aptitude à se charger des

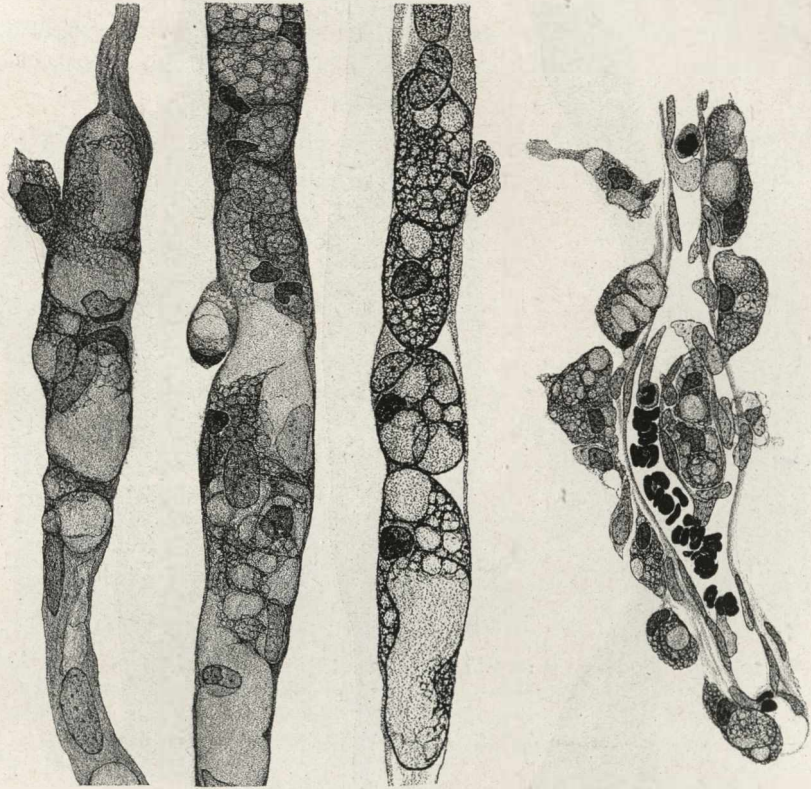


Fig. 54. — Emigration de corps granuleux au 13^e jour. — Corps granuleux libres autour d'une anse vasculaire.

produits de désintégration des ovoïdes. D'autre part, pendant que les corps granuleux travaillent, le syncytium s'hypertrophie et multiplie ses noyaux ; en fin de compte, c'est lui qui reste le maître de la place et qui subsiste, après que les phagocytes ont disparu.

Ce processus à deux degrés est exactement superposable à celui que j'ai fait connaître dans les greffes ganglionnaires ; les corps granuleux jouent le rôle des cellules de Cajal, et le syncytium celui des cellules satellites, qui subsistent en formant les nodules résiduels.

Lorsque les phénomènes de résorption se sont accomplis, il reste ce que l'on appelle une gaine vide. J'ai pu me convaincre que les idées qui ont cours actuellement sur ces reliquats ne sont pas exactes.

Toutes ces structures méritent d'être étudiées complètement, car on sait qu'elles jouent un rôle capital dans l'acte de la régénération. Grâce à l'impulsion féconde de Ranvier puis de Ramon Cajal, d'innombrables travaux ont élucidé à l'heure actuelle bien des points importants du processus de la réparation des nerfs, qui se rattache si intimement aux phénomènes fondamentaux de l'évolution ontogénique du système nerveux ; mais il reste encore quelques obscurités, qui tiennent, comme on le verra plus loin, à ce que l'évolution de la névroglie périphérique au cours de la régénération, est encore imparfaitement connue.

Pour étudier les fibres dégénérées à l'état de pureté, je me suis adressé au sciatique du lapin, dont j'ai arraché le bout supérieur jusqu'à ses insertions médullaires ; toute régénération est ainsi supprimée.

Au bout de trente jours, la résorption de la myéline est déjà très avancée ; les fibres dégénérées, qui se séparent facilement les unes des autres dans les dissociations, portent encore, pour la plupart, des renflements myélinifères de distance en distance. Dans l'intervalle elles sont minces et striées. Que signifie cette striation, connue depuis bien longtemps ? Les opinions les plus diverses ont été émises sur ce sujet. J'ai pu me convaincre que l'aspect strié est dû à ce que les « fibres dégénérées » sont en réalité constituées, en majeure partie, par un paquet de fibres collagènes provenant de la très mince gaine conjonctive, difficilement visible à l'état normal, qui enveloppe chaque fibre à myéline. Dans l'axe de ce paquet de fibres se trouve un filament protoplasmique d'une minceur extrême, seul vestige de l'appareil cellulaire de Schwann, qui porte, à intervalles souvent très éloignés, un noyau en bâtonnet, et qui ressemble parfaitement à une mince fibre de Remak, ainsi que je l'ai déjà indiqué à plusieurs reprises. Sous cette forme, ce filament n'a été observé jusqu'ici par aucun auteur à ma connaissance.

Grâce à l'acide nitrique faible, j'ai obtenu le gonflement des faisceaux collagènes, qui forment une gaine gélatineuse à chacun

de ces filaments (fig. 55, 4, 5, 6) ; leur véritable nature et leur disposition réelle se sont trouvées ainsi établies avec certitude. Quant au filament syncytial qui représente le reliquat du tube syncytial



Fig. 55. — Fibres du sciatique du lapin ; dissociations ; 625 diamètres.

- 1, fibre à myéline normale (même technique que figure 31).
 2 et 3, fibres dégénérées (26 jours), dont l'une porte un renflement myélinifère ; aspect strié (liquide de Dominici, hémalun).
 4, 5 et 5', fibres dégénérées isolées (5' est la continuation de 5) (30 jours) ; filament syncytial au centre d'une gaine conjonctive gonflée par un acide (alcool au tiers, acide nitrique N : 100, hémalun, mélange indigo-picrique).
 6, fascicule de fibres dégénérées (30 jours) (même technique).
 d, noyau en voie de dégénération ; nc, noyau conjonctif.

de Schwann, il se colore fortement, dans ces conditions, par l'hématéine, et il apparaît dans toute son étendue avec une très grande netteté.

La membrane de Schwann, simple membrane cellulaire, se modi-

fie et suit la destinée de sa cellule ; très reconnaissable encore au niveau des renflements myélinifères, elle se réduit, dans les longs espaces rétrécis de la fibre dégénérée, à une cuticule excessivement mince, visible seulement aux points où le protoplasma s'est craquelé artificiellement (Cf. p. 307).

II

LA DÉGÉNÉRATION DES RACINES DANS LE TABES DORSALIS ET DANS LES CAS DE TUMEUR CÉRÉBRALE.

Le tabes résulte d'une lente dégénération des racines produite par un foyer inflammatoire circonscrit, qui les attaque en un point déterminé de leur trajet périphérique¹. La racine antérieure, plus solide sans doute, résiste le plus souvent, mais la racine postérieure dégénère, suivant un mode qu'il importe de connaître.

Il ne s'agit pas ici d'une destruction brutale, résultant d'une interruption rapide et complète, mais d'une lésion progressive à laquelle succombent les fibres nerveuses petit à petit, l'une après l'autre. Dans la portion périphérique des racines, toutes les sortes de fibres sont confondues, mais dans leur portion intramédullaire il se fait un tri et un rangement en territoires distincts, ou systèmes élémentaires de fibres. Or, ces territoires se prennent successivement, dans un ordre presque toujours le même ; ceci indique une gamme de fragilité à l'égard du poison syphilitique pour les fibres nerveuses des différentes catégories. Très exceptionnellement, l'ordre de fragilité des différents systèmes de fibres radiculaires est renversé ; j'ai publié, avec J. Babinski, un cas de tabes où la systématisation des lésions était exactement l'inverse de celle que l'on observe habituellement. Je ne saurais dire si cette exception à la règle est le fait d'une disposition individuelle ou d'une modification de l'agent morbide ; il semble que cette systématisation inverse, exceptionnelle dans le tabes, est plus fréquente dans les lésions dues à la pellagre, si l'on s'en rapporte aux figures de Tuczek.

On avait déjà remarqué que les lésions sont plus précoces dans

1. On trouvera l'étude de cette lésion (la *névrite radiculaire transverse*) dans CORNIL et RANVIER. Manuel d'anat. path., 3^e édit., t. III, pp. 481 et 336.

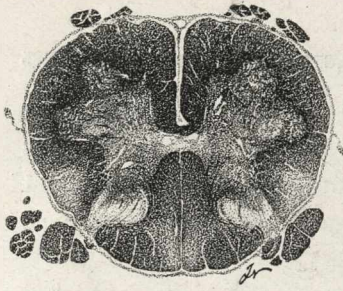


Fig. 56.



Fig. 57.

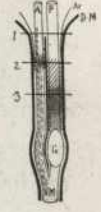


Fig. 58.

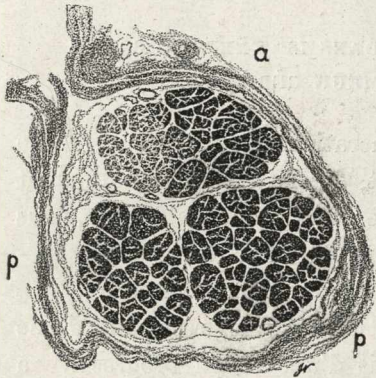


Fig. 59.

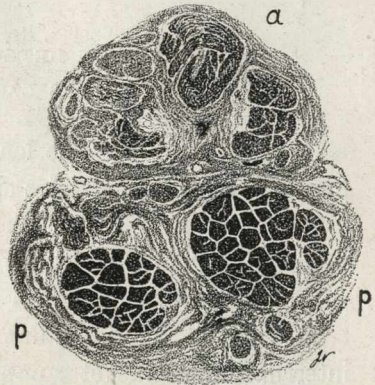


Fig. 60.

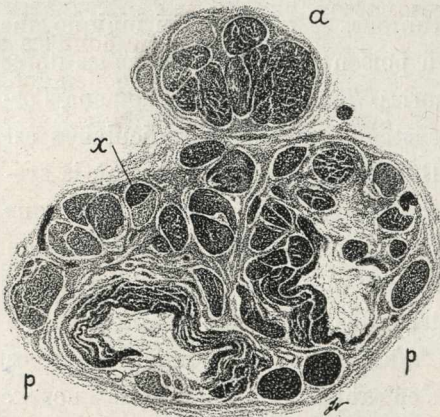


Fig. 61.

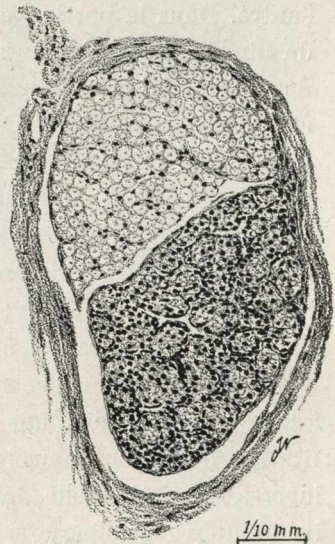


Fig. 62.

Fig. 56 à 62. — Cas de tabes léger, avec lésions prédominantes sur les racines antérieures, chez une femme de 38 ans, atteinte de paralysie générale.

On remarquera que la racine postérieure, entre le foyer d'inflammation du nerf radiculaire et la dégénération médullaire, paraît entièrement saine. Pourtant c'est le foyer d'inflammation qui est la cause directe de la dégénération médullaire.

la portion intramédullaire que dans la portion périphérique des racines (*incongruence* de P. Marie). J'ai établi que ce fait, encore discuté, est parfaitement exact, et même, dans un cas de lésion subaiguë un peu différente du tabes véritable, j'ai constaté que la dégénération des racines postérieures proprement dites peut être plus prononcée dans leur partie proximale que dans la partie distale.

Au premier abord, cette disposition paraît entièrement contradictoire avec la théorie du tabes que je soutiens : la lésion inflammatoire, que je prétends être causale, siège au voisinage du ganglion rachidien, tandis que la dégénération radriculaire, que je considère comme consécutive, ne se montre qu'à une grande distance en aval du foyer d'où, semble-t-il, elle devrait partir — entre le lieu d'application de la cause et celui de l'apparition de l'effet présumé, il y a un long espace de nerf sain.

Mais ce n'est qu'un de ces détours avec lesquels les biologistes sont souvent obligés de compter, une de ces complications trompeuses qui masquent habituellement la véritable interprétation et qui sont fort capables de donner le change, si l'on n'y prend pas garde.

Fig. 56 et 57. — Moelle au niveau de la 1^{re} sacrée et de la 4^e lombaire (méthode de Weigert-Pal).

Les faisceaux pyramidaux sont sclérosés, secondairement à la lésion cérébrale. Dans les cordons postérieurs on voit les lésions, nettement systématisées, du tabes incipiens.

Fig. 58. — Schéma représentant le 2^e nerf radriculaire sacré.

A, racine antérieure ; P, racine postérieure ; Ar, arachnoïde ; D-M, dure-mère ; G, ganglion ; NM, nerf mixte. Les hachures représentent le foyer inflammatoire ; les lignes pointillées figurent les dégénéralions, suivies de régénéralion, dans la racine antérieure.

Fig. 59. — Coupe du nerf radriculaire suivant la ligne 1 du schéma (méthode d'Azoulay).

a, racine antérieure dont la moitié gauche est plus pâle, par suite d'une légère dégénéralion rétrograde, consécutive au foyer inflammatoire sous-jacent ; *p-p*, racine postérieure, d'aspect entièrement normal.

Fig. 60. — Coupe suivant la ligne 2, passant par le foyer inflammatoire de la racine antérieure (même technique).

Les enveloppes autour de cette racine (*a*) sont épaissies et les fascicules nerveux sont plus pâles ; surtout à gauche, par suite de la lésion locale de la myéline. La racine postérieure (*p, p*) paraît encore normale, à part l'épaississement des enveloppes.

Fig. 61. — Coupe suivant la ligne 3, passant par le foyer inflammatoire de la racine postérieure (*p, p*) (même technique).

Les fascicules nerveux de cette racine sont irrégulièrement décolorés, par suite des lésions localisées de la myéline, inégalement réparties. Dans la racine antérieure, qui a repris ses dimensions normales, la pâleur des fascicules nerveux, plus marquée à gauche, montre la dégénéralion des fibres à myéline, suivie de régénéralion.

Fig. 62. — Fascicule *x* de la figure précédente, à un plus fort grossissement, coloré à l'hématoxyline.

Il montre le foyer d'endonevrite, ici plus foncé, qui a envahi la moitié inférieure du fascicule et a altéré la myéline, d'où l'aspect plus pâle du même foyer dans la figure précédente.

En effet, j'ai pu montrer qu'en pareil cas il existe, au niveau même où la racine traverse le foyer inflammatoire, une lésion locale de la myéline, marque indéniable d'une atteinte portée directement sur les fibres nerveuses (fig. 56-62). J'en ai conclu que, lorsqu'une fibre est touchée par un agent morbide localisé, capable de l'altérer, sans la détruire immédiatement, il peut en résulter une simple diminution de la vitalité, qui s'accuse tout d'abord par une dégénération portant sur l'extrémité de ce prolongement cellulaire, à distance du foyer primitif.

Il y a encore autre chose ; la myéline de la portion intramédullaire des racines est beaucoup plus fragile que celle de la portion extramédullaire ; la première se détruit, lorsque l'axone souffre, alors que la seconde résiste encore.

L'étude des lésions des racines postérieures au cours des tumeurs cérébrales m'a permis de démontrer entièrement ce fait ; j'ai en effet trouvé, dans ce cas, une lésion inflammatoire des gaines conjonctives et une lésion dégénérative de la myéline siégeant exactement au même point que dans le tabes, pour des raisons d'ailleurs semblables, que j'ai exposées autrefois. Or, dans les tumeurs cérébrales, toute la portion des racines comprise entre ce foyer et la pie-mère est parfaitement intacte, tandis que les fibres radiculaires dégèrent aussitôt après être entrées dans la moelle. Il y a donc, ici encore, un intervalle entre la lésion que je considère comme causale et la dégénération consécutive. Mais cet objet d'étude est encore plus favorable que le tabes, parce que les lésions de la myéline, évoluant d'une façon subaiguë, peuvent être décelées par la méthode de Marchi, beaucoup plus précise dans ses résultats que les méthodes servant à étudier les lésions chroniques. La méthode de Marchi donne en effet des images positives de la lésion, tandis que les méthodes applicables du tabes ne montrent que la disparition de la myéline, fait négatif, difficile parfois à établir avec certitude, s'il n'est pas très accentué.

La dégénération radiculaire varie d'intensité suivant les régions rachidiennes ; or, l'étude minutieuse des lésions de la myéline montre qu'il existe un parallélisme entre les altérations dans les deux points lésés de chaque racine. Comme la lésion juxta-ganglion-

naire ne peut être que primitive, il en résulte que la lésion intramédullaire est forcément consécutive.

Il faut noter que, malgré la similitude du mécanisme de la dégénération des racines dans le cas de tumeur cérébrale et dans le tabes, de grandes différences existent entre les résultats de la névrite radiculaire observée dans l'une et dans l'autre de ces deux affections. Tandis que dans le tabes, au moins au début, l'altération des fibres radiculaires est élective, comme je l'ai indiqué plus haut, c'est-à-dire qu'elle détruit certains systèmes avant les autres, dans les tumeurs cérébrales cette phase de systématisation n'existe pas et, dès le début, toutes les catégories de fibres sont altérées à la fois. Ceci montre que la nature des poisons joue un grand rôle ; certaines catégories de fibres sont plus sensibles que les autres au poison syphilitique, mais les poisons des tumeurs ont une égale nocivité pour toutes les fibres des racines.

III

LA DÉGÉNÉRATION TRANSNEURONALE.

Non seulement la dégénération de la portion intramédullaire d'une racine centripète peut être provoquée par une atteinte localisée portée sur son trajet, mais encore elle peut être la conséquence d'une lésion semblable qui atteint, au voisinage des cellules ganglionnaires, l'origine du nerf périphérique. Dans ce cas, la lésion primitive est séparée de la dégénération secondaire non seulement par une portion saine de fibre, mais encore par la cellule elle-même du neurone.

Dans un cas, que j'ai étudié par la méthode de Marchi, un minuscule noyau secondaire de cancer siégeait sur le nerf facial immédiatement au delà du ganglion géniculé ; les cellules de ce ganglion étaient saines, ainsi que la première portion des fibres du nerf intermédiaire de Wrisberg, qui en émanent ; pourtant ces fibres, aussitôt après avoir pénétré dans la protubérance, subissaient une dégénération totale qui permettait d'étudier leur trajet et de délimiter le noyau gustatif auquel elles aboutissent.

III

LES PROCESSUS DE RÉPARATION¹

I

LA RÉGÉNÉRATION DANS LE TABES

a) *Régénération des racines antérieures.* — J'ai constaté qu'il y a presque toujours des destructions de fibres dans les racines antérieures sacrées des tabétiques, au niveau du foyer inflammatoire juxta-ganglionnaire. Dans la forme amyotrophique du tabes ces destructions peuvent être considérables, et dépasser même celles des racines postérieures. On voit alors se produire une régénération des racines lésées à partir du foyer inflammatoire, ou plus exactement à partir d'un point situé au-dessus de ce foyer, car la dégénération affecte toujours une marche rétrograde et s'étend un peu au-dessus de la lésion primitive qui lui a donné naissance. Mais jamais elle ne remonte jusqu'à la moelle, au moins pour l'immense majorité des fibres; ce fait explique pourquoi les lésions des racines antérieures dans le tabes avaient passé inaperçues avant mes recherches sur ce sujet.

La régénération des fibres altérées des racines antérieures tabétiques se fait exactement comme celle des nerfs sectionnés, avec cette différence que la disposition est plus régulière, parce qu'il n'y a pas eu de solution de continuité dans le névrilemme. Chaque fibre nerveuse donne naissance, par son bout central conservé, à une infinité de fibres à myéline fines qui se groupent et se tassent en un faisceau cylindrique très dense, au sein duquel chacune suit un

1. Pour l'étude générale des phénomènes de régénération dans les cicatrices nerveuses, voir l'exposé d'ensemble (pp. 175 sqq.); les détails des recherches entreprises sur ce sujet sont relatés pp. 307 sqq.

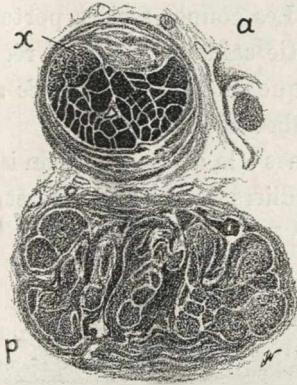


Fig. 63. — Tabes amaurotique chez une femme de 53 ans. Coupe du 2° nerf rachidien sacré, méthode d'Azoulay.

α, racine antérieure, avec un gros nodule fibreux résultant d'un foyer de périnévrite : *x*, point d'endonévrite représenté dans la figure suivante.

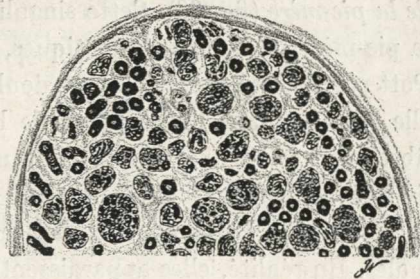


Fig. 64. — Mêmes cas.

Foyer d'endonévrite cicatrisé, avec épaissement de l'endonèvre, et formation de *faisceaux de régénération*, remplaçant les fibres à myéline dégénérées dans la racine antérieure (point *x* de la figure 63, à un plus fort grossissement).

Fig. 65. — Mêmes cas.

Coupe de la racine antérieure pratiquée au-dessus de celle qui est représentée dans la figure 64. Il n'y a plus trace d'endonévrite, mais seulement remplacement d'un grand nombre de fibres à myéline dégénérées par des *faisceaux de régénération*.



trajet un peu sinueux (fig. 63-65). Les coupes sériées portant sur la région de transition entre la partie saine et la partie régénérée des racines antérieures, montrent que chaque *faisceau de régénération* correspond bien à une seule fibre détruite.

Lorsque l'on soumet de telles racines à la dissociation, on isole ces faisceaux, qui sont parfaitement réguliers dans leur forme et qui ne

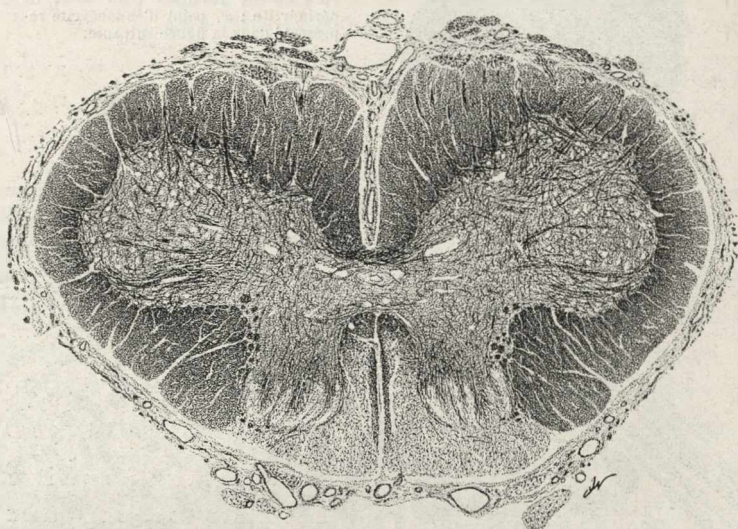


Fig. 66. — Moelle sacrée dans un cas de tabes ancien.

La pie-mère contient, dans toute son étendue, sauf au niveau des cordons postérieurs, une très grande quantité des fascicules de fibres nerveuses fines de nouvelle formation (névrome diffus).

laissent échapper aucune fibre dans toute l'étendue de la préparation ; toutes ces fibres fines se sont formées à l'intérieur des anciennes gaines de Schwann, et c'est pour cette raison qu'elles sont si étroitement réunies entre elles.

A la régénération des racines antérieures se rattachent les *névromes de la pie-mère* (fig. 66). Cette singulière lésion, que j'ai décrite dans la pie-mère de quelques tabétiques, a été retrouvée dans le mal de Pott par Fickler, dans l'adipose douloureuse par Dercum et Spiller ; elle consiste dans l'infiltration de la pie-mère par de nombreuses fibres à myéline très fines ; dans mes cas, cette infiltration était limitée au segment antéro-latéral de la moelle. Bien des hypothèses ont été faites pour expliquer la présence de ces fibres anormales. En réalité, elles apparaissent quand il s'est produit des des-

tructions dans les racines ; elles représentent des fibres nerveuses régénérées qui s'égarèrent dans les tissus des méninges. Dans le tabes, c'est aux dépens des racines antérieures qu'elles se forment, ainsi que le montre bien leur topographie.

b) *Régénération des racines postérieures.* — Elle présente un intérêt théorique beaucoup plus considérable que celle des racines antérieures ; je l'ai décrite en 1905-1906 et mon étude a été peu après confirmée par Marinesco, puis par Cajal, Bielschowsky, etc.

Si l'on traite, par la méthode de Cajal à l'alcool-ammoniacque et à l'argent réduit, un ganglion rachidien provenant d'un cas de tabes avancé, on constate qu'il existe des fibres sans myéline, très fines, dans les racines postérieures privées de leurs fibres à myéline. Ces fibres sont en quantités énormes dans les fascicules radiculaire à l'intérieur du ganglion ; elles sont déjà moins abondantes dans le nerf radiculaire ; dans la portion sous-arachnoïdienne des racines postérieures elles deviennent très rares. Je n'ai pu savoir si quelques-unes d'entre

elles pénètrent dans la moelle ; le fait me paraît peu probable.

Ces fibres se terminent par des boules identiques aux « masses de croissance » décrites par Cajal dans la régénération des nerfs



Fig. 67. — Fibres amyéliniques de nouvelle formation dans les fascicules intra-ganglionnaires dégénérés de la racine postérieure, dans un cas de tabes ancien. Massues de croissance. Méthode de Cajal.

coupés ; elles sont dirigées toutes vers le pôle supérieur du ganglion, mais un certain nombre d'entre elles se recourbent avant leur terminaison, de telle sorte que leur massue est tournée vers la périphérie (fig. 67).

Parfois une fibre présente vers son extrémité une disposition tortueuse, formant une sorte de glomérule, qui témoigne d'un tâtonnement dans l'orientation à une certaine période de l'évolution. Tous ces détails montrent bien que ce sont des fibres nouvelles, pourvues de massues de croissance, et non pas des neurites en voie de destruction, terminés par des boules de « dégénération » ou de « rétraction ».

Ces fibres se dirigent vers la racine altérée, de même que celles qui naissent du bout supérieur d'un nerf coupé vont au bout inférieur dégénéré ; *elles se comportent donc comme les fibres régénérées les plus typiques*. D'ailleurs, la présence au même niveau d'une régénération nerveuse typique dans la racine motrice, lésée par le même foyer inflammatoire, vient compléter la preuve qu'il s'agit là, sans doute possible, d'un effort de régénération des racines postérieures détruites par le tabes. Cet effort est vain et n'aboutit qu'à une néoformation abortive ; les neurites ne parviennent pas à se myéliniser et ils ne vont pas loin, étant arrêtés pour la plupart par le foyer inflammatoire, qui a été la cause première de l'altération radiculaire. De tout cela on ne saurait s'étonner, lorsque l'on connaît la longue persistance des phénomènes d'activité dans le processus tabétique.

II

LA RÉGÉNÉRATION COLLATÉRALE ET LES PARAPHYTES.

Cette régénération des racines postérieures au cours du tabes présente, dans le mode d'origine des fibres qui la constituent, une disposition très spéciale, qui est des plus intéressantes et qui en fait une catégorie à part dans l'ensemble des processus régénératifs.

Les neurites néoformés ne tirent pas leur origine, comme dans la régénération des nerfs coupés, du point où s'est arrêtée la destruction des cylindraxes, mais bien d'un point quelconque du neurone atteint. On peut en distinguer trois espèces qui naissent : 1^o du

corps cellulaire lui-même ; 2° du glomérule ; 3° de la portion extracapsulaire de l'axone. Ces trois variétés de neurites ne se distinguent que par leur lieu d'origine ; dans leur trajet ultérieur, ils se comportent tous de même (fig. 68 et 69).

On sait que les cellules des ganglions rachidiens sont morphologiquement unipolaires ; mais leur unique prolongement se bifurque en T pour donner naissance, d'un côté à une fibre de la racine postérieure, de l'autre côté à une fibre du nerf périphérique ; physiologiquement, ces cellules sont donc bipolaires. Or, dans le tabes, la dégénération des fibres radiculaires descend le plus souvent très avant dans l'intérieur du ganglion, et s'étend jusqu'à leur point d'origine : la cellule nerveuse, si elle ne se modifiait pas, serait donc réduite à l'état d'une cellule morphologiquement et physiologiquement unipolaire. Mais cet accident ne se produit pas, parce que la cellule donne naissance à des fibres néoformées qui remplacent, en apparence tout au moins, la fibre radiculaire détruite.

Comparé à la régénération du nerf coupé, qui peut être appelée *régénération terminale*, ce processus nouveau doit recevoir le nom de *régénération collatérale*. Cette seconde forme de régénération ne suppose pas, comme la première, la destruction préalablement complète de la portion de l'axone à remplacer ; on peut en effet admettre *a priori*, et l'on constate *a posteriori*, que tout ce processus de bourgeonnement collatéral peut commencer à évoluer, sous l'influence d'une simple irritation, bien longtemps avant que la fibre radiculaire soit détruite.

Je me ferai mieux comprendre en comparant la *régénération collatérale* à la formation des bourgeons adventifs, chez certaines plantes, qui est favorisée par la destruction, ou simplement par la souffrance de la tige principale. On m'objectera que la formation des bourgeons adventifs est un phénomène normal, simplement exagéré dans certaines conditions ; mais cette circonstance me paraît précisément en faveur de la comparaison que je propose.

En effet, et c'est là que réside l'intérêt capital de la régénération tabétique, un bourgeonnement exactement comparable existe à l'état normal. Peu de temps avant mes travaux sur le tabes, S. R. Cajal avait magistralement décrit des formations singulières dans les ganglions normaux ; il avait vu que, parmi les cellules des ganglions,

considérées jusqu'alors comme toutes unipolaires, certaines envoient des fibres terminées par des boules encapsulées ; ces fibres naissent : 1^o du corps cellulaire lui-même ; 2^o du glomérule ; 3^o de la portion extracapsulaire de l'axone.

Si l'on compare à cette description celle que j'ai donnée des neurites néoformés dans le tabes, il ne peut y avoir un moment d'hési-

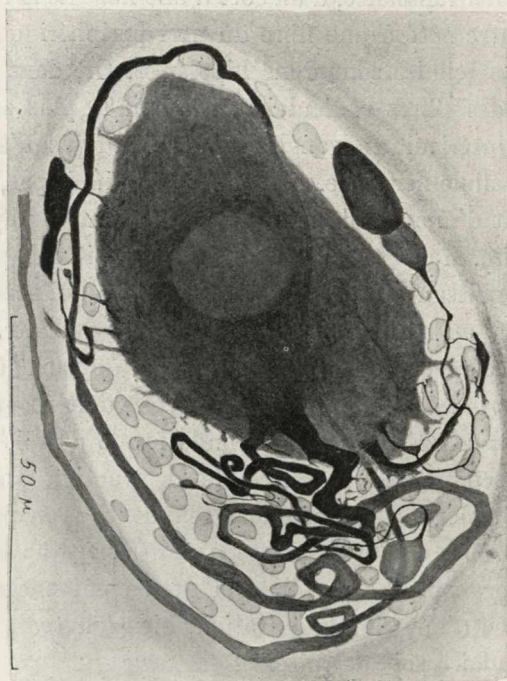


Fig. 68. — Cellule d'un ganglion rachidien dans un cas de tabes ancien. Nombreux paraphytes naissant soit du corps cellulaire, soit du glomérule (qui est fenêtré). Méthode de Cajal.

tation : les deux formations sont semblables. Les seules différences qui existent ne sont nullement essentielles ; elles ne portent que sur le nombre et le développement de ces fibres, terminées par des boules, qui sont infiniment plus nombreuses et plus longues dans le tabes qu'à l'état normal.

Ainsi se trouve élucidée la signification des « *células provistas de apendices terminados por bolas capsuladas* » de Cajal, qui à un moment donné paraissaient singulièrement énigmatiques : ce sont

simplement des cellules en état de *régénération collatérale*, ou, si l'on aime mieux, en état de *bourgeoisement*.

Pourquoi certaines cellules bourgeonnent-elles ainsi à l'état normal ? Les collatérales ainsi émises sont-elles capables de se transformer en un nouvel axone ? Ce processus est-il en rapport

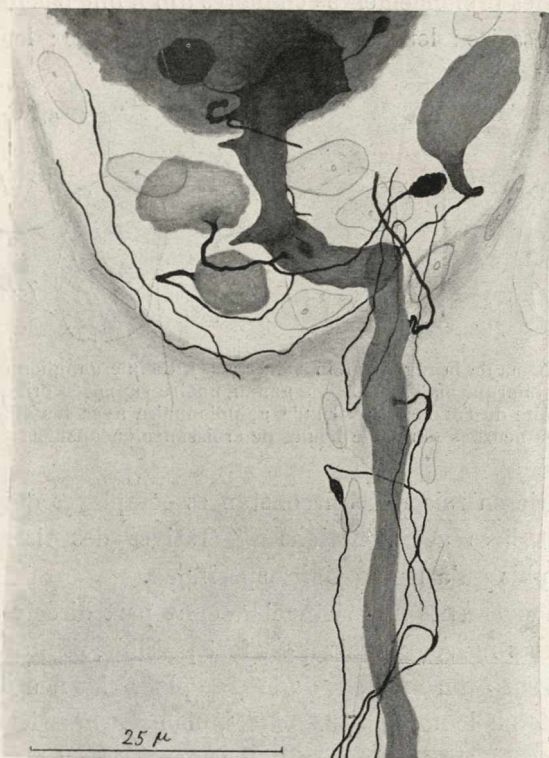


Fig. 69. — Portion de cellule d'un ganglion rachidien dans un cas de tabes ancien. Nombreux paraphytes, terminés par des boules de croissance, naissant de l'axone en dedans et au dehors de la capsule. Méthode de Cajal.

avec l'existence constante, à l'état normal, de fibres dégénérées dans les nerfs périphériques ? Les axones des cellules nerveuses sont-ils soumis à une rénovation périodique ? Toutes ces questions ne peuvent qu'être posées à l'heure actuelle.

Mais ce qui est certain, c'est que tous les neurones qui donnent naissance à des fibres de nerfs périphériques possèdent cette propriété de bourgeonner en tout temps. J'ai, en effet, retrouvé les

mêmes fibres terminées par des boules dans les cornes antérieures de la moelle, au voisinage des grandes cellules motrices.

Il existe donc dans les parties du système nerveux qui sont en rapport avec la périphérie, c'est-à-dire dans les parties qui sont à la fois les plus exposées aux causes vulnérantes et des plus aptes à se réparer, des prolongements cellulaires qui n'ont pas de rôle strictement nécessaire ; leur existence est contingente ; leur dévelop-

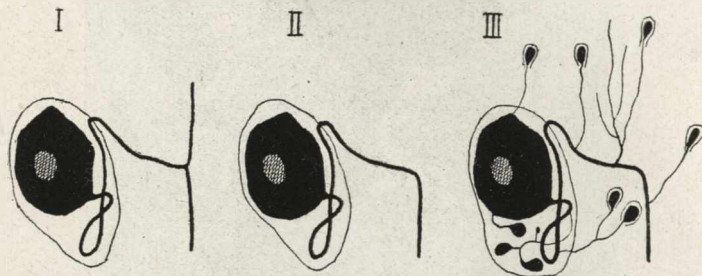


Fig 70. — Schéma de la régénération collatérale. I. Cellule ganglionnaire normale, avec axone bifurqué en T. II. Cellule ganglionnaire supposée privée de la branche radiculaire de l'axone. III. Cellule ganglionnaire avec les différents modes d'origine des neurites munis de boules de croissance encapsulées.

pement varie en raison de circonstances complexes qui paraissent intimement liées aux fonctions végétatives des tissus nerveux, beaucoup plus qu'à leur activité spécifique.

Ces prolongements ne prennent aucune part directe à l'élaboration des actes nerveux, mais il est fort possible, et même probable, qu'ils peuvent à un moment donné remplacer les neurites détruits. Je leur ai donné le nom de *paraphytes*, pour marquer leur rôle accessoire ; je les ai opposés aux prolongements essentiels, qui entrent dans la constitution normale et stable des rouages nerveux et qui méritent, par comparaison, la qualification d'*orthophytes*.

III

NÉOFORMATION DE NEURITES DANS LES GREFFES DE GANGLIONS RACHIDIENS. LEURS TROPISMES. PELOTONS PÉRICELLULAIRES ET PÉRIGLOMÉRULAIRES ; ARBORISATIONS DE NODULES RÉSIDUELS.

Grâce aux conditions exceptionnellement favorables qu'offrent les greffes, on peut observer l'apparition de neurites nouveaux et suivre

complètement leur évolution depuis le moment où ils ne sont encore qu'un tout petit bourgeon, jusqu'à celui où ils s'étendent au loin. On peut constater qu'ils sont doués de tropismes très nets et qu'ils recherchent particulièrement certains contacts. Enfin, on voit, non sans surprise, certains de ces neurites constituer

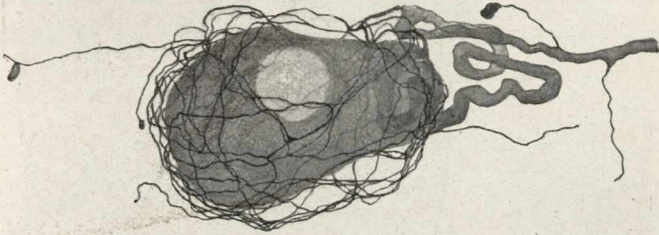


Fig. 71. — Greffe de ganglion rachidien (8 jours). Méthode de Cajal.
Peloton péricellulaire formé évidemment par des paraphtes venant du même neurone.

des figures étudiées depuis bien longtemps à l'état normal et considérées par les auteurs comme des dispositions destinées à l'articulation des neurones entre eux, et en particulier aux connexions du sympathique avec les ganglions rachidiens. Ici l'explication classique tombe ; il n'y a aucune articulation possible, puisque les

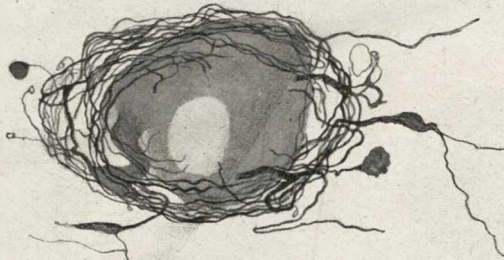


Fig. 72. — Greffe de ganglion rachidien (7 jours). Méthode de Cajal.
Peloton péricellulaire formé par des branches nées à l'extrémité de la portion survivante du glomérule.

neurites qui dessinent de telles figures autour de certaines cellules sont émanés de ces cellules elles-mêmes ; il faut, de toute nécessité, chercher une autre interprétation, qui d'ailleurs s'offre d'elle-même.

On sait que Cajal et Dogiël ont décrit des neurites qui s'enroulent autour de certaines cellules des ganglions, en formant des pelotons

serrés de divers types. L'un de ces types porte le nom de *peloton* ou *nid péricellulaire de Dogiel* ; c'est précisément celui que l'on ren-

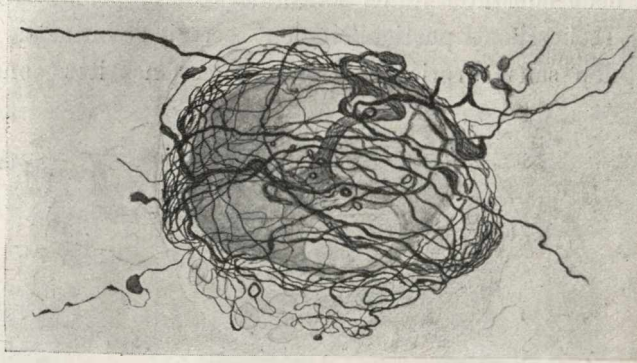


Fig. 73. — Greffe de ganglion rachidien (8 jours). Méthode de Cajal.

Peloton péricellulaire formé comme dans la précédente figure. En bas, les cellules satellites forment un amas assez épais, qui est rempli par les circonvolutions de neurites appartenant à ce peloton.

contre dans les greffes avec une telle abondance qu'il ne peut pas

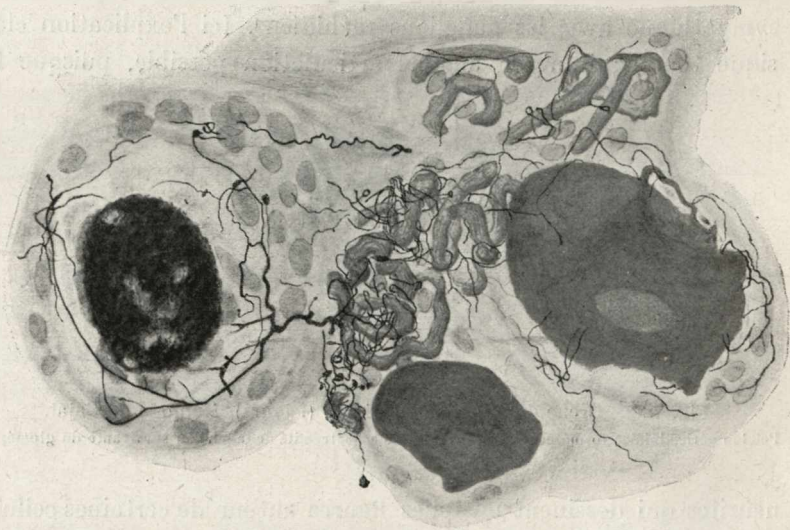


Fig. 74. — Greffe de ganglion rachidien (1 jour). Méthode de Cajal.

Arborisations périganglionnaires. A gauche, un peloton péricellulaire se forme autour d'une cellule morte et vermoulue. Ce peloton se transformera en arborisation de nodule résiduel après la disparition du cadavre cellulaire.

s'agir d'une persistance de la disposition normale ; sans aucun doute

ces pelotons sont néoformés. Or, une observation attentive prouve que souvent les neurites de ces pelotons sont émanés du propre glomérule des neurones qui enlacent (fig. 71, 72, 73). Il doit en être de même pour les pelotons observés à l'état normal, qui dès lors ne peuvent constituer une connexion des ganglions avec le sympathique.

Bielschowsky a vérifié mon interprétation sur des ganglions



Fig. 73. — Greffe de ganglion rachidien chez le lapin (8 jours).
Méthode de Cajal.

Un glomérule hypertrophié donne naissance à plusieurs branches néoformées, qui constituent trois arborisations de nodules résiduels. A droite, en haut, une de ces branches va former un peloton autour d'une cellule qui est sur le point de mourir.

rachidiens sains et S. R. Cajal a apporté à ma manière de voir l'appui de son autorité.

D'autres neurites reproduisent très exactement les *pelotons péri-glomérulaires de Cajal* (fig. 74) ; dans ces pelotons encore, on peut apercevoir, par un examen minutieux, les points d'origine de quelques-uns des innombrables neurites qui s'enroulent autour des circonvolutions glomérulaires : ils naissent du glomérule même ou de ses voisins les plus immédiats. D'ailleurs, ils ne peuvent pas

venir de bien loin, car ces arborisations sont extrêmement précoces ; au bout de vingt-quatre heures elles sont déjà formées.

La raison d'être de ces formations singulières doit être cherchée dans des phénomènes de nutrition ; les neurites croissent au contact des éléments satellites, qui entourent à l'état normal les cellules nerveuses et qui jouent certainement un très très grand rôle dans leur nutrition. S. R. Cajal nous a fait connaître le rôle des éléments satellites et, d'autre part, a rapporté à des phénomènes de chimiotaxie les évolutions de la fibre nerveuse pendant sa croissance.

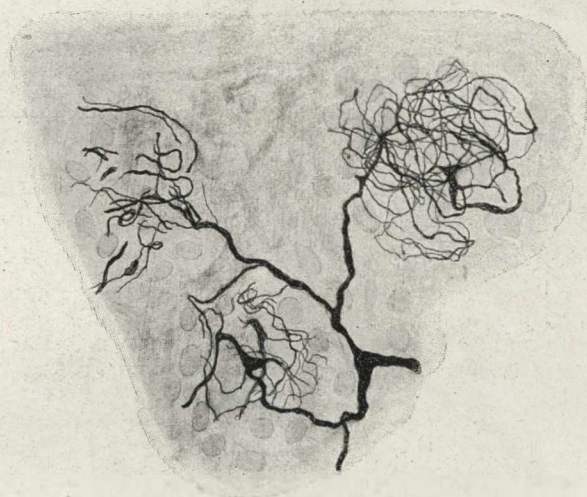


Fig. 76. — Trois arborisations de nodules résiduels nées d'un même neurite néoformé, dans une greffe de ganglion (8 jours). Méthode de Cajal.

Or ici, la chimiotaxie se manifeste avec une clarté tout à fait démonstrative ; si ces neurites, nés par suite d'une irritation du neurone, s'enroulent autour d'une cellule ou d'une fibre nerveuses, ce n'est pas pour se mettre en contact avec cette cellule ou avec cette fibre, c'est parce que les cellules satellites leur offrent un terrain favorable.

La preuve qu'il en est ainsi est fournie par les *arborisations des nodules résiduels* (fig. 75, 76, 77). J'ai donné ce nom à des bouquets extrêmement riches de fibres, qui naissent des glomérules des cellules nerveuses survivantes et qui vont s'épanouir dans les nodules résiduels voisins, formés par les éléments satellites de cellules ner-

veuses mortes. Ces arborisations résultent des propriétés de la névroglie ; les neurites se développent au contact des cellules nourricières, et ce contact leur profite, car ils deviennent vigoureux et

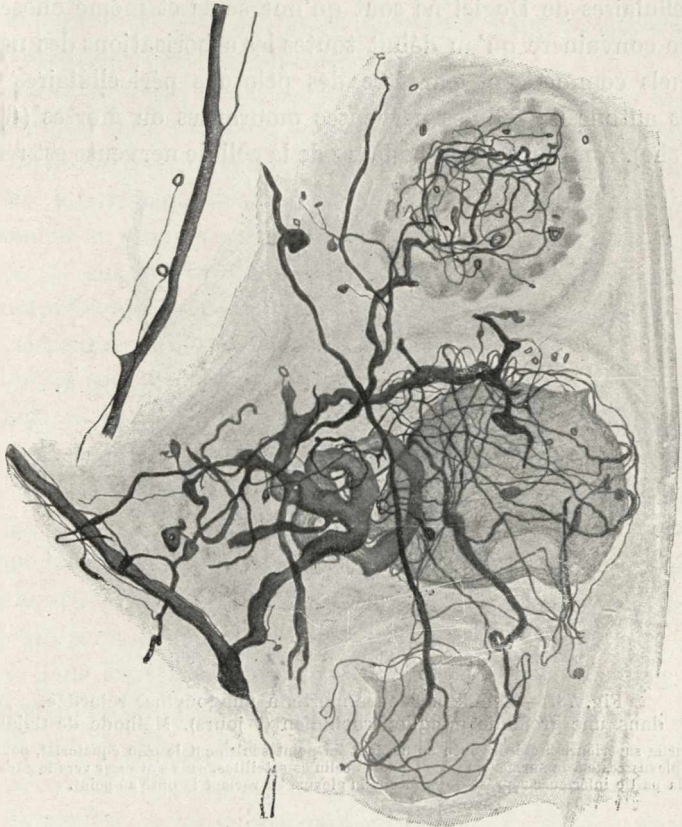


Fig. 77. — Greffe de ganglion rachidien dans l'oreille énérvée d'un lapin (3 jours).
Méthode de Cajal.

Arborisation de nodule résiduel, pelotons péricellulaires autour de la cellule d'origine bien vivante, et autour d'une cellule voisine malade ; neurites néoformés aux dépens des cylindraxes, terminés par des anneaux de croissance.

les glomérules d'où ils proviennent prennent un développement luxuriant (fig. 75). Souvent on voit un seul glomérule donner naissance à plusieurs arborisations de cette catégorie, et, dans ce cas il devient énorme ; il semble que toutes ces arborisations jouent le rôle de suçoirs, à l'aide desquels les neurones survivants vont recueillir dans les amas voisins de cellules satellites la nour-

riture que ceux-ci leur fournissent ; en même temps les nodules, excités par la présence des neurites, s'hypertrophient.

En réalité, ces arborisations des nodules résiduels et les pelotons péricellulaires de Dogiel ne sont qu'une seule et même chose. J'ai pu me convaincre qu'au début toutes les arborisations des nodules résiduels commencent par être des pelotons péricellulaires développés autour de cellules nerveuses mourantes ou mortes (fig. 74, à gauche). A mesure que le cadavre de la cellule nerveuse est résorbé,

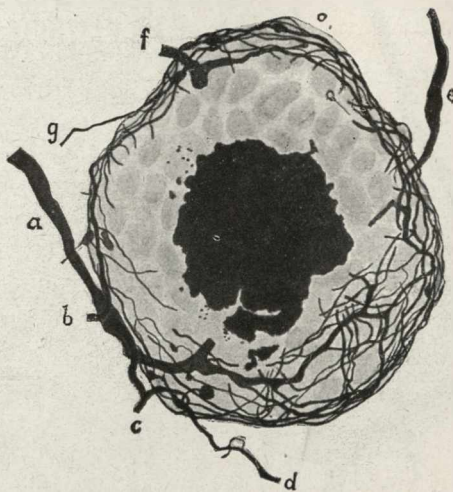


Fig. 78. — Cellule nerveuse morte, à phagocytose retardée, dans une greffe de ganglion rachidien (9 jours). Méthode de Cajal.

La partie supérieure a été dessinée en mettant au point seulement le plan équatorial, pour montrer que le plexus reste à la surface de la couche des cellules satellites, sans s'avancer vers le cadavre cellulaire ; la partie inférieure représente la forme du plexus, en variant la mise au point.

les éléments satellites prolifèrent et, lorsque la cellule nerveuse a disparu, elles forment un nodule ; pendant ce temps, le peloton péricellulaire se transforme progressivement en arborisation. Jamais, dans de très nombreuses préparations de greffes à tous les âges, je n'ai pu apercevoir une fibre abordant un nodule résiduel complètement achevé ; il faut que le cadavre cellulaire soit encore là pour que les cellules satellites puissent attirer les jeunes neurites ; une fois la résorption de la cellule nerveuse effectuée, le nodule résiduel restera toujours dépourvu d'arborisation, si celle-ci ne s'est pas amorcée dès le premier jour, sous la forme d'un nid péricellulaire.

Et ce n'est pas le protoplasma nerveux mort qui attire lui-même les neurites, car ceux-ci, tout en venant au contact des cellules satellites, s'écartent le plus qu'ils peuvent du cadavre cellulaire : ce phénomène est très net, particulièrement dans certaines formes de phagocytose retardée (fig. 78).

Ces faits prouvent que les cellules satellites, nourricières attirées du neurone, sont capables, lorsqu'elles sont privées accidentellement de leur cellule nerveuse, d'attirer à elles des neurites étrangers, qu'elles nourrissent abondamment. Mais il faut, pour que ce phénomène se produise, qu'elles soient dans un certain état physiologique — une fois la phase favorable dépassée, et lorsqu'elles ont été complètement privées du contact avec le protoplasma nerveux, leurs sécrétions deviennent inactives.

D'autres neurites néoformés sont attirés, non pas par les nodules résiduels, ni par les cellules satellites qui entourent les cellules persistantes, mais par les cellules de Schwann des fibres dégénérées ; ils se comportent ensuite tout comme les neurites des nerfs régénérés (fig. 77).

Tous les neurites enroulés autour de cellules ou de glomérules, pelotons péricellulaires de Dogiel ou pelotons périglomérulaires de Cajal, qui sont rares à l'état normal et qui deviennent très abondants dans certaines conditions physiologiques, appartiennent évidemment à la classe des *paraphytes* par leur caractère contingent. Pour les distinguer des fibres terminées par des boules, dont le tabes m'a fourni l'interprétation physiologique et qui se retrouvent dans les greffes, je les ai désignés sous le nom de *trophoparaphytes*, qui fait allusion à leurs particularités ; quant aux paraphytes de la première catégorie, qui sont orientés dans le sens de la réparation nerveuse, ils méritent, par comparaison, le nom de *neuroparaphytes*. Ces distinctions répondent à la variété des faits observés et doivent être établies pour la facilité du langage. Mais il est évident que cette spécialisation est le fait des circonstances.

Dans mes préparations de greffes, qui sont fort nombreuses, je n'ai vu se former d'arborisations de nodules résiduels et de pelotons péricellulaires ou périglomérulaires qu'aux dépens des glomérules. Par contre, Marinesco et Cajal ont vu des pelotons péricellulaires formés par des branches nées du cylindraxe, loin du glomérule,

mais je ne suis pas absolument convaincu de l'absence de toute cause d'erreur dans ces dernières observations : les images sont tellement compliquées que l'origine véritable d'un peloton peut échapper aux observateurs les plus éminents : ce qui s'est passé pendant bien longtemps pour les pelotons péricellulaires normaux en est la preuve.

II

LA CICATRISATION DU NERF, LA GENÈSE DE LA SUBSTANCE CONJONCTIVE ET LA GREFFE DES TISSUS MORTS

1

LA PRÉSENCE DE FIBRES NÉVROGLIQUES DANS LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES DÉGÉNÉRÉS¹

Si quelques doutes subsistaient encore touchant la nature névroglique de la cellule de Schwann, ils seraient levés par l'observation de ce qui se passe dans la phase tardive de la dégénération wallérienne.

J'ai étudié des nerfs sciatiques de lapin, cinq, six, quatorze et quinze mois après la section suivie d'arrachement du bout supérieur. Les animaux étaient jeunes au moment de l'opération (trois mois en moyenne) ; au moment de l'autopsie, ils pesaient plus du double de leur poids initial ; grâce aux soins dont ils avaient été entourés, les escarres et les mutilations des orteils étaient réduites au minimum et il n'existait aucune lésion inflammatoire du membre opéré ; le ganglion poplité n'était pas tuméfié.

Le nerf dégénéré était ferme, translucide, plongé dans une atmosphère adhérente de graisse ; son volume était notablement inférieur à celui du côté sain ; il se terminait en haut par un renflement adhérent aux muscles et entouré de tissu fibreux plus ou moins abondant ; dans un cas, ce tissu fibreux contenait une aiguille d'os vrai.

La méthode de Cajal et celle de Bielschowski ne m'ont permis de colorer qu'un nombre infime de fibres régénérées.

Les coupes transversales et longitudinales après fixation par le

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXV, 19 juillet 1913.

liquide J, de Laguesse, colorées par la safranine-violet acide, par la méthode d'Altmann et par l'hématoxyline au fer, donnent de bonnes images du syncytium de Schwann persistant. Il est facile de se convaincre que les éléments satellites de la fibre nerveuse ont survécu à la disparition du neurite et se sont transformés pour s'adapter définitivement aux nouvelles conditions d'existence.

Après la période de destruction et d'enlèvement du neurite, que j'ai étudiée précédemment, le tube formé par l'appareil syncytial de Schwann s'affaisse et se transforme en un filament, dont la membrane limitante amincie représente la membrane de Schwann. Mais ce n'est là qu'une phase transitoire, bientôt suivie d'un processus hypertrophique.

Chaque filament syncytial se dilate et reprend un volume qui peut être égal à celui de la fibre nerveuse normale. La membrane de Schwann est épaissie et forme de nouveau un tube, à l'intérieur duquel se trouvent le protoplasma et les noyaux du syncytium. Ces derniers, moins nombreux qu'au moment de la période réactionnelle, prennent la forme de bâtons extrêmement longs. Le protoplasma se dispose en couche périnucléaire et en réticulum à mailles allongées dans le sens longitudinal ; dans les coupes longitudinales, ce que l'on voit, c'est une série de filaments onduleux entremêlés qui cheminent dans le sens de la longueur ; dans les coupes transversales, on aperçoit un réseau protoplasmique assez lâche, dont les travées s'appuient à la membrane de Schwann. Le centre de l'appareil ainsi constitué est généralement vide, ou bien les mailles y sont plus lâches qu'à la périphérie.

En somme, il s'agit d'un tube membraneux dans lequel siègent des cellules étoilées à prolongements filiformes, anastomosés en un réseau dont les éléments sont étirés dans le sens de la longueur. La constitution de ce reste de fibre nerveuse à myéline s'éloigne donc beaucoup de celle du syncytium de Schwann des fibres de Remak, auquel elle ressemblait dans les premières phases de la dégénération wallérienne. Par contre, elle se rapproche beaucoup de celle du syncytium de Schwann des plexus de la cornée, que j'ai décrite précédemment.

Déjà cet aspect rappellerait celui de la névroglie des centres nerveux ; mais l'analogie peut être mise en évidence d'une façon plus

rigoureuse. En effet, dans les coupes de pièces fixées par le liquide J, de Laguesse, l'hématoxyline au fer colore électivement des fibrilles différenciées et des granulations dans le protoplasma des cellules de Schwann. Les fibrilles se colorent, en outre, après fixation à l'alcool et mordantage au chrome, par le sulfo-alizarinate de soude-bleu de toluidine suivant la méthode élective de Benda pour la névroglie.

Dans les coupes transversales on en voit une dizaine par appareil de Schwann. Elles siègent dans les travées protoplasmiques et sont souvent rangées contre la membrane d'enveloppe. Dans les coupes longitudinales elles cheminent, onduleuses, tranchant très nettement sur les travées protoplasmiques qui les contiennent.

Ces fibrilles, qui présentent ainsi la forme, la disposition et les réactions caractéristiques des fibrilles de la névroglie, peuvent aussi être aperçues par les méthodes non électives ; elles se colorent, en effet, plus vivement que le protoplasma par les couleurs acides, comme le font, d'ailleurs, les fibrilles névrogliales des centres nerveux.

En résumé, les faits observés démontrent que la cellule de Schwann, issue, à la période embryonnaire, de la crête ganglionnaire, mais spécialisée dans les fonctions d'élément satellite d'un neurite périphérique et dépourvue de fibrilles différenciées, a conservé en puissance la faculté d'élaborer de telles fibrilles ; lorsque la mort et la disparition du neurite viennent bouleverser ses conditions d'existence, elle perd ses fonctions de cellule nourricière, sans que sa vitalité s'atténue, et redevient une cellule névrogliale pourvue de fibrilles différenciées.

Je n'ai pas besoin d'insister sur l'intérêt que présentent ces constatations, au point de vue général. Mais il est utile d'ajouter que, si la capacité d'élaborer des fibrilles différenciées reste latente dans la cellule de Schwann à l'état normal, inversement les aptitudes nourricières à l'égard des neurites persistent en puissance dans la cellule de Schwann transformée en cellule névrogliale. En effet, si l'on pratique l'homotransplantation d'un fragment de nerf anciennement dégénéré à l'extrémité d'un nerf fraîchement sectionné, les appareils de Schwann transformés attirent les nouveaux cylindraxes avec la même énergie que ceux du bout périphérique rapproché du bout central après une section nerveuse.

Quelle que soit l'ancienneté du processus, un nerf dégénéré reste donc toujours capable d'attirer et de conduire à destination les cylindraxes de remplacement dont on provoque l'apparition.

D'autres phénomènes moins importants se passent dans le nerf anciennement dégénéré. Outre la présence d'une atmosphère adipeuse adhérente à la périphérie des fascicules nerveux, on constate une hypertrophie considérable du périnèvre et de l'endonèvre ainsi que des gaines conjonctives propres des fibres nerveuses. Enfin, il apparaît dans l'endonèvre une assez grande quantité de fibres élastiques. La sclérose conjonctive est naturellement portée à son maximum à l'extrémité proximale du nerf dégénéré.

Je reviendrai prochainement sur la structure du tissu qui coiffe cette extrémité et qui lui donne une forme renflée, comparable à celle des névromes dits d'amputation ou de régénération.

II

LA CROISSANCE DES APPAREILS DE SCHWANN A L'EXTRÉMITÉ PROXIMALE DU BOUT PÉRIPHÉRIQUE DES NERFS SECTIONNÉS, LORSQUE LA RÉGÉNÉRATION A ÉTÉ RENDUE IMPOSSIBLE ¹.

La fibre nerveuse périphérique est constituée : 1^o par un neurite ; 2^o par une gaine satellite d'origine névroglie, l'appareil de Schwann ; 3^o par une gaine conjonctive propre. Dans la dernière séance, j'ai montré qu'après la disparition du neurite, consécutive à la dégénération wallérienne, la persistance de la gaine satellite et de la gaine conjonctive est indéfinie ; la première modifie sa forme, tout en gardant sa membrane limitante, la membrane de Schwann ; son protoplasma syncytial élabore des fibrilles névroglieques (fig. 79) ; la seconde s'hypertrophie simplement.

Il me reste à faire connaître une propriété nouvelle de cette fibre « dégénérée », ou mieux « décomplétée ». De même que la fibre nerveuse complète pendant la période embryonnaire ou pendant les phénomènes consécutifs à une section nerveuse, le syncytium de Schwann privé de son neurite est capable de s'accroître en longueur et d'envahir les tissus voisins.

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t., LXXV, 26 juillet 1913.

A cette propriété est due la formation du renflement que j'ai observé à l'extrémité supérieure du bout périphérique de nerfs

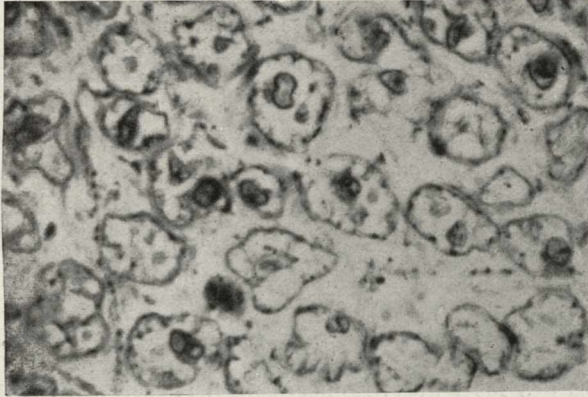


Fig. 79. — *Lapin, sciatique dégénéré depuis six mois (le bout supérieur étant arraché)*. Coupe transversale d'un fascicule. Membrane de Schwann, protoplasma et noyaux des appareils satellites ; fibres névrogliques, rangées pour la plupart contre la membrane de Schwann ; quelques-unes éparses dans le protoplasma. Fibres élastiques en dehors des appareils de Schwann. — Laguesse J, hématoxyline au fer. Obj. 2 mm., apochr. Zeiss. Oc. 4 ; 1410 diamètres.

sciatiques dégénérés, dans mes expériences pratiquées sur le lapin.

L'aspect de ce renflement, dans les coupes transversales et longi-

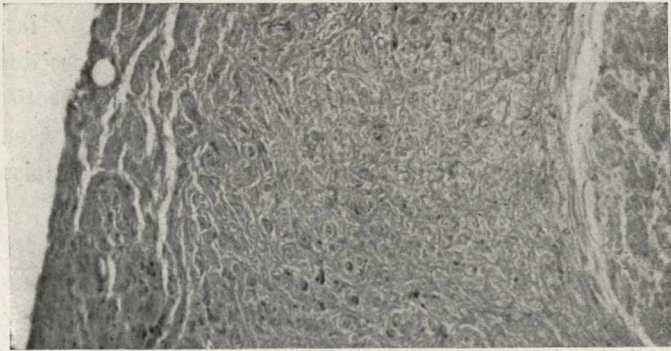


Fig. 80. — *Même pièce*. Coupe transversale du gliome à l'extrémité supérieure du nerf dégénéré. De gauche à droite : enveloppe fibreuse, gliome, fascicule dégénéré avec sa gaine lamelleuse. Obj. apochr. 16 mm. Oc. 4 ; 112 diamètres.

tudinales, est en effet le même que celui du névrome dit « d'amputation » ou « de régénération » formé à l'extrémité du bout central

des nerfs sectionnés, lorsque la réunion avec le bout périphérique n'a pas pu s'effectuer. La seule différence est que les éléments néoformés sont des fibres à myéline complètes dans le névrome d'amputation, des gaines privées de neurites, mais pourvues de fibrilles névrogliales, dans le renflement qui couronne le bout périphérique après section du nerf et arrachement de son bout central. Si l'on donne le nom de *névrome* au renflement de l'extrémité distale du bout central d'un nerf sectionné, celui de *gliome* convient au renflement de l'extrémité proximale du bout périphérique, lorsque la régénération nerveuse est empêchée — les mêmes arguments peuvent être invoqués pour et contre l'une et l'autre dénomination (fig. 80).

La gaine lamelleuse conservée permet de reconnaître facilement les limites des fascicules dégénérés du nerf sectionné. Dans le tissu fibreux qui enveloppe ces fascicules, au voisinage du point de section, il existe une infiltration très étendue et très dense de fibres nerveuses incomplètes, c'est-à-dire dépourvues de neurites et constituées exactement comme celles qui ont persisté, après dégénération wallérienne, à l'intérieur des fascicules. Ces fibres s'échappent des fascicules au niveau de la surface de section ; elles émanent dans les interstices du tissu fibreux, d'autant plus nombreuses que l'on se rapproche davantage de leur lieu d'origine ; elles descendent dans les gaines du nerf dégénéré, parallèlement aux fascicules anciens, jusqu'à une assez grande distance ; elles possèdent une membrane de Schwann formant un tube rempli de protoplasma fasciculé, qui élabore des fibrilles névrogliales ; elles sont enveloppées d'une gaine conjonctive propre, souvent plus épaisse que celle des fibres intrafasciculaires.

Il est à noter que, pendant leur croissance, ces fibres incomplètes ont, comme les fibres à myéline néoformées, mais à un moindre degré, une tendance à se grouper avec leurs voisines pour constituer de petits nerfs, pourvus d'un névrilemme conjonctif (fig. 81), lequel se comporte de la même façon que le stroma d'un néoplasme épithélial.

Ceci prouve que l'appareil de Schwann, lorsque sa continuité a été interrompue, possède un pouvoir de croissance et probablement aussi des tropismes analogues à ceux de la fibre nerveuse

complète. Sans parler de ce qui se passe pendant la croissance des nerfs à la période embryonnaire, il reste à préciser le rôle et la modalité de cette activité propre de la névroglie dans les processus de réparation du nerf coupé, au cours de la traversée de la cicatrice conjonctive. On connaît le rôle des appareils de Schwann du bout périphérique à partir du moment où les neurites néoformés les ont atteints : ils conduisent ces derniers à destination. Mais les faits que j'ai observés laissent supposer que ces mêmes appareils de Schwann

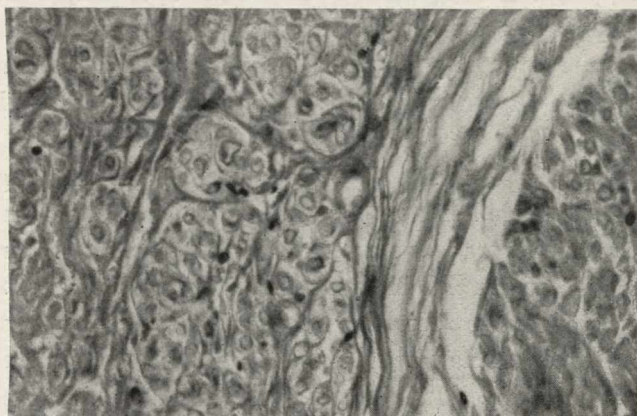


Fig 81. — Detail de la coupe représentée fig. 80 ; à gauche, le gliome ; à droite, le fascicule dégénéré et sa gaine lamelleuse. Obj. apochr. 8. Oc. 4 ; 340 diamètres.

envahissent la cicatrice conjonctive et vont au-devant des neurites, qui s'avancent convoyés, et peut-être conduits, par les appareils de Schwann du bout central.

Il est probable que les « cellules apotrophiques » de Marinesco ne sont autre chose que la forme jeune des appareils de Schwann en voie de croissance dans la cicatrice des nerfs. La disposition de ces appareils dans les cicatrices anciennes mises à l'abri de l'invasion des neurites, où ils forment des fibres individualisées, continues et peut-être anastomosées entre elles, prouve, à mon sens, que, dès leur apparition, les éléments dont elles se composent ne sont pas isolés, mais constituent des travées syncytiales dont chacune pousse à l'extrémité d'une gaine satellite coupée, de la même façon que chaque neurite régénéré résulte de la croissance d'un neurite à partir de la surface de section. Mais tandis que la croissance des

neurites n'a lieu que dans un sens, celle des appareils de Schwann doit être bilatérale et convergente.

III

APERÇU PRÉLIMINAIRE SUR LA CICATRISATION DES NERFS¹

Lorsque les deux extrémités d'un nerf sectionné sont rapprochées, les cylindraxes régénérés à partir du bout supérieur pénètrent dans les gaines de Schwann des fibres dégénérées du bout inférieur. Ces gaines persistantes conduisent les cylindraxes à destination, et c'est ainsi que s'opère la restauration anatomique et fonctionnelle du nerf².

Au cours de ce processus, il y a une phase difficile et dangereuse, c'est la traversée de l'espace où se forme la cicatrice. Comme Cajal l'a remarqué, cette traversée est lente à s'effectuer. A vrai dire, nous ne savons encore pas très bien ce qui se passe à ce niveau. Suivant Dustin l'« *odogenèse* » est assurée par le névrilemme conjonctif. Marinesco avait vu naître des « *cellules apotrophiques* » fusiformes aux dépens des gaines de Schwann ; ces cellules auraient « pour but d'attirer les axones jeunes de nouvelle formation... ; elles se laissent traverser par ces axones, les nourrissent et les dirigent pour les conduire jusqu'à leur destination dernière ». Si la description morphologique de Marinesco est critiquable, l'idée qui a guidé cet auteur paraît contenir une part de vérité.

J'ai récemment montré que les gaines de Schwann persistantes dans le bout inférieur d'un nerf dont la régénération a été rendue impossible par l'arrachement du bout supérieur, sont capables de

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXVIII, 6 mars 1915.

2. Tous ces faits ont été parfaitement décrits par Ranvier. Ils ont été étudiés depuis très minutieusement par Cajal et par Perroncito, à l'aide de techniques nouvelles qui permettent de colorer le cylindraxe avec une netteté et une précision parfaites. Malgré leur très grande valeur, ces travaux n'ont en somme rien ajouté d'essentiel aux découvertes de Ranvier. L'usage s'est établi d'appeler « bandes de Büngner » les appareils de Schwann qui persistent après la dégénération des neurites ; c'est là une habitude fautive contre laquelle il convient de réagir ; en fait de nouveauté, Büngner a vu seulement que la multiplication des noyaux se fait par mitose ; tout le reste de son travail est constitué par une série de déductions fausses, destinées à étayer la chimère de la régénération autogène, dont Ranvier avait déjà fait justice.

croître dans la cicatrice et de former un « gliome », comparable au névrome d'amputation ¹. C'est le « névrome » du bout inférieur, connu des chirurgiens, bien qu'il soit nié par certains d'entre eux.

En réalité, ce gliome forme une tuméfaction apparente lorsque la croissance en ligne droite des gaines de Schwann déshabitées est gênée dans la cicatrice, ce qui les oblige à s'enchevêtrer sur place ; mais si les circonstances sont plus favorables, elles s'en vont au loin, droit devant elles, sans former de *tumeur* ; elles provoquent seulement, par la formation des gaines conjonctives dont elles s'entourent, l'adhérence du bout cicatriciel aux tissus voisins.

La tuméfaction qui se forme à l'extrémité de nerfs ou de fascicules nerveux sectionnés, que ce soit un névrome (bout supérieur) ou un gliome (bout inférieur), est donc en rapport, au moins dans une certaine mesure, avec le facteur *rétenion* ².

Mais les pièces sur lesquelles j'avais basé mon travail provenaient de dégénéralions anciennes, datant de plusieurs mois et l'on pouvait penser qu'il s'agissait là d'un phénomène de croissance lente de gaines vides, sans intérêt au point de vue des premières phases de la régénéralion. Il n'en est rien. De nouvelles expériences m'ont montré que ce phénomène est très précoce et qu'il joue, suivant toute vraisemblance, un rôle capital dans le passage des axones à travers la cicatrice. Je n'ai encore étudié que le bout inférieur, en rendant la régénéralion impossible par arrachement du bout supérieur, afin d'observer le phénomène dans toute sa pureté, à l'abri de toute complication due à la croissance des axones. Il est bien vraisemblable que le bout supérieur de son côté, fournit une végétation pareille des gaines de Schwann, et que la réunion de ces deux végétations croissant l'une au-devant de l'autre aboutit à la formation du pont par où les axones traverseront la cicatrice ; mais il ne faut pas oublier que, si les trabécules formées par cette végétation à partir du bout inférieur du nerf sont purement névrogliales et vides d'axones, celles du bout supérieur sont au contraire remplies,

1. Cf. p. 340.

2. Il est bien entendu que si des axones de nouvelle formation trouvent le moyen d'envahir le gliome du bout inférieur, celui-ci se transformera tout naturellement en névrome, dans la proportion où les gaines de Schwann qu'il contient auront eu l'occasion de se remplir d'axones.

de cylindraxes jeunes. La croissance de ces dernières doit être modifiée par cette circonstance, ce qui ne diminue en rien l'importance de l'élément névroglie dans le processus de la cicatrisation.

Ceci serait de nature à dissiper les obscurités très grandes qui enveloppent encore le rôle chimiotropique des gaines de Schwann. L'attraction exercée par ces gaines sur les jeunes axones n'a en réalité pas encore été prouvée ; je crois, pour ma part, que si les neurites en voie de croissance dans le nerf régénéré sont contenus dans le protoplasma nourricier de l'appareil satellite, c'est parce qu'ils y ont été naturellement conduits par la restauration *primitive* de cet appareil, au point où il avait été interrompu et par le rétablissement préalable de la continuité de la gaine. Le tropisme attractif s'exerce non pas entre les gaines et les jeunes cylindraxes, mais entre les deux bouts des gaines sectionnées elles-mêmes, qui tendent à se réunir.

Je décrirai seulement une pièce, particulièrement démonstrative. Il s'agit d'un sciatique de lapin coupé avec arrachement du bout supérieur. Au bout de quinze jours, l'autopsie permet de constater une cicatrisation parfaite ; les tissus ont repris entièrement leur aspect normal ; le nerf n'est pas renflé à son extrémité supérieure ; il semble, au contraire, s'effiler et se perdre dans le tissu conjonctif qui forme au-dessus de lui une traînée blanche, un peu plus dense que le tissu environnant et adhérente à une gaine musculaire. Après fixation au liquide J, de Laguesse, (sciatique poplitée interne), et à l'acide osmique (sciatique poplitée externe), la pièce a été débitée en coupes transversales sèches.

Au niveau du nerf dégénéré on observe les phénomènes habituels de désintégration des fibres. Beaucoup de gaines de Schwann sont déjà vides, mais elles sont encore grêles (3 ou 4 μ de diamètre) et n'ont pas encore subi l'hypertrophie secondaire que j'ai décrite dans les phases tardives de la dégénération wallérienne.

Près de la cicatrice, les corps granuleux sont particulièrement nombreux et volumineux, les vaisseaux sont un peu altérés, la gaine lamelleuse est épaissie et doublée de tissu fibreux à faisceaux orientés dans le sens longitudinal (zone d'inflammation traumatique).

Puis, en remontant la série des coupes, on voit la gaine lamelleuse disparaître ; les fibres dégénérées s'étendent encore un peu au-dessus, ce qui montre qu'il s'est formé une hernie de la substance nerveuse au-dessus de la ligne de section de la gaine. Enfin, les dernières traces de myéline disparaissent à leur tour et l'on se trouve au-dessus de la surface de section du nerf. On aperçoit alors, continuant la direction du nerf, un espace rempli de gaines de Schwann vides, qui présentent un protoplasma com-

pliqué, identique à celui que j'ai décrit dans les phases très avancées de la dégénération wallérienne. Ces gaines sont tassées les unes contre les autres, séparées par un tissu connectif jeune très délicat à fibres longitudinales; elles sont notablement plus volumineuses que les gaines vides du nerf dégénéré et leur diamètre atteint en moyenne 8 à 9 μ . Il est à remarquer que dans leur protoplasma il existe, en petit nombre, des fibrilles très fines colorables par l'hématoxyline au fer, identiques à celles que j'ai décrites antérieurement et considérées comme analogues aux fibres névrogliales¹ (fig. 5, p. 189).

Ces gaines de Schwann vides, qui ont végété à partir de la surface de section du nerf et qui ont conservé une direction rectiligne, forment un pinceau dont l'extrémité effilée s'étend à plus de 5 millimètres et demi au-dessus de leur point de départ. La croissance, pour certaines d'entre elles, a donc été de plus de un tiers de millimètre par jour.

Tout autour de ce pinceau névroglial il s'est formé une sorte d'enveloppe fibreuse épaisse, mal délimitée, à faisceaux longitudinaux, avec quelques travées transversales.

Au point de vue pratique, on pourrait peut-être tirer de ces faits une indication relative à la technique de la suture des nerfs. Il semble qu'il n'y a pas lieu de s'inquiéter d'un léger écartement des bouts — d'ailleurs on sait déjà, par expérience, qu'un nerf peut parfaitement recouvrir ses fonctions alors que les deux bouts écartés sont simplement reliés par une membrane qui n'a pas l'aspect d'un nerf.

D'autre part, la suture serrée, si bien faite qu'elle soit, ne peut donner qu'une coaptation tout à fait illusoire des fascicules nerveux. Et elle a peut-être l'inconvénient d'enfermer les produits de désintégration de la zone d'inflammation traumatique et de rendre plus nuisible, pour les éléments délicats de la névroglie, le gonflement inflammatoire des tissus.

Peut-être serait-il préférable de ne pas serrer les points de suture et de laisser systématiquement un espace vide de un ou deux millimètres entre les deux bouts du nerf. La trame névrogliale conductrice des axones jeunes trouverait peut-être ainsi de plus grandes facilités pour se développer; or, il ne faut pas oublier que si la croissance de cet appareil nourricier est ralentie aux débuts, le tissu

1. Plus tard, ayant trouvé dans des expériences semblables de très fins axones amyéliniques en assez grande quantité, j'ai craint de m'être trompé, mais l'observation actuelle, où il n'existe aucune trace de régénération nerveuse, prouve que ma première interprétation était correcte.

fibreux, qui est l'ennemi en pareil cas, pourra prendre de l'avance et produire une sclérose irréparable¹.

IV

LE PROCESSUS DE LA CICATRISATION DES NERFS²

I

J'ai pu me convaincre que les appareils de Schwann jouent, dans la cicatrisation des nerfs, un rôle très différent de celui qui tend à être admis à l'heure actuelle. Sans entrer aujourd'hui dans les détails que je publierai ultérieurement avec les dessins à l'appui, je suis en mesure d'avancer que, suivant toute vraisemblance, dans les cicatrices nerveuses, les jeunes axones poussent et cheminent toujours à l'intérieur des travées d'un réseau syncytial qui naît préalablement à partir de la surface de section des appareils de Schwann, aussi bien du bout central que du bout périphérique. *Mes recherches me portent à penser que les axones ne s'avancent pas nus dans le mésenchyme, mais restent contenus dans un territoire ectodermique provenant de la gaine des fibres anciennes.*

Mais chaque axone ne possède pas, comme la fibre à myéline adulte, sa gaine propre. La disposition est tout à fait comparable à celle que l'on observe dans la fibre de Remak : un grand nombre de jeunes axones sont réunis en faisceaux dans une gaine commune. Tandis que les fibres à myéline adultes sont des *fibres simples*, les « faisceaux de régénération » sont des *fibres composées* et, comme les fibres de Remak, ces fibres composées s'anastomosent en réseau, en échangeant des axones. La seule différence morphologique qui existe entre ces fibres composées des cicatrices nerveuses, et les fibres de Remak consiste dans la disposition du protoplasma de la gaine. Dans les fibres de Remak, ce protoplasma est dense et peu

1. Peu après la publication des notes III-VIII et en même temps que celle de la note IX, il a paru un travail très remarquable de J. BOEKE : *Studien zur Nervenregeneration*. I. Verhandl. d. K. Akad. v. Wet. Amsterdam, t. XVIII. avril 1916 (le mémoire est daté de sept. 1915). Les conceptions auxquelles l'éminent anatomiste est arrivé, en s'adressant à d'autres objets et en employant d'autres méthodes, concordent sur plusieurs points importants avec celles qui sont exposées ici.

2. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXVIII, 17 avril, 15 mai et 12 juin 1915.

abondant ; il forme des cloisons minces entre les axones. Dans les jeunes fibres composées des cicatrices nerveuses, au contraire, ce protoplasma est plus développé et présente une disposition plus compliquée ; par certaines techniques¹ et à certaines périodes, il prend un aspect trabéculaire ; c'est dans l'épaisseur même des trabécules que sont logés les jeunes axones ; et comme tout cet ensemble constitue un réseau très lâche, de grandes dimensions, les jeunes axones sont relativement très distants les uns des autres, surtout lorsqu'ils ont subi une rétraction artificielle considérable, comme c'est le cas dans les techniques à l'argent réduit ; aussi paraissent-ils indépendants dans les coupes longitudinales, qui ne permettent pas d'analyser cette disposition. De plus, leurs relations avec les noyaux ne sont pas évidentes, car, au début tout au moins, les noyaux sont épars dans le réseau protoplasmique, sans rapport étroit avec les axones.

Il se forme donc, entre les deux bouts d'un nerf sectionné, par croissance et réunion des appareils de Schwann, un réseau de grosses travées névrogliales qui établit une connexion entre les extrémités de toutes les fibres du bout supérieur et celles de toutes les fibres du bout inférieur ; c'est dans ces travées, où le protoplasma affecte à son tour une disposition réticulée, que cheminent les jeunes axones.

Le tropisme des axones à l'égard des gaines de Schwann vides n'a donc pas lieu de s'exercer, puisqu'à aucun moment ces axones n'ont quitté le territoire névroglial. Et à vrai dire, l'hypothèse de ce tropisme, qui n'a jamais pu être démontrée, contient en elle-même une contradiction qu'il importe de relever. Si les gaines de Schwann des fibres dégénérées attiraient les jeunes axones, et si c'était pour cette raison que ces derniers rejoignent le bout inférieur du nerf, on peut affirmer que jamais un axone ne parviendrait à s'échapper du bout supérieur. En effet, l'attraction des gaines au point de départ, s'exerçant avec une intensité inversement proportionnelle au carré des distances, annihilerait complètement la lointaine action des gaines du bout inférieur.

En réalité, les gaines de Schwann *retiennent* les axones, mais rien

1. Cf. pp. 329 et 352, fig. 84 et 94.

ne prouve qu'elles les *attirent*. Elles les retiennent, parce que la vie de chacun de ces deux éléments est complémentaire de celle de l'autre ; pour attirer les jeunes axones, il faudrait que ceux-ci soient nus et que les gaines émettent dans le tissu ambiant des substances diffusibles, qui n'ont pas été mises en évidence.

Ceci ne signifie pas que la croissance des fibres nerveuses ne soit pas sous la dépendance de tropismes directeurs. En particulier, comme l'a démontré Forssmann, les substances nerveuses mortes attirent les jeunes fibres ; mais ici il existe des produits diffusés qui peuvent être mis en évidence histologiquement, ainsi que je l'ai montré dans les greffes de ganglions¹. Et, à ce propos, je rappellerai l'observation que j'ai faite autrefois, concernant la formation des arborisations des nodules résiduels dans les greffes de ganglions ; jamais un nodule résiduel, une fois constitué, n'est capable d'attirer une jeune fibre ; pour que ce phénomène se produise il faut qu'il existe encore, au sein du nodule résiduel en voie de formation, le cadavre de la cellule nerveuse².

En résumé ce qui pousse dans la cicatrice des nerfs sectionnés, ce ne sont pas les axones nus, mais les *fibres nerveuses*, c'est-à-dire les complexus, d'origine ectodermique, qui sont constitués par les axones et leurs gaines. A aucun moment, ces complexus ne paraissent se dissocier, sauf dans le bout inférieur du nerf, par disparition des axones.

II

Il résulte des faits indiqués dans mes notes précédentes que le nerf divisé se cicatrise par la réunion, plus ou moins parfaite, de deux bourgeons nés des surfaces de section : un bourgeon central *neuritique* ou *névrome* et un bourgeon périphérique *aneuritique* ou *gliome*³. Les expériences que je vais relater aujourd'hui mettent bien en évidence certaines particularités de ce processus et l'im-

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXIII, p. 1147, et Revue neurologique, 1907, n° 47.

2. Cf. p. 304, fig. 78.

3. Ces renflements qui témoignent de la vigueur de la poussée régénératrice, mais où les fibres sont correctement orientées, sont très différents en réalité des névromes et des gliomes par rétention, observés dans les cicatrices vicieuses des nerfs.

portance proportionnelle de chacun de ces deux bourgeons dans l'accomplissement de l'acte réparateur. Comme, de plus, ces expériences tranchent un problème de pratique chirurgicale, je vais les rapporter avec quelques détails.

A. — Chez un chien jeune et vigoureux, de forte taille, une portion du sciatique poplité externe droit est réséquée et les deux extrémités, introduites dans le calibre d'un fragment de veine saphène, sont suturées par deux points chacune à la paroi veineuse. L'écartement entre les deux bouts du nerf (mesuré ultérieurement d'après la série des coupes) est de 17^{mm}5.

A gauche, le même nerf subi une résection semblable, mais les deux bouts du nerf sont simplement reliés entre eux à distance par un fil de soie en anse. L'écartement de ces deux bouts a été trouvé égal à 14^{mm}5.

Au bout d'un mois les deux pièces sont prélevées, fixées au formol, coupées transversalement en série et les coupes colorées par l'hématoxyline au fer-van Gieson.

Le schéma ci-contre représente la disposition observée dans son ensemble. Les deux extrémités de chaque nerf sont réunies par un tractus nerveux, dont la forme extérieure doit d'abord retenir notre attention.

a) *Nerf droit, avec veine interposée.* — Le bout supérieur du nerf s'évase un peu sur une étendue d'environ 2 millimètres, au-dessus de la surface de section, puis il donne naissance à un bourgeon neuritique renflé, long d'environ 5 millimètres, qui diminue bientôt de calibre pour se continuer avec un tractus progressivement aminci, lequel se renfle de nouveau avant d'aboutir à la surface de section du bout inférieur. Ce deuxième renflement, à peu près aussi long que le renflement supérieur, est beaucoup moins large que lui. On ne retrouve pas, au niveau du bout inférieur du nerf, l'évasement signalé à l'extrémité du bout supérieur.

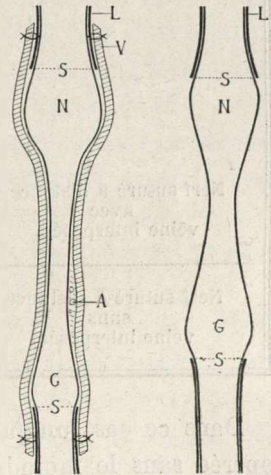


Fig. 82. — Cicatrices des nerfs sciatiques poplités externes droit et gauche. Schéma de la forme extérieure.

N, névrome ; G, gliome ; S, surfaces de section des troncs nerveux ; V, paroi de la veine greffée ; A, gouttelettes de vaseline avec tissu inflammatoire autour.

b) *Nerf gauche, sans veine interposée.* — La disposition est semblable, avec les différences suivantes : le renflement du tractus nerveux cicatriciel à sa partie inférieure (gliome) est presque aussi volumineux que celui qui occupe la partie supérieure (névrome), l'ensemble forme un sablier plus régulier. De plus, le bout inférieur du nerf s'évase comme le bout supérieur avant de se continuer avec le tractus cicatriciel. Si l'on compare le névrome avec le gliome, on constate que ce dernier est moins régulier dans sa forme extérieure et moins bien délimité.

Le tableau suivant donne une idée de la puissance relative du tractus nerveux cicatriciel à ses différents niveaux de chaque côté.

	SURFACES DE SECTION				
	DU NERF au-dessus de la section.	DES BOURGEONS		DU TRACTUS inter- médiaire.	DU NERF au-dessous de la section.
		supérieur.	inférieur.		
Nerf suturé à distance avec veine interposée.	1	2,63	0,81	0,13	0,42
Nerf suturé à distance sans veine interposée.	1	2,33	2,07	0,42	0,48

Dans ce cas, unique il est vrai, mais où la cicatrisation s'est opérée sans le moindre incident d'un côté comme de l'autre, il semble que la greffe de la veine, sans action sur le bourgeon neuritique, ou névrome, a très notablement diminué la vigueur du bourgeon aneuritique, ou gliome. A ce sujet il importe de faire remarquer que, d'une façon générale, le gliome vit sur place, et l'on comprend qu'il soit fortement influencé par les circonstances locales ; le névrome, au contraire, outre les influences locales, est soumis à des influences éloignées, en raison de son élément neuritique qui a son centre trophique dans le système nerveux central.

Il faut noter que le tractus cicatriciel pour le nerf gauche, suturé à distance sans interposition de veine, se décompose en un certain nombre de petits fascicules, plus ou moins séparés les uns des autres,

dans la portion intermédiaire aux deux renflements terminaux. D'autre part, et le fait est intéressant, la paroi veineuse qui canalise la plus grande partie des fibres régénérées du nerf droit, ne constitue pas, néanmoins, une barrière absolue et se laisse traverser par des faisceaux nerveux. Au niveau des extrémités et à travers les points de suture, il passe également un assez fort courant de jeunes fibres composées, de telle sorte que, à l'extérieur de la veine greffée, il existe une quantité importante de fascicules nerveux, parallèles à la direction générale de la cicatrice, qui sont encore à une phase très jeune de leur évolution.

Au point de vue histologique, les différents éléments du névrome et du gliome se disposent de la façon suivante : tout d'abord on peut affirmer que, dans son ensemble, la neurotisation n'a pas encore dépassé les limites du renflement névromateux. La myélinisation des fibres jeunes, que l'on peut étudier avec certitude à l'aide de la technique employée, ne s'avance guère au delà de 3 ou 4 millimètres, à partir de la surface de section. Les boules de croissance, qui sont très volumineuses et se voient parfaitement, sont réparties surtout dans la moitié inférieure du renflement névromateux ; aucune ne s'engage dans la portion rétrécie du tractus nerveux cicatriciel.

Pour ce qui concerne la névroglie, il faut faire une distinction entre deux formes distinctes, stade I et stade II. Le stade I, non encore décrit, est constitué par des travées protoplasmiques étroites, anastomosées en réseau, munies d'une membrane d'enveloppe que l'on ne voit bien que dans les coupes de pièces chromées ; lorsque ces travées protoplasmiques sont entremêlées de faisceaux collagènes parallèles à leur direction générale, elles ressemblent étrangement à des fibroblastes, dont pourtant elles sont essentiellement distinctes. Même à cette période quelques-unes peuvent contenir un neurite colorable par l'argent réduit, alors que toutes les voisines en sont encore dépourvues.

Au stade II, les dimensions des travées névrogliales ont considérablement augmenté et leur protoplasma a pris une disposition aréolaire qui les fait très facilement reconnaître dans les coupes transversales. Dans cet état elles constituent les *faisceaux de régénération* des auteurs ; mais, fait essentiel, si les travées névrogliales

du névrome arrivées à ce stade sont bourrées de fibres nerveuses jeunes, celles du gliome, bien qu'ayant un aspect presque identique, n'en contiennent aucune. Les travées gliomateuses, que j'ai décrites récemment, formant au bout de quinze jours un bourgeon de 5 millimètres à l'extrémité du bout inférieur du sciatique d'un lapin, chez lequel le bout supérieur avait été arraché, étaient parvenues à ce stade. Je rappelle que les travées névrogliales parvenues au stade II, qu'elles soient neurotisées ou non, qu'elles proviennent des gaines du bout supérieur ou de celles du bout inférieur, sont hypertrophiques par rapport aux « gaines vides » du bout inférieur, dégénéré, du nerf. Ultérieurement ces dernières s'hypertrophient à leur tour.

Dans le nerf droit (avec interposition de veine), toute la partie rétrécie du tractus cicatriciel est encore au stade I tandis que les renflements névromateux et gliomateux sont parvenus au stade II. Parmi les nerfs en évolution, qui se forment en dehors de la veine, la plupart sont au stade I.

Dans le nerf gauche, l'évolution est plus avancée ; tout le tractus cicatriciel est au stade II ; seules quelques parties aberrantes périphériques sont encore au stade I.

Le troisième élément des bourgeons névromateux et gliomateux est le tissu conjonctif. Les travées névrogliales s'en font un stroma qui, par étapes successives, aboutit à la constitution d'un névrilemme construit sur le type du névrilemme normal ; toutefois il m'a semblé, d'après d'autres expériences, qu'au point de vue morphogénique, les travées du névrome, qui contiennent des neurites, sont plus aptes à former des nerfs entourés de gaines conjonctives normales que les travées du gliome, dépourvues de neurites ; les nerfs formés par ces dernières restent à l'état d'ébauches imparfaites, en ce qui concerne le névrilemme conjonctif.

Dans les renflements névromateux, surtout au centre, ce tissu conjonctif est extrêmement délié, et comme il s'est formé là une sorte d'œdème, les travées névrogliales flottent en quelque sorte et se trouvent dans un état de dissociation qui facilite grandement leur étude. Cette sorte d'œdème est plus marquée à droite, ce qui explique les dimensions un peu plus considérables du renflement névromateux de ce côté.

Sur les bords des renflements, et surtout dans la portion étroite du tractus cicatriciel inclus dans la veine à droite, les faisceaux collagènes sont beaucoup plus développés ; dans ce dernier point ils sont parallèles à la direction générale de la cicatrice et circonscrivent une série de logettes, où sont placées les travées névrogliales du stade I. L'ensemble pourrait être pris pour un bouchon fibreux obstruant le calibre de la veine, il s'agit seulement d'une phase jeune du développement d'une cicatrice nerveuse, destinée à être ultérieurement neurotisée.

Il résulte de là que, lorsque le rapprochement des deux bouts d'un nerf sectionné ne peut pas être opéré, il est inutile, et même nuisible, d'essayer de canaliser les bourgeons nerveux dans le calibre d'une veine greffée. Une simple suture à distance avec écartement de 15 millimètres donne, chez le chien, au bout d'un mois, une ébauche cicatricielle qui laisse espérer une évolution plus favorable que la suture dite tubulaire.

B. — Chez le même chien, après enlèvement des pièces ci-dessus décrites, les deux sciatiques poplités internes sont sectionnés et réunis, à droite par une suture serrée avec quatre fils posés sur les gaines, à gauche par une anse simple de soie passée au travers du nerf et laissant un intervalle de 6 millimètres entre les deux bouts. Un mois après, l'animal est sacrifié et les pièces traitées par l'excellente méthode de Cajal au chloral. On constate que la neurotisation des bouts inférieurs est en bonne voie de chaque côté.

A droite, la répartition des fibres jeunes dans les différents fascicules est assez inégale. A gauche elle est plus uniforme ; mais, en moyenne, il y a environ deux ou trois fois moins de fibres qu'à droite ; ce sont surtout les fibres fines qui manquent ¹. Les cicatrices, coupées longitudinalement, montrent qu'il n'y a pas plus de faisceaux aberrants d'un côté que de l'autre ; la différence entre le nombre des fibres régénérées indique donc un simple retard à gauche, et il semble que l'on est en droit d'attendre de ce côté un résultat final aussi bon, quoique plus tardif.

1. De ce côté il y a un petit abcès, en voie de résorption, dans l'épaisseur de la cicatrice nerveuse ; malgré cette circonstance défavorable, la cicatrice peut être considérée comme bonne au point de vue de la neurotisation.

III

Avant d'exposer avec quelques détails les faits sur lesquels reposent les conclusions formulées dans ma note du 17 avril ¹ je crois devoir entrer dans quelques considérations au sujet de la technique. Ces considérations, bien que nées à l'occasion de l'étude particulière des cicatrices nerveuses, ont dans ma pensée une portée générale.

On ne saurait exagérer l'importance des méthodes neurofibrillaires comme moyen d'analyse. Mais il faut se garder de croire que leurs images, si démonstratives et si convaincantes, représentent l'exacte réalité. Elles n'en sont qu'une traduction, qu'il faut contrôler et interpréter : c'est la loi commune à toutes les techniques.

Dans le nerf périphérique, la déformation est particulièrement importante et, par contre, le contrôle est particulièrement facile, puisque nous pouvons acquérir, par la simple dissociation du tissu survivant, une connaissance de la morphologie des fibres à myéline qui repose ainsi sur des bases absolument sûres et qui peut être poussée très loin. Or, en cherchant parmi les fixateurs ceux qui donnent des images conformes à la réalité, directement observée, on trouve que l'acide osmique, mais surtout les mélanges osmiochromo-acétiques (formule J, de Laguesse) ne laissent rien à désirer : gaine de myéline, cylindraxe, chondriomites du cylindraxe, étranglements de Ranvier, tout est parfaitement fixé, avec la forme et les proportions exactes que nous avons constatées dans le tissu survivant.

Ce sont donc ces réactifs qu'il convient d'employer pour étudier dans les cicatrices nerveuses les rapports exacts des neurites avec la névroglie, d'autant plus que les neurites amyéliniques sont aussi bien fixés que les fibres à myéline — on peut s'en convaincre par comparaison en suivant la série des coupes — et que la névroglie apparaît sous une forme précise, avec les détails cytologiques qui caractérisent les meilleures fixations.

La figure 83 représente, au même grossissement, des fibres du même nerf fixées par le liquide J, de Laguesse et d'autres colorées

1. Cf. p. 318.

par l'excellente méthode au chloral de Cajal. Dans ces dernières, les cylindraxes ont perdu exactement les neuf dixièmes de leur volume. La rétraction est au moins aussi forte pour les neurites amyéliniques. Cet accident, qui ne nuit en rien lorsqu'on se borne à étudier les détails de ramification des jeunes neurites dans les cicatrices, présente, au contraire, les plus graves inconvénients si l'on cherche à établir leurs rapports exacts avec les éléments névrogliques, si fragiles dans le nerf périphérique comme dans les centres

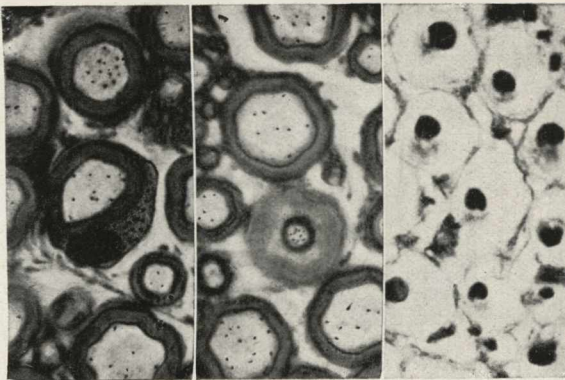


Fig. 83. — Photographie de coupes transversales du sciatique poplité externe du lapin à l'état normal.

A gauche, fixation par le liquide J, de Laguesse, coloration à l'hématoxyline au fer (les mitochondries des cylindraxes et le protoplasma de la cellule de Schwann ont été retouchés d'après les préparations) ; à droite, méthode neurofibrillaire au chloral de Cajal. (Grossissement de 1.000 diamètres.)

nerveux ; la névroglie est, en effet, profondément altérée par l'irruption des liquides expulsés hors des neurites lors de la rétraction violente causée par l'imprégnation (fig. 84).

Il faut bien remarquer que cet inconvénient n'est pas propre aux méthodes neurofibrillaires, mais qu'une foule de fixateurs le présentent au même degré. *C'est d'ailleurs grâce à la condensation de leur substance, par suite de leur rétraction et de l'expulsion de leur sérosité, que les neurites peuvent se colorer fortement par le carmin, l'hématoxyline au fer, etc., de façon à être facilement reconnaissables dans les tissus à un faible grossissement.* La démonstration de ce fait est facile à donner en observant ce qui se passe dans les neurites si altérables des fibres amyéliniques des nerfs sains : on ne les colore que dans les portions des coupes où la fixation est insuffisante et

dans les endroits où leur gaine névroglie a été bouleversée, au point d'être devenue absolument méconnaissable¹. Il est donc certain que, *lorsque l'on colore bien un neurite, sa morphologie est*



Fig. 84. — Faisceau de régénération semblable à celui qui est représenté fig. 83,7, accompagné de quatre autres plus petits; neurites de divers calibres, dont plusieurs excessivement fins; une massue de croissance; vacuoles artificielles dans la gaine névroglie. Cicatrice nerveuse de 13 jours (lapin). Méthode neurofibrillaire au chloral; photographie retouchée; 1200 diamètres.

La comparaison entre cette figure et la suivante montre bien la rétraction énorme que les méthodes neurofibrillaires imposent aux neurites jeunes; cette rétraction est encore plus considérable que celle des neurites adultes, mise en évidence par la fig. 83. Par contre, la massue de croissance, que l'on voit dans le gros faisceau, s'est peu rétractée; ceci explique le contraste exagéré que l'on observe dans les préparations faites par les méthodes neurofibrillaires, entre le diamètre considérable des massues et la gracilité des neurites qu'elles terminent; dans les préparations faites par les méthodes qui fixent correctement les tissus, la différence de diamètre entre les massues et les neurites est beaucoup moindre (fig. 7, p. 190).

On remarquera que l'eau expulsée par les neurites pendant leur rétraction a dilacéré les gaines au point de les rendre méconnaissables; le même effet est visible dans la fig. 9, 2, p. 197, empruntée à Held, qui représente une coupe du nerf chez un embryon; c'est encore le même effet qui se produit, le plus souvent, lors de la fixation des fibres de Remak.

*profondément altérée et ses rapports avec les éléments voisins sont devenus impossibles à étudier*².

En second lieu, il importe de pratiquer toujours des coupes trans-

1. Cf. p. 261, fig. 43, c.

2. Il faut faire une exception pour la coloration vitale au bleu de méthylène qui peut, régulièrement chez les animaux inférieurs et accidentellement chez les vertébrés, mettre en évidence le cylindraxe avec ses dimensions normales dans les nerfs périphériques; mais ces préparations ne sauraient toujours être fixées sans rétraction. Le mode d'action du bleu est d'ailleurs variable et la coloration se porte tantôt sur les neurofibrilles, tantôt sur le neuroplasma. Cf. fig. 30, p. 244.

versales sériées, dont l'étude est laborieuse, mais où les conditions d'observation permettent d'établir avec une entière certitude les rapports des éléments entre eux.

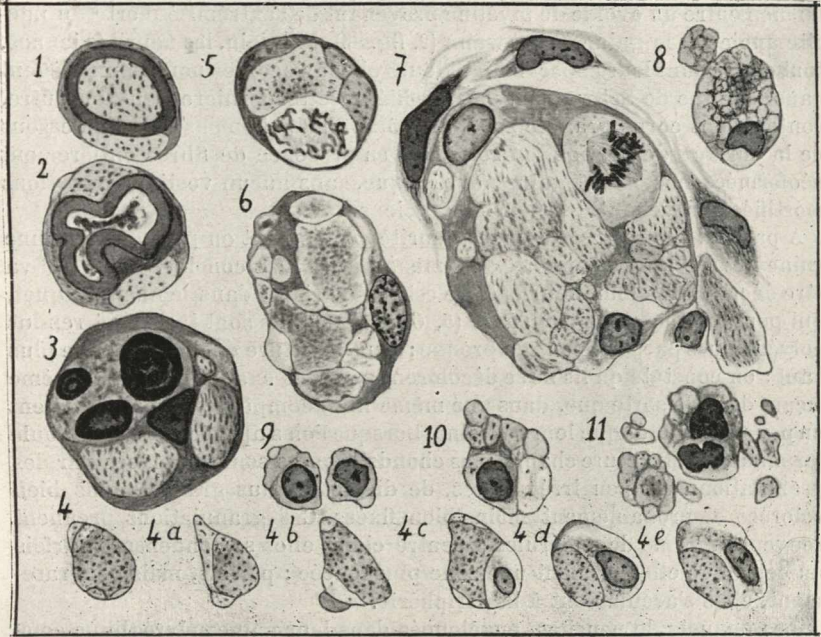


Fig. 85. — Cicatrice nerveuse du sciatique poplité interne chez le lapin, 7 jours après la section. Liquide J, de Laguesse, hématoxyline au fer.

1 à 8 éléments dessinés dans le bout supérieur du nerf et dans le bourgeon qui en naît. 9 à 11, travées névrogliques aneuritiques dessinées dans le bourgeon du bout inférieur. 4-4 e, série de coupes successives d'un même neurite, avec forme grêle de l'appareil névroglique. (Grossissement de 1.200 diamètres.)

Les faits décrits ci-dessous ont été observés sur le lapin, dans des cicatrices nerveuses à large écartement (5 à 6 millimètres), âgées de 5 à 7 jours.

A. — *Cylindraxes et neurites*. Lorsque l'on se rapproche de la plaie, les cylindraxes du bout supérieur du nerf, sans modifier leur forme — quelques-uns pourtant se tuméfient un peu — et sans que la gaine de myéline ni la gaine de Schwann s'altèrent¹, présentent une modification

1. Je décrirai plus tard une singulière lésion localisée, qui a pour centre les étranglements de Ranvier et qui affecte un assez grand nombre de neurites à quelque distance au-dessus du point où ils commencent à donner leurs ramifications cicatricielles.

remarquable de leur structure : les chondriocontes augmentent considérablement de nombre et de longueur (1, fig. 85 — comparer avec l'état normal représenté, à un grossissement un peu plus faible, fig. 83, 1). Puis on peut voir passer un ou plusieurs neurites jeunes entre la gaine de myéline restée saine et la gaine de Schwann légèrement hypertrophiée (1, fig. 85), ou bien entre un ovoïde de myéline provenant de l'extrémité morte du neurite ancien et la gaine de Schwann (2, fig. 85). Plus loin, les neurites jeunes, tout en gardant leur aspect clair et leurs chondriocontes nombreux, siègent dans la gaine de Schwann hypertrophiée ; cette dernière peut, en outre, contenir des corps granuleux (3, fig. 85). Enfin, si l'on descend au-dessous de la surface de section, on se trouve en présence de fibres entièrement néoformées, neurites et gaine névroglie, sans aucun vestige de portions mortifiées provenant des neurites anciens.

A partir de ce point, les jeunes neurites cheminent en paquets dans une gaine névroglie commune, de dimensions parfois considérables, qui va être décrite plus loin. Leur calibre est très variable dans le même paquet, qui peut en contenir jusqu'à 15 (5, 6, 7, fig. 85). Ils sont tassés, et rendus polyédriques par pression réciproque ; leur structure est la même que plus haut : on constate qu'ils ne se décolorent pas tous exactement de la même façon, de telle sorte que, dans une même fibre composée, certains restent un peu plus teintés que leurs voisins. Lorsque l'on s'approche de leur boule terminale, la structure change : les chondriocontes sont remplacés par des granulations un peu irrégulières, de diamètre plus grand, moins bien colorées et probablement moins bien fixées. Ces granulations prennent souvent la forme de sphérules à centre clair ; elles se condensent parfois au centre où elles forment une zone plus foncée ; parfois, mais plus rarement, elles s'accumulent à la périphérie.

Les paquets de neurites, enveloppés dans leur gaine névroglie commune, se transformeront en « faisceaux de régénération » des auteurs ; lorsqu'ils auront été écartés les uns des autres par la prolifération du tissu fibreux, il sera facile de constater, dans les coupes longitudinales, qu'ils s'anastomosent en un riche réseau à mailles allongées ; mais dès le stade décrit ici on peut se convaincre, par une étude attentive des coupes transversales sériées, qu'ils sont déjà anastomosés entre eux. On peut voir (7, fig. 85) comment les fibroblastes se disposent déjà autour de certaines travées nerveuses pour ébaucher leur névrilème conjonctif.

Quelques neurites de nouvelle formation cheminent solitaires — il en sera question plus loin.

B. — *Névroglie*. L'appareil névroglie des fibres de nouvelle formation, composées et anastomosées entre elles, est fourni par le bourgeonnement et la croissance des gaines de Schwann des fibres à myéline anciennes, lesquelles sont simples et non anastomosées ; il se forme, tant à partir du bout supérieur qu'à partir du bout inférieur du nerf divisé, et présente des dispositions complexes. Il doit être étudié dans les travées qui contiennent des neurites et dans celles qui n'en contiennent pas — à la période envisagée, il existe à l'extrémité du bout supérieur un assez grand nombre de travées névroglie qui ne sont pas encore neurotisées.

Dans les deux sortes de travées, on observe tout d'abord une membrane d'enveloppe, un exoplasme, qui dérive de la membrane de Schwann. En outre, il existe deux formes de protoplasma, souvent associées au même niveau : une forme condensée, sombre, d'aspect presque homogène, qui est propre aux travées neurotisées, et une forme claire, hyaline, contenant un petit nombre de chondriocontes, qui appartient aux deux sortes de travées.

Le protoplasma condensé constitue, dans les travées neurotisées, des lames d'épaisseur variable, qui entourent le paquet des neurites et forment dans l'intérieur de ce paquet des cloisons, souvent très minces, qui séparent les neurites les uns des autres (5, 6, 7. fig. 85).

Le protoplasma hyalin siège près des noyaux en caryocinèse et forme autour d'eux un fuseau longitudinal nettement limité, identique à celui que j'ai décrit autrefois dans la dégénération wallérienne. Mais, en outre, il affecte une disposition remarquable autour de certains neurites solitaires que l'on pourrait croire, au premier abord, être dépourvus de gaines et cheminer nus dans le tissu conjonctif (4 e, fig. 85).

Ces neurites sont entourés d'une membrane très mince, qui semble être leur membrane propre. Mais un examen plus attentif montre un cloisonnement qui détache à la périphérie un certain nombre de petits territoires contenant quelques granulations (4, 4 a, 4 b). Ces territoires hyalins, ainsi limités, ne sont pas la coupe de petits neurites ; l'examen des coupes en série montre qu'en réalité ils appartiennent à la névroglie. A un moment donné, si l'on suit le même neurite sur des coupes successives, on voit un de ces territoires grossir beaucoup et loger une masse de protoplasma légèrement granuleux, contenant un noyau (4 c, 4 d, 4 e) ; souvent le protoplasma est artificiellement décollé des membranes et l'on croirait voir une « cellule » individualisée contenue dans une loge membraneuse — il n'en est rien en réalité.

Cette forme est importante à connaître, parce que si on la rencontrait dans une préparation isolée, on serait presque fatalement amené à une interprétation erronée, à cause de la gracilité extrême de l'appareil névroglique.

Les travées névrogliques aneuritiques, qu'elles appartiennent au bout supérieur ou au bout inférieur, peuvent contenir des corps granuleux, des inclusions diverses et même du pigment sanguin phagocyté. Lorsqu'on les étudie suffisamment loin des surfaces de section, elles sont pures et l'on constate alors qu'elles sont constituées par un tube à contour irrégulier, divisé par des cloisons très minces en une série de tubes secondaires arrondis ; ceux-ci se détachent de l'ensemble pour former des ramifications et constituer sans doute, à la fois, les pointes de croissance de travées principales et les branches anastomotiques qui réunissent ces travées entre elles ; on en voit beaucoup dans les coupes transversales, sous la forme de petits cercles isolés ou agrégés par deux ou trois (9, 10, 11, fig. 85).

Dans ces tubes siège un protoplasma hyalin, contenant un petit nombre de bâtonnets, identique à celui décrit plus haut. De place en place, ce protoplasma devient plus abondant, plus granuleux et contient un noyau,

Le liquide de Zenker, qui fixe moins bien les travées névrogliales et très mal les fibres à myéline, permet néanmoins de constater quelques détails intéressants, lorsque l'on colore les coupes par le bleu de méthylène-éosine (fig. 86). Les neurites sont d'aspect homogène et nettement acido-philés. Par contre, dans le protoplasma des gaines, on aperçoit une

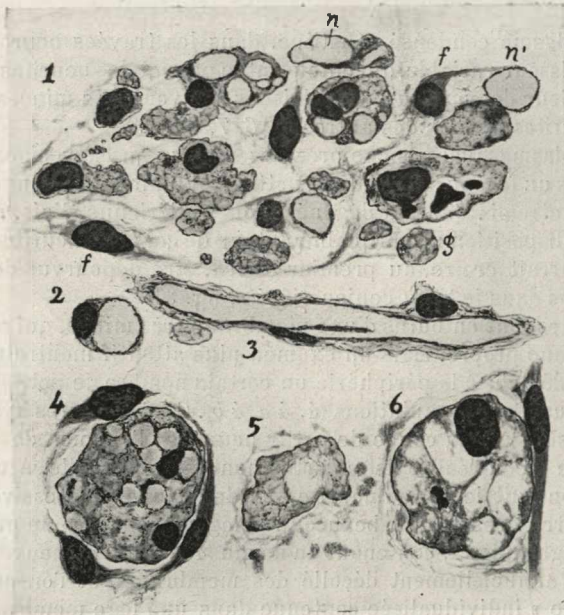


Fig. 86. — Cicatrice nerveuse du sciatique poplitée externe chez le lapin, 6 jours après la section. Zenker, bleu de méthylène-éosine.

1 à 4, éléments du bourgeon du bout inférieur, 5 et 6, éléments aneuritiques du bourgeon du bout inférieur. *n*, neurites ; *n'*, neurite isolé avec enveloppe névrogliale grêle ; *g*, travées névrogliales aneuritiques du bourgeon supérieur ; *f*, fibroblastes. (Même grossissement.)

gaine basophile un peu granuleuse qui entoure chaque neurite. Cette gaine basophile semble constituer toute l'enveloppe névrogliale de ceux des neurites qui cheminent isolés, lorsque la coupe ne passe pas au niveau d'un noyau.

En résumé, tous les neurites que l'on voit dans les cicatrices nerveuses récentes, en employant les techniques auxquelles j'ai eu recours, sont contenus dans des gaines qui dérivent des gaines de Schwann. En outre, il existe, à partir du bout inférieur du nerf coupé, une croissance de gaines vides sur l'importance de laquelle j'ai attiré l'attention à plusieurs reprises. En troisième lieu, parmi les travées névrogliales qui croissent à partir du bout supérieur il en

est qui, au septième jour, ne sont pas encore envahies par des neurites.

De ces faits je crois pouvoir conclure que la croissance de la névroglie est *primitive* et son envahissement par les neurites *secondaire*. On pourrait m'objecter que les neurites sont capables néanmoins de s'échapper à l'extrémité des gaines et de posséder, dans leur portion nue, une constitution qui ne leur permet plus d'être visibles par les techniques que j'ai employées ; je considère que ce serait là un argument compliqué, de valeur négative, susceptible peut-être d'empêcher une affirmation trop catégorique, mais impropre à créer une présomption en faveur de l'opinion contraire à celle que je soutiens.

V

ÉVOLUTION DU MODE DE GROUPEMENT DES NEURITES DANS LES CICATRICES NERVEUSES ¹

Lorsque les deux bourgeons se sont rencontrés, au cours de la cicatrisation d'un nerf divisé avec écartement des bouts, et lorsque le pont névroglie se trouve ainsi constitué, les jeunes neurites peuvent passer dans le bout inférieur pour se rendre aux appareils terminaux. A ce moment, les neurites sont groupés en *fibres composées* ; plus tard, ils seront groupés en *fascicules de fibres simples*, comme je me propose de le montrer.

L'augmentation de volume des neurites et leur myélinisation sont les caractéristiques les plus connues et les plus faciles à constater de la maturation des éléments dans les cicatrices nerveuses ; mais d'autres phénomènes se passent au même moment, qui présentent un très grand intérêt théorique.

J'ai montré que les bourgeons névroglieques, élargis à leur origine, vont en s'effilant et deviennent, par conséquent, d'autant plus pauvres en travées qu'ils s'allongent davantage. Le tractus mince qui unit les deux renflements, supérieur et inférieur, de la cicatrice contient donc peu de travées : pour recevoir les neurites qui descendent par les innombrables voies névroglieques du bourgeon

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXVIII, 10 juillet 1915.

supérieur, ces travées, d'autant moins nombreuses que la cicatrice est plus longue, doivent subir une dilatation considérable.

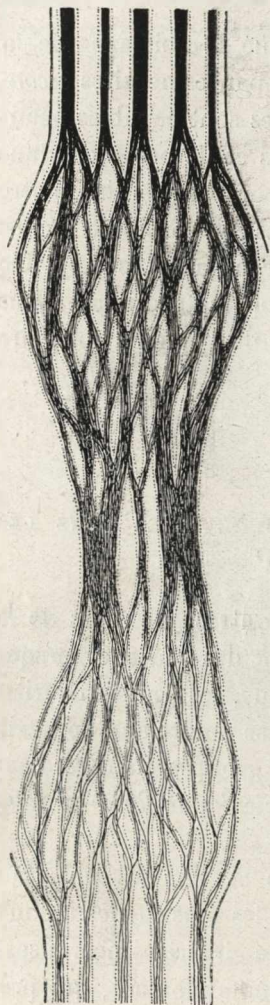


Fig. 87. — Schéma de la disposition des fibres composées dans la cicatrice d'un sciatique de lapin, sectionné avec écartement des bouts deux mois auparavant.

Les neurites sont figurés par des traits pleins, les limites des travées névrogliales par un trait pointillé.

Il y a là un point rétréci, auquel succède un élargissement des voies névrogliales dans le bourgeon inférieur, où la disposition des travées reproduit symétriquement celle du bourgeon supérieur. Ce point rétréci, qui doit être dilaté de force, constitue certainement un inconvénient au point de vue de la qualité future de la cicatrice. Toutefois, il faut noter que l'on observe à ce niveau, mélangées aux grosses travées bourrées de fibres à myéline, de très petites travées névrogliales encore vides, peut-être de formation plus récente ; cette circonstance permet de supposer une amélioration progressive de l'ébauche cicatricielle, dans le sens de la multiplication et non pas seulement de l'élargissement des voies névrogliales.

Quoi qu'il en soit, à la fin du troisième mois, tandis que les travées du bourgeon supérieur ne dépassant pas le diamètre de 5 à 25 μ , celles des tractus intermédiaires atteignent 50 μ . Dans le bourgeon inférieur elles mesurent de 2 à 15 μ .

La myélinisation est déjà assez avancée, mais les neurites myélinisés les mieux développés n'ont encore atteint que la moitié du diamètre normal d'une grosse fibre à myéline. Si les choses continuaient à aller ainsi, le diamètre des travées du tractus intermédiaire devrait donc atteindre au moins 100 μ , et probablement bien davantage, lors de la maturation complète.

Dans toute cette disposition il y a une double discordance :

1° Les travées névrogliales de la cicatrice constituent, après leur envahissement par l'élément noble, des fibres *composées* dont les neurites sont, pour la plupart, destinés à être myélinisés — or, nous savons que les fibres à myéline normales sont toujours *simples*.

2° Les fibres composées du tractus intermédiaire dépassent de beaucoup le diamètre des fibres composées normales (fibres amyéliniques) — or, cette condition ne peut qu'être défavorable à la nutrition des éléments.

En fait, cette disposition anormale n'est pas destinée à persister. Elle disparaît, pour le plus grand nombre des travées, par suite du développement vers la fin du deuxième mois, d'un processus qui est ici d'une netteté parfaite et qui est d'autant plus intéressant que l'on peut espérer le retrouver dans l'histogénèse normale du nerf, où il est sans doute plus difficile à voir ¹.

Ce processus consiste essentiellement dans la fissuration longitudinale des travées et la pénétration du mésenchyme dans les fentes. Ainsi les fibres composées qui se sont constituées lors de l'invasion des travées névrogliales par les neurites, se trouvent transformées en fascicules de fibres simples, avec névrilème conjonctif, c'est-à-dire en fascicules nerveux de constitution normale.

On peut donc dire que, dans les cicatrices des nerfs tout au moins, *les fibres nerveuses*² se multiplient par division longitudinale. Les notions que nous possédons actuellement sur la croissance des neurites ne se trouvent pas par là modifiées, sauf en ce qui concerne la nécessité d'une voie névrogliale préalablement — ou simultanément — établie pour le logement de l'élément nerveux.

Le premier phénomène de ce processus consiste dans l'apparition

1. C'est certainement ce processus que Gurwitsch a vu et figuré dans son travail sur l'histogénèse de la gaine de Schwann chez le fœtus du mouton (*Arch. f. Anat. und Physiol., anat. Abh.*, 1900). Mais l'interprétation de cet auteur est différente de celle que je crois devoir admettre pour le développement et l'évolution de faisceaux de régénération dans les cicatrices nerveuses. Pour Gurwitsch les gaines de Schwann envahiraient les faisceaux à titre d'élément exogène, sous la forme de lamelles qui se fragmenteraient et se souderaient en tube par leurs bords. Ces lamelles seraient accompagnées de noyaux qui deviendraient les noyaux segmentaires. En réalité, au moins pour ce qui concerne les cicatrices nerveuses, les lamelles en question sont une formation exoplasmique, qui apparaît par différenciation dans un protoplasma préalablement existant et emprisonnant déjà les jeunes neurites ; elles constituent non pas la *gaine*, mais seulement la *membrane* de Schwann. (Cf. p. 198).

2. Je dis : les *fibres nerveuses*, dans le sens précis que j'attribue à ce terme, et non pas les neurites.

d'une membrane de Schwann propre autour de certains neurites, avant même le développement de la myéline. Tout d'abord, les jeunes neurites amyéliniques étaient logés dans des lacunes des travées névrogliales, lacunes séparées les unes des autres par des cloisons qui venaient s'appuyer, pour les lacunes de la périphérie, sur la membrane limitante des travées, c'est-à-dire en réalité sur une membrane homologue à la membrane de Schwann.

Lorsque la membrane de Schwann propre se développe autour de chaque neurite, elle englobe et sépare du reste une portion de protoplasma hyalin, munie de noyaux; l'ensemble devient, dès lors, l'appareil satellite propre de chaque nouvelle petite fibre, encore incluse avec ses congénères dans la grande membrane de Schwann commune.

L'aspect des coupes de pièces fixées par le liquide J, de Laguesse, est tout à fait caractéristique à cette période; mais pour bien comprendre ce qui se passe, il faut, en outre, recourir à la dissociation de pièces fixées dans l'acide osmique. On voit alors que les fibres composées contiennent chacune plusieurs petites fibres à myéline, pourvues d'étranglements, avec des espaces interannulaires très courts; si l'on colore les noyaux par le bleu de méthylène, on voit qu'il existe un noyau pour chaque espace interannulaire, situé à peu près en son milieu, et qu'en plus il existe des noyaux supplémentaires, appartenant au reste du protoplasma névroglial, mais ne se reliant à aucune des fibres à myéline jeunes. Lorsqu'on parvient à dissocier un de ces « faisceaux de régénération », on en retire de petites fibres à myéline avec leurs noyaux et leur gaine de Schwann, complètement isolées du reste de la substance des faisceaux en question.

Les faisceaux de régénération sont donc constitués à ce moment par de petites fibres à myéline complètes, plongées dans un appareil névroglial commun, mais entièrement individualisées et libres de toute adhérence avec le reste de cet appareil névroglial. Il y a deux sortes de membranes de Schwann: l'une, commune à toutes les jeunes fibres, enveloppe la fibre composée en totalité, l'autre, propre à chaque jeune fibre, limite la portion de protoplasma névroglial accaparée par cette fibre en particulier.

Ce processus de cloisonnement, avec formation de lamelles exoplasmiques au sein d'un protoplasma plasmodial, peut être comparé jusqu'à un certain point à celui de la sporulation chez les

Ascomycètes. Il est compliqué ici par l'intervention d'un parasite, le neurite, qui joue un rôle important par sa présence et par sa qualité, mais qui n'est pas absolument indispensable, puisque le processus peut s'ébaucher sans lui.

A une phase plus avancée, tout le protoplasma des travées névrogliques se trouve utilisé pour la formation : 1° de gaines individuelles appartenant aux jeunes fibres à myéline ; 2° de gaines communes appartenant aux paquets de jeunes fibres amyéliniques qui ont pu se trouver incluses dans les faisceaux de régénération, 3° enfin, de gaines vides semblables à celles qui bourgeonnent à l'extrémité des fibres dégénérées dans le bout inférieur du nerf.

Ces dernières formations peuvent probablement donner naissance ultérieurement, si elles viennent à être envahies par des neurites, à une seconde génération de fibres composées, qui évolueront comme les premières. Il y a donc encore là des possibilités d'amélioration de la cicatrice dans l'avenir, en ce qui concerne la multiplication des voies névrogliques.

Lorsque toute la substance névroglique des travées se trouve ainsi employée, la membrane de Schwann commune disparaît, le tissu conjonctif pénètre dans les interstices, sous la forme d'abord de lamelles « exoplasmiques », puis de faisceaux collagènes longitudinaux. La fibre composée se trouve ainsi transformée en un fascicule nerveux de fibres à myéline simples, parmi lesquelles il peut subsister des fibres amyéliniques composées, et des travées névrogliques non parasitées¹.

VI

DÉVELOPPEMENT DE LA GAINÉ DE MYÉLINE DANS LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES EN VOIE DE RÉGÉNÉRATION²

La formation de la gaine de myéline caractérise la période d'achèvement et de maturation des neurites jeunes ; on admet que les fibres à myéline ne sont susceptibles de fonctionner qu'après leur

1. Le mécanisme exact de la métamorphose des travées nerveuses primitives en fascicules adultes, ainsi que le rôle de la membrane de Schwann dans la formation de l'endonèvre conjonctif, ont été élucidés complètement au cours des recherches ultérieures (Cf. pp. 330 et 392).

2. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXVIII, 20 novembre 1915.

myélinisation. A ce titre, l'étude du développement de la gaine de myéline au cours de la régénération des nerfs sectionnés est d'autant plus intéressante que certaines perturbations peuvent se produire, dans des conditions qu'il importe de connaître et que je me propose d'étudier ultérieurement.

D'autre part, le processus en question possède, au point de vue de la cytologie générale, une valeur considérable et mérite une étude attentive.

Le nerf en voie de régénération constitue un objet exceptionnellement favorable, parce que, l'essence du processus restant évidemment la même, les neurites en voie de myélinisation sont, dans les cicatrices, beaucoup plus volumineux que chez l'embryon, ce qui rend l'observation d'autant moins difficile. Il existe des différences très considérables dans le diamètre des axones qui commencent à élaborer leur gaine lipéide ; dans un même faisceau du bout supérieur d'un nerf coupé, par conséquent dans un faisceau dont tous les neurites proviennent du même neurite sectionné, on peut voir des axones de tailles très variées parvenus à des phases très diverses de leur myélinisation ; certains neurites très petits, de 1 à 2 μ , ont déjà leur myéline complètement formée, alors que d'autres, mesurant de 6 à 7 μ , en sont encore à la première phase. Ce sont ces derniers qui, seuls, permettent d'observer le processus.

L'étude des premières phases peut se faire à l'aide de pièces datant de 10 à 15 jours (lapin), fixées au liquide J, de Laguesse, et colorées à l'hématoxyline au fer. La portion métamorphique du bout supérieur convient particulièrement parce qu'il est plus facile d'y obtenir, sur les bords de la pièce, des fixations excellentes.

Les jeunes neurites sont limités au début par la très mince membrane qui existe à la surface de tous les protoplasmas. Lorsque la myélinisation va commencer, cette limite est remplacée par une membrane beaucoup plus importante, colorée en noir intense : c'est la première ébauche de la gaine de myéline. Mais à ce moment cette gaine ne contient pas de substance osmio-réductrice, ainsi qu'il est facile de s'en convaincre par la comparaison de deux coupes successives, l'une colorée à l'hématoxyline et l'autre montée sans autre coloration que celle due au fixateur.

La première ébauche de la gaine de myéline ne contient donc

pas de myéline, mais elle se colore comme le chondriome et elle dérive, en effet, du chondriome par le procédé que je vais indiquer.

Tout à fait au début, elle ne dessine pas, vue en coupes transversales, une ligne pure, mais bien un trait irrégulièrement granuleux, une sorte de chapelet à grains inégaux, inégalement espacés, inégalement fondus avec le fil qui les relie. L'explication de ce fait est donnée par les rapports que cette ébauche affecte avec le chondriome du neurite, très abondant à cette époque, formé de grains plus ou moins allongés, un peu inégaux et irréguliers. Parmi les grains les plus gros et les plus colorés, on en voit qui sont situés très près de la membrane en voie de formation ; d'autres la touchent ; d'autres se sont fondus avec sa substance, formant un petit renflement ovoïde plus ou moins étalé.

A cette période, l'ébauche de la gainé de myéline n'est pas uniformément répartie sur de grands espaces ; elle est plus épaisse sur un certain trajet du neurite, pour s'amincir ensuite. Si l'on suit, dans une série de coupes, une travée névroglie contenant plusieurs neurites, on voit que l'épaisseur de la membrane varie irrégulièrement et se montre plus grande, tantôt autour d'un neurite, tantôt autour d'un autre, sans d'ailleurs qu'il y ait une alternance régulière rappelant les segments de la myéline adulte. Il peut arriver que la membrane soit plus épaisse dans un secteur que dans le reste de sa circonférence au même niveau, ce fait se produit même assez fréquemment autour des massues terminales, surtout si elles ont un contour un peu irrégulier.

Tous ces détails tendent à prouver que la première ébauche de la gainé de myéline ne se forme pas par l'apposition de molécules isolées, mais par l'incorporation successive de particules déjà organisées, les grains du chondriome du neurite. Elle constitue donc une membrane cylindrique de « substance mitochondriale », et représente un élément composé de chondriome.

Sans doute, le processus n'est pas ici aussi net et aussi évident à première vue que dans la gainé de la queue du spermatozoïde, où les mitochondries se rangent d'abord, avant de se souder en un filament spiral. Mais il est, à mon avis, sinon identique, du moins très comparable : si la fusion est successive au lieu d'être simultanée, irrégulière au lieu d'être ordonnée, il n'en est pas moins vrai que le

produit final est un complexe mitochondrial dans un cas comme dans l'autre.

Après cette première *phase d'agrégation* en vient une seconde, de *croissance*. La membrane s'épaissit et se régularise de façon à former, en coupes transversales, une ligne circulaire parfaitement pure, épaisse d'environ $0\ \mu\ 25$. C'est à ce moment que la gaine de Schwann secondaire commence à s'individualiser autour du jeune neurite.

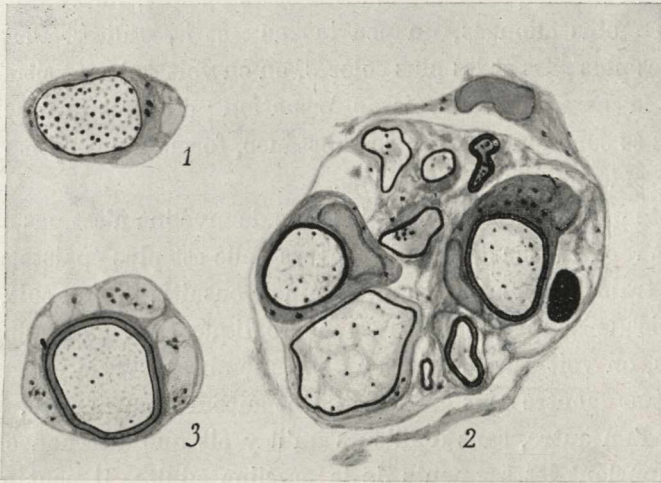


Fig. 88. — Développement de la gaine de myéline.

1. Cicatrice d'un sciatique coupé, au 12^e jour (lapin). Travée névroglique contenant un seul neurite. Formation de la première ébauche de la gaine de myéline (*phase d'agrégation*).

2. Bout supérieur d'un sciatique coupé, au 20^e jour. Travée névroglique de la zone métamorphique, contenant 9 neurites de tailles et d'aspects divers, parvenus à des phases de myélinisation différentes (*phase de croissance et phase de sécrétion*). Formation des gaines de Schwann individuelles aux dépens de la substance de la travée névroglique. A droite, une grosse inclusion lipéide provenant de la dégénération rétrograde du neurite primitif.

3. Bout inférieur d'un sciatique coupé, au 84^e jour. Une gaine de Schwann occupée par un seul neurite de régénération, parvenu à un stade avancé de la phase de sécrétion. Myéline et membranes juxta-myéliniques. La gaine névroglique, trop large pour ce seul neurite, forme autour de lui des loges limitées par des cloisons exoplastiques et contenant un endoplasme granuleux.

Fixation au liquide J, de Laguesse. Hématoxyline au fer, 2.000 diamètres.

Enfin, dans une troisième phase, qui débute vers le 20^e jour, *phase de sécrétion*¹, la myéline proprement dite apparaît sous la forme d'une mince ligne plus claire qui divise la membrane primitive en deux couches : ce sont les membranes juxta-myéliniques externe et interne².

1. Il faut noter, toutefois, que dès la phase précédente et bien que le clivage de la membrane primitive ne commence à être apparent que lorsque l'ensemble a acquis une épaisseur de $0\ \mu\ 50$ environ, la formation se montre déjà osmio-réductrice.

2. Cf. p. 238.

A partir de cette phase, l'évolution de la « myéline » est connue ; ce que l'on en sait actuellement ne concerne donc que le *produit de sécrétion*, doué de propriétés physiques remarquables, d'un élément de chondriome dont la formation est antérieure.

Ultérieurement, la couche de « myéline », segmentée et osmio-réductrice, s'épaissit progressivement jusqu'à 2 μ environ, épaisseur qu'elle possède dans les grosses fibres à myéline de l'adulte. Les membranes juxta-myéliniques, non osmio-réductrices, non interrompues, mais fusionnées au niveau des étranglements, ne s'épaississent guère pendant que les neurites achèvent leur maturation.

En résumé la gaine de myéline est un *grain de sécrétion composé*, à structure très complexe, dont l'enveloppe reste formée de substance mitochondriale.

Il faut noter que Cl. Regaud avait déjà considéré l'enveloppe myélinique des neurites comme étant de nature mitochondriale¹ et que moi-même j'ai décrit des chondriocentes dans l'épaisseur de la myéline². Ces chondriocentes ne sont que des portions différenciées de la substance mitochondriale persistante, non visibles lorsque la myéline est fixée en bloc compact par les liquides osmiochromo-acétiques, mais décelables par le bleu de méthylène à l'état vivant et par la fuchsine acide après fixation au bichromate acétique. Les membranes juxta-myéliniques présentent des réactions qui diffèrent un peu de celles de ces chondriocentes en raison soit de leur constitution chimique, soit simplement de leurs rapports physiques.

VII

TROUBLES APPORTÉS A LA CROISSANCE DES NEURITES, DANS LES CICATRICES NERVEUSES, PAR CERTAINES MODIFICATIONS PROVOQUÉES DE LA NÉVROGLIE³.

Dans l'étude de la régénération nerveuse, on ne s'est occupé jusqu'à présent que de la nature et non de la qualité du processus, J'ai montré que la voie utilisée par les jeunes neurites pour rejoindre

1. C. REGAUD. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CXLVIII, p. 861, 1909.

2. Cf. p. 227.

3. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXVIII, 18 décembre 1915.

les anciennes gaines est faite par la névroglie. Mais il ne faut pas croire que la valeur de la réparation nerveuse soit exclusivement en rapport avec la largeur de cette voie. La névroglie nourrit les neurites ; de sa *valeur physiologique*, bien plus encore que de son *volume*, dépend le sort de la cicatrice nerveuse.

Or, la névroglie périphérique est un élément essentiellement variable suivant le milieu. Au cours du développement embryonnaire, elle subit les métamorphoses les plus étonnantes et se modifie au point qu'il n'y a plus aucune parenté morphologique apparente entre les gaines de Schwann adultes et le réseau protoplasmique d'où elles dérivent. A l'âge adulte, les gaines de Schwann subissent encore des transformations remarquables, lorsqu'on les prive définitivement de leur neurite. J'ai déjà indiqué et figuré à plusieurs reprises¹ l'évolution qui se produit alors : d'abord une *atrophie*, puis au bout de plusieurs mois une *hypertrophie* avec formation de fibrilles. La figure 90 (1 et 2) représente ce processus.

Mais ce n'est pas tout. Par certaines pratiques on peut provoquer l'apparition d'une hypertrophie encore beaucoup plus considérable et monstrueuse par certains caractères (fig. 90, 3).

Exp. I. — Sur un lapin adulte, le sciatique est coupé et le bout supérieur est arraché avec les racines ; le bout inférieur est recoupé à un centimètre environ au-dessous de la première section et laissé dans la plaie ; soixante-deux jours après, l'animal est sacrifié ; on observe que la portion de sciatique comprise entre les deux sections est notablement hypertrophiée par rapport au reste du sciatique dégénéré, et est devenue adhérente de toutes parts aux muscles environnants. La figure 89 (lapin 114), obtenue par reconstruction d'après la série des coupes, montre la configuration de la pièce.

La portion comprise entre les deux sections n'a subi, en réalité, qu'une hypertrophie globale faible par rapport aux dimensions normales du sciatique sain ; mais elle s'est enveloppée d'une épaisse gangue fibreuse. De plus, au niveau de ses surfaces de section elle a formé deux gliomes très exubérants, dont l'inférieur est plus volumineux que le supérieur, parce que deux surfaces de section du nerf ont pris part à sa formation.

Au point de vue histologique, nous observons deux sortes de modifications de la névroglie :

1° Les gaines restées en place dans le fragment recoupé présentent une hypertrophie considérable ; elles ont une membrane limitante épaisse ; leurs cloisons sont massives et parcourues par des fibrilles sidérophiles

1. Cf. p. 307.

souvent énormes, et devenues soit prismatiques, soit lamelleuses; leurs logettes contiennent du protoplasma avec des mitochondries, des noyaux et probablement aussi des substances sécrétées. Cette hypertrophie est assez irrégulièrement distribuée; certaines travées dépassent le volume d'une fibre à myéline normale de grande taille.

2° Les gliomes formés au niveau des surfaces de section sont constitués par des tubes névrogliaux beaucoup plus étroits et plus simples. Ces tubes sont orientés tous parallèlement dans des faisceaux ou des rubans qui s'entrecroisent dans tous les sens, de façon à donner un aspect natté sur la coupe¹.

Ces tubes, séparés les uns des autres par un très mince stroma fibreux, s'échappent à la périphérie des gliomes et envahissent les muscles voisins, qu'ils détruisent à la façon d'une tumeur épithéliale ou d'un sarcome. Néanmoins leur puissance de prolifération n'est certainement pas indéfinie comme celle de tumeurs malignes.

La cause de cette modification des travées névrogliales est assez difficile à démêler. Nous savons qu'une section simple d'un nerf déclenche, par une sorte d'irritation, un processus de croissance de la névroglie, et provoque l'apparition d'un gliome; on peut supposer qu'une irritation plus intense, causée par deux sections rapprochées, amène une réaction plus vive. Mais, d'autre part, il ne faut pas oublier qu'en raison du mode de vascularisation du nerf, deux sections rapprochées ont pour effet de provo-

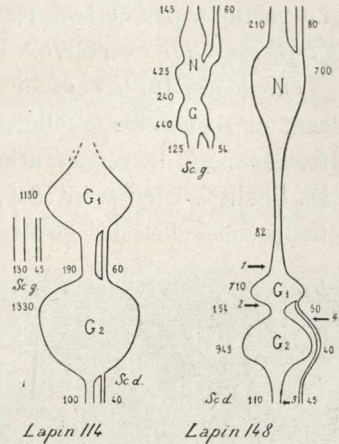


Fig. 89. — Reconstitution graphique des pièces provenant des expériences I (lapin 114, sciaticque gauche normale, sciaticque droit recoupé, le bout supérieur ayant été arraché, 62 jours) et II (lapin 148, section avec écartement du sciaticque gauche, 84 jours; résection sur 3 centimètres du sciaticque droit avec recouplement du bout inférieur, 76 jours)².

N, névromes; G 1 et G 2, gliomes purs ou neurotisés.

1. M. le Dr Jalaguier a bien voulu me confier l'examen d'une petite tumeur sous-cutanée de la paume de la main; cette tumeur, grosse comme un pois, qui était adhérente dans la profondeur par un mince pédicule, était constituée exactement comme les gliomes décrits ici. C'était donc un gliome périphérique.

2. Toutes les reconstructions graphiques données dans ce livre ont été faites de la façon suivante: les coupes, sériees à l'espacement de 1 mm., ont été dessinées à la chambre claire, toujours au même grossissement et sur le même papier; les dessins ont été découpés et pesés au milligramme. Ces pesées ont permis de connaître les surfaces de coupes des différentes parties aux différents niveaux. Les dimensions transversales, dans les dessins, sont proportionnelles à ces surfaces.

quer l'anémie totale du segment intermédiaire, lequel se trouve en réalité en état de greffe ; la souffrance provoquée dans l'élément névroglique par cette anémie temporaire est peut-être la cause de cette réaction excessive.

Quelle que fût la cause de la modification observée, il était intéressant de rechercher quelle valeur possède une névroglie ainsi transformée pour la régénération nerveuse. J'étudierai ultérieurement les qualités, à ce point de vue, des gaines déshabitées depuis longtemps, et celles des greffes nerveuses immédiatement neurotisées.

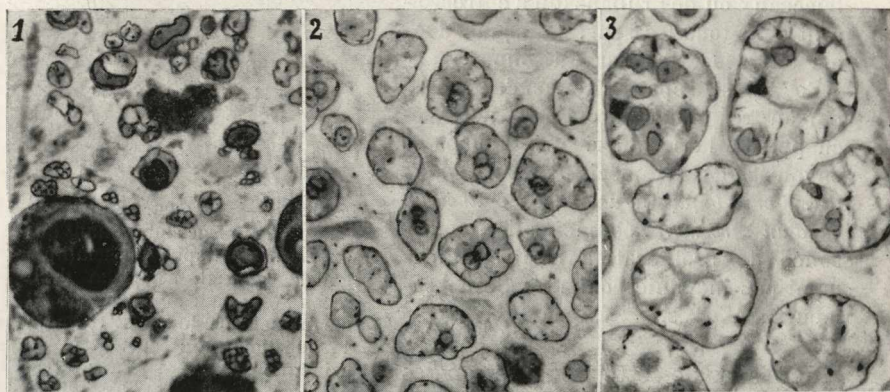


Fig. 90. — Expérience I et évolution normale de la névroglie déshabitée.

1. Bout inférieur d'un sciatique de lapin, dégénération de 10 jours. A gauche, un ovoïde de myéline non encore résorbé montre les dimensions approximatives des fibres nerveuses d'où proviennent les gaines vides atrophiées dont on voit les coupes au voisinage.

2. Hypertrophie secondaire des gaines vides au bout de 6 mois, le nerf ayant été mis à l'abri de la régénération.

3. Hypertrophie monstrueuse des gaines vides dans le segment recoupé du lapin 114 (exp. I).

Aujourd'hui, je me bornerai à faire connaître la façon dont se comporte une névroglie hypertrophiée à l'extrême dans les conditions que je viens de rapporter.

L'expérience a été conduite de la façon suivante.

Exp. II. — Chez un lapin adulte, le sciatique gauche est coupé et on laisse les bouts s'écarter naturellement ; le sciatique droit est écrasé. Huit jours après la portion écrasée du sciatique droit est enlevée, sur une longueur de 3 centimètres environ. Les deux bouts du nerf sont reliés à distance par une anse de soie ; le bout inférieur du sciatique poplité interne est recoupé à 7 millimètres environ plus bas et les deux bouts formés par cette nouvelle section sont ramenés au contact à l'aide d'une anse de soie ; soixante-seize jours plus tard les pièces sont prélevées. La figure 89 (lapin

148, sciat. g. et sciat. dr.) montre la disposition des deux cicatrices. On voit que par sa partie inférieure la cicatrice droite affecte, en ce qui concerne le sciatique poplité interne, une disposition identique à celle observée dans l'expérience précédente, sauf que le volume est plus petit.

L'hypertrophie monstrueuse des travées névrogliales s'est également produite dans le bout recoupé, mais elle est aussi restée plus faible, parce que, après un certain temps, l'arrivée des jeunes fibres est venue modifier la situation (fig. 91, 2).

La disposition des neurites est tout à fait remarquable. En haut, on observe un volumineux névrome, formé de gros faisceaux remplis de fibres à myéline qui ont pris déjà un développement notable. Plus bas le

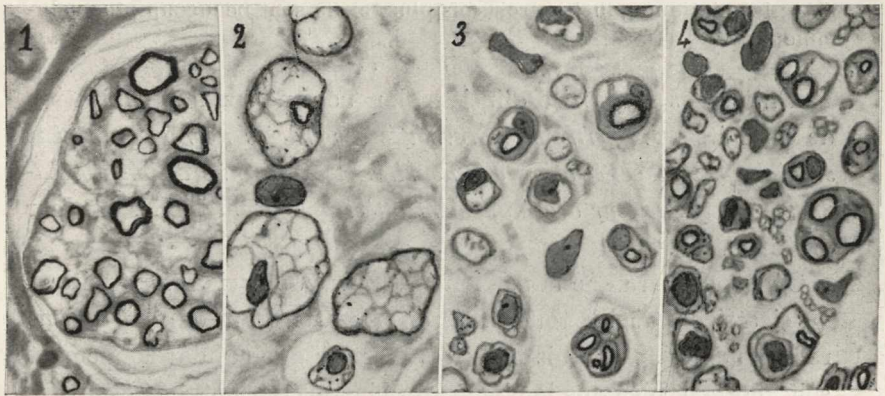


Fig. 91. — Expérience II.

1, Faisceau de régénération, développé aux dépens d'une seule travée névrogliale, dans les régions inférieures du tractus cicatriciel du sciatique droit.

2, Travées névrogliales monstrueuses et pauvres en neurites myélinisés, dans le segment recoupé du sciatique poplité interne droit.

3, Bout inférieur du sciatique poplité interne droit.

4, Bout inférieur du sciatique poplité externe droit.

Photographies retouchées. Laguesse J., hématoxyline au fer, 1.000 diamètres.

tractus intermédiaire reste encore très bien développé, eu égard à la longueur exceptionnelle de la cicatrice. Jusque dans la partie supérieure du renflement G 1, les faisceaux de régénération sont encore volumineux et assez bien fournis de fibres normalement myélinisées ; la figure 91, 1, montre un de ces faisceaux, développé aux dépens d'une seule travée névrogliale, où le nombre des fibres myélinisées est environ deux fois moindre que dans un faisceau semblable observé plus haut, mais où la myélinisation des fibres n'est guère moins avancée.

Brusquement, l'aspect change lorsque l'on entre dans la portion recoupée. Les faisceaux de fibres à myéline font place aux travées névrogliales anormales décrites plus haut ; ces travées ne contiennent qu'un nombre extrêmement faible de fibres myélinisées petites, et restées à la deuxième phase de leur myélinisation (fig. 91, 2).

Au niveau du renflement G 2, il n'y a pour ainsi dire plus de fibres myélinisées.

Mais celles-ci redeviennent moins rares dans le bout inférieur du sciatique poplité interne (fig. 91, 3). Elles sont encore moins rares dans le bout inférieur du sciatique poplité externe, qui n'a pas été recoupé (fig. 91, 4). Dans les deux nerfs, elles restent à la deuxième phase de la myélinisation.

D'autre part, une portion du bout inférieur ayant été prélevée pour la méthode de Cajal, on peut constater que les neurites non myélinisés sont assez nombreux, bien que très fins. Dans un espace de même dimension que ceux représentés dans la figure, mais où les travées névrogliales sont rapprochées au contact, on compte environ 80 axones pour le sciatique poplité interne. Le sciatique poplité externe en contient environ deux fois plus ; le sciatique gauche, trois fois plus, et ils sont beaucoup plus volumineux.

Il n'est pas nécessaire d'insister longuement sur la signification de ces faits : *l'hypertrophie provoquée des travées névrogliales gêne sensiblement la pénétration des neurites et exerce une action absolument néfaste sur leur développement ultérieur*, en particulier sur leur myélinisation.

On remarquera que la portion supérieure de la cicatrice droite et la cicatrice gauche tout entière présentent un développement remarquable. Je ne puis toutefois affirmer que ce développement soit anormal, bien que je n'aie encore jamais rencontré de cicatrices valant, à cette période, la cicatrice gauche ici représentée. C'est là un fait qu'il faut mettre en réserve.

VIII

ACTION A DISTANCE EXERCÉE PAR LES MACROPHAGES SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TRAVÉES NÉVROGLIALES ET SUR LA MYÉLINISATION DES NEURITES DANS LES CICATRICES NERVEUSES ¹.

Les perturbations apportées dans la valeur physiologique intrinsèque de la névroglie périphérique ne sont pas le seul facteur qui intervienne pour modifier le développement et la maturation des neurites dans les cicatrices des nerfs. Certaines sécrétions introduites dans le milieu ambiant par des éléments étrangers peuvent exercer une influence analogue.

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXVIII, 18 décembre 1915.

Comme suite à ma dernière note, j'étudierai aujourd'hui l'action des macrophages, qui se manifeste avec une grande netteté au voisinage des fils de soie traversant les cicatrices nerveuses.

Lorsque les deux extrémités d'un nerf coupé sont reliées à distance par une anse de soie, il arrive fréquemment que les fils sont englobés dans le tissu nerveux de nouvelle formation qui rétablit la continuité du nerf. Dans ce cas, il se forme autour des fils une sorte de petit lobule nerveux, où les éléments sont disposés d'une façon un peu différente et où, surtout, ils se développent autrement que dans le reste de la cicatrice.

Ce lobule répond évidemment au périmètre de diffusion de produits sécrétés par les macrophages accumulés autour des brins de soie ; son contour est rendu un peu irrégulier par certaines dispositions locales qui peuvent influencer sur la diffusion de substances solubles ; ainsi, par exemple, la présence fortuite d'une lamelle fibreuse formant barrage peut réduire de beaucoup les dimensions du lobule dans un secteur donné.

Les substances diffusées sont exclusivement sécrétées par les macrophages, car l'accumulation de ces éléments constitue l'unique lésion provoquée par la soie. Chaque brin est enveloppé d'une couche de macrophages et il n'existe aucune infiltration d'éléments migrants d'une autre nature, aucune prolifération des fibroblastes, aucune sclérose conjonctive, aucune vascularisation anormale. La réaction inflammatoire est constituée en tout et pour tout par le phénomène de phagocytose représenté par la figure 93, 3.

D'autre part, nous savons que les sécrétions des macrophages contiennent des ferments digestifs. Nous sommes, par conséquent, conduits à supposer que ce petit lobule nerveux, individualisé autour des fils de soie, répond à un *périmètre de diffusion de ferments solubles*.

Si l'on étudie une cicatrice récente, traitée par la méthode de Cajal, on voit que les jeunes neurites et les travées névrogliales qui les contiennent ne sont ni attirés ni repoussés par les fils. Ils s'engagent, au gré du hasard, et sans paraître guidés par aucun tropisme spécial, dans les espaces qu'ils trouvent libres ; ils pénètrent ainsi jusque dans les intervalles des macrophages qui revêtent la surface de chaque brin de soie. La croissance des travées nerveuses,

dans sa première période, ne semble donc pas être influencée par les sécrétions de ces macrophages.

Mais si l'on s'adresse à une cicatrice plus âgée, de un mois par exemple, on constate que les jeunes neurites voisins de la soie n'ont pas acquis le même volume que ceux des régions plus éloignées ; on constate aussi que les travées névrogliales correspondantes sont restées grêles et pauvres en éléments nerveux (fig. 92, 1). Dans les régions saines de la cicatrice on trouve des faisceaux de régénéra-

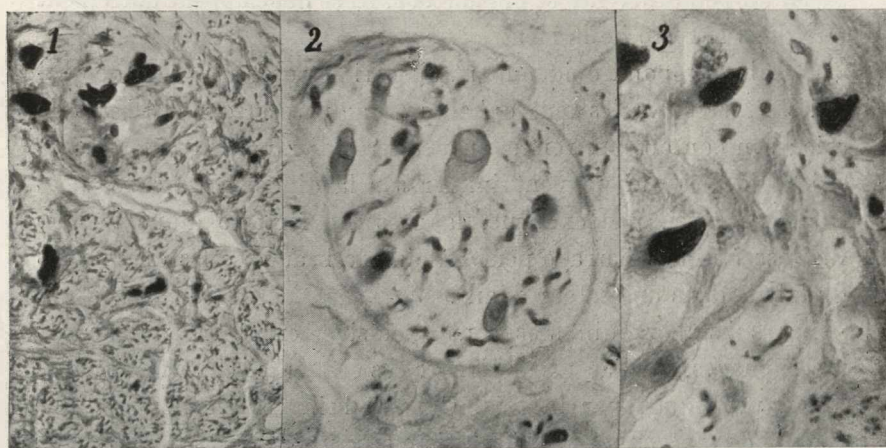


Fig. 92. — Tractus cicatriciel d'un sciatique coupé, au 33^e jour (lapin).

Méthode de Cajal au chloral. 1, 250 diam. ; 2 et 3, 1.000 diam.

1. Brins de soie entourés de macrophages ; disposition des neurites jeunes au voisinage.
2. Un faisceau de régénération (développé aux dépens d'une seule travée névrogliale primitive), pris dans une région éloignée des fils de soie.
3. Faisceaux de régénération au contact des brins de soie.

tion qui mesurent de 40 à 50 μ et contiennent une soixantaine de neurites, dont quelques-uns très gros (fig. 92, 2). Au contraire, au voisinage de la soie, les faisceaux ne mesurent guère plus de 10 μ et ne contiennent qu'un petit nombre de neurites relativement grêles (fig. 92, 3).

Le contraste est encore plus frappant lorsque l'on examine des cicatrices de plus de deux mois, colorées à l'hématoxyline ferrique (fig. 93). Le lobule nerveux formé autour de la soie mesure de 250 à 300 μ de diamètre et tranche sur le reste, à un faible grossissement, par sa pauvreté en fibres à myéline (fig. 93, 1). Les travées névrogliales néoformées sont restées à la première phase de leur déve-

loppement (fig. 93, 3) ; elles sont toutes petites, surtout au contact immédiat de la soie ; certaines ne renferment pas de neurites myélinisés ; d'autres en contiennent un très petit nombre, qui sont restés, pour la plupart, extrêmement grêles et dont la myélinisation n'a pas dépassé le deuxième stade.

Dans le reste de la cicatrice, au contraire, les faisceaux de régénération, issus chacun d'une seule travée névroglie primitive, ont accompli leur évolution normale (fig. 93, 2). Ils sont devenus de



Fig. 93. — Tractus cicatriciel d'un sciatique coupé, au 76^e jour (expérience II de la précédente note, coupe prise vers le milieu du tractus). Liquide J, de Laguesse, hématoxyline au fer, mêmes grossissements que pour la figure 92. Photographies retouchées.

1. Disposition du lobule nerveux pauvre en myéline, autour du fil de soie.

2. Un faisceau de régénération pris dans la partie saine de la cicatrice (agrandissement de la région inférieure gauche de la photographie 1). Ce faisceau est parvenu au début de la phase de désagrégation, avec pénétration commençante du tissu conjonctif destiné à former l'endonèvre du fascicule nerveux adulte. Quelques jeunes fibres à myéline se trouvent déjà complètement isolées et individualisées grâce à la formation, autour de chacune d'elles, d'une gaine de Schwann propre et libérée de toute adhérence au reste du syncytium névroglie.

3. Travées névroglie restées petites et pauvres en neurites au voisinage des macrophages dont on voit les noyaux entre les brins de soie (agrandissement de la région supérieure gauche de la photo. 1).

plus en plus volumineux, se sont remplis de neurites de plus en plus nombreux, de plus en plus gros, et ces neurites se sont myélinisés correctement ; puis les phénomènes de désagrégation ont apparu et les travées primitives, ou fibres composées, ont commencé à se transformer en fascicules adultes de fibres à myéline simples, pourvus d'un endonèvre conjonctif¹.

1. Cf. p. suivante.

Le trouble apporté par le voisinage de la soie, chargée de macrophages, porte donc à la fois sur le développement des travées névrogliques et sur la myélinisation des neurites, l'évolution des éléments de la néoformation nerveuse étant ainsi entravée à partir de ses premières phases.

Or, nous savons qu'il existe un parallélisme chronologique étroit entre la myélinisation des neurites et l'évolution des travées névrogliques qui les contiennent, et nous sommes en droit de supposer que ce parallélisme est conditionné par une corrélation d'ordre chimique. Dans les expériences que je viens de relater, la disposition des territoires et l'analyse des conditions nous amènent, en fin de compte, à penser que le métabolisme de certains lipoides est modifié par les ferments des macrophages ¹.

Ces ferments possèderaient ainsi la propriété de changer l'évolution morphologique des éléments nerveux qu'ils atteignent.

Il s'agit, dans ce cas, d'une action essentiellement pathologique ; mais l'on doit penser à la possibilité d'étendre à la morphogénie normale la notion de l'interaction des éléments à l'aide de ferments.

IX

SUBSTANCE COLLAGÈNE ET NÉVROGLIE DANS LA CICATRISATION DES NERFS ²

L'étude des phénomènes de la cicatrisation montre que le nerf peut être considéré en tant qu'organe, dont la morphologie générale tend à se reconstituer, ou bien en tant que tissu, dont les éléments croissent à partir du point sectionné et subissent une série de métamorphoses avant de parvenir à l'état adulte. Que l'on se place à l'un ou à l'autre de ces deux points de vue, on constate que

1. Lorsque les neurites envahissent le bout inférieur d'un nerf sectionné récemment, ils passent au contact des ovoïdes de myéline entourés de corps granuleux, c'est-à-dire qu'ils sont en rapport immédiat avec des macrophages chargés de myéline digérée. Pourtant, les sécrétions de ces macrophages ne semblent pas entraver la myélinisation des neurites ; cette circonstance pourrait être invoquée contre l'interprétation que je propose. Mais je ferai observer qu'en réalité les conditions sont ici différentes, en raison de la surabondance des matières grasses dans les nerfs en voie de dégénération wallérienne.

2. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 15 avril 1916.

le tissu conjonctif joue un rôle important ; mais dans la première alternative il s'agit surtout de l'épinèvre et du périnèvre, dans la seconde de l'endonèvre.

Je me bornerai, aujourd'hui, à décrire les rapports de la substance collagène avec les travées névrogliales qui contiennent les jeunes axones, ou qui subsistent après la dégénération des fibres nerveuses. Ces rapports débutent dès l'apparition des premiers produits de la régénération ; ils évoluent à mesure que les travées névrogliales primitives se transforment en faisceaux adultes. La part que prend la substance collagène dans cette transformation est importante, et il est certain que le processus de la maturation des nerfs régénérés reproduit exactement celui de l'évolution embryonnaire.

La figure 94 représente la coupe transversale d'une cicatrice de sciatique de lapin au 7^e jour, au-dessous et très près de la surface de section. On voit les grosses travées névrogliales qui sont nées à l'extrémité de la portion métamorphique des fibres sectionnées et qui commencent à envahir la cicatrice ; elles sont bourrées de neurites volumineux, de tailles et de teintes variées ; leurs contours sont irréguliers et elles s'anastomosent entre elles soit par des branches transversales, visibles à la fois dans toute leur étendue, soit par des rameaux obliques, dont on suit le trajet dans la série des coupes. Ces travées sont plongées dans un tissu conjonctif abondant et délicat, riche en fibroblastes, qui contient déjà de minces fibres collagènes, colorables électivement par la fuchsine acide ou par le carmin d'indigo.

Un grand nombre de ces fibrilles, en s'appliquant étroitement contre les travées névrogliales, leur constituent une enveloppe collagène à peu près continue, qui adhère intimement à la membrane de Schwann ; mais aucune d'elles ne pénètre à cette phase dans l'intérieur des faisceaux nerveux.

Dans les cicatrices plus âgées, à partir de 12 jours, on observe une curieuse disposition (fig. 95, *a* et *b* ; fig. 96). Les travées névrogliales, sans se diviser, subissent un cloisonnement qui aboutit à la formation d'un grand nombre de loges contenant chacune les corps protoplasmiques périnucléaires de la gaine de Schwann et, de plus, un axone ; les cloisons dérivent de la membrane de Schwann et elles se colorent, comme elle, par l'hé-

matoxyline au fer après chromage. Or, très tôt après leur appari-



Fig 94. — Section du sciatique chez un lapin, cicatrice de 7 jours; coupe pratiquée à 1 millimètre au-dessous de la surface de section. Grosses travées névrogliques anastomosées entre elles et contenant de volumineux axones diversement teintés. Gaine de fibres collagènes autour de chaque travée, adhérente à la membrane de Schwann qui ne peut en être distinguée et qui ne s'en sépare en aucun point.

Comparer avec la figure 85, page 320, qui représente des coupes de la même série, colorées seulement à l'hématoxyline au fer avec décoloration peu poussée, où l'on voit la membrane de Schwann et où la gaine collagène n'est pas apparente.

Fixation au liquide J. de Laguesse; hématoxyline au fer avec décoloration très poussée; mélange de van Gieson. Les fibres collagènes, rose vif, sont représentées en noir.

Grossissement uniforme de 1.500 diamètres pour les figures 94 à 97.

tion, ces cloisons commencent à être envahies par la substance collagène.

A ce moment, la gaine collagène constitue une membrane qui, dans bien des points, paraît continue ; par places, elle s'épaissit et on distingue alors sa constitution fibrillaire. L'envahissement des cloisons se fait à partir de la périphérie, sous forme de lamelles qui s'arrêtent parfois brusquement avant d'avoir rejoint les lamelles voisines, ou sous forme de fibres isolées ; assez fréquemment

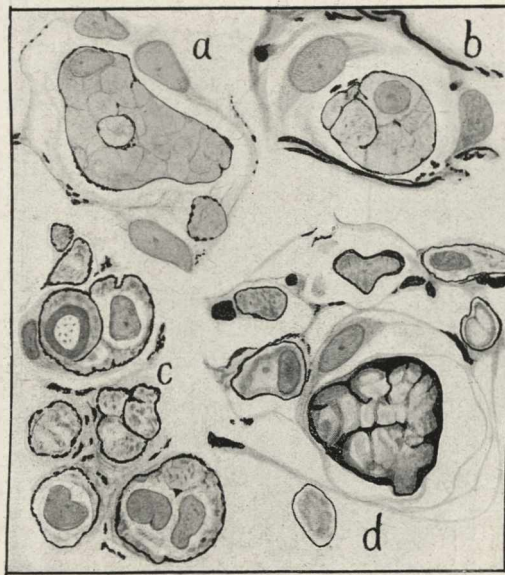


Fig. 95.

a et *b*, cicatrice de 12 jours (lapin); coupe pratiquée à $1^{\text{mm}},2$ au-dessous de la surface de section; formation de cloisons dérivant de la membrane de Schwann et début de l'envahissement de ces cloisons par des lamelles et des fibres collagènes. Coupe colorée seulement par le mélange de van Gieson.

c, Fibres dégénérées du bout inférieur (lapin), 44 jours après la section; gaine collagène et ébauche de cloisonnement dans quelques fibres; une des fibres contient un axone myélinisé néoformé.

d, Gliome à l'extrémité du bout inférieur d'un sciatique dont le bout supérieur a été arraché 62 jours auparavant (lapin 114, exp. 11, p. 344); gaine collagène continue et cloisonnement incomplet.

une logette centrale se trouve encerclée la première, et sur certaines coupes, ce cercle paraît dépourvu de connexions avec la substance collagène périphérique. De cette disposition, on pourrait conclure, à tort, que la névrogliie périphérique fait de la substance collagène.

En réalité, les lamelles et les fibrilles collagènes de la gaine et des cloisons des travées névrogliques sont toujours en continuité par quelque point avec l'ensemble des formations collagènes du tissu interstitiel. A la surface des travées, il existe des fibroblastes en

forme de croissant ; en dehors de ces fibroblastes, se développent les fibres collagènes qui formeront la gaine lamelleuse ; en dedans, celles qui envahissent les cloisons névrogliales et qui, plus tard, formeront l'endonèvre. Lorsque les faisceaux nerveux sont parvenus à l'âge adulte, ces deux systèmes de fibres paraissent complètement distincts ; mais au début, on trouve toujours des communications si l'on se donne la peine de parcourir la série des coupes.

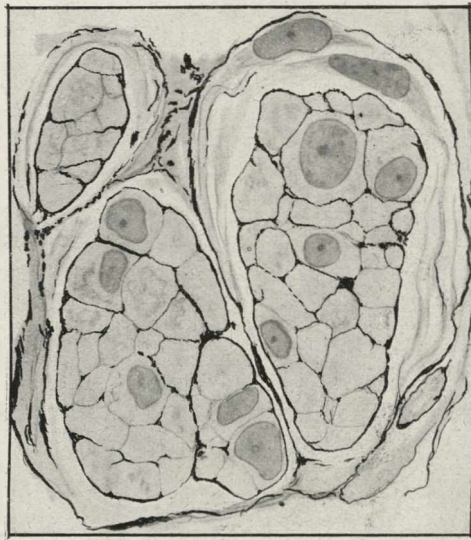


Fig. 96. — Cicatrice de 43 jours (chien) ; coupe pratiquée à 8 millimètres au-dessous de la surface de section. Traverses névrogliales de régénération contenant uniquement des axones amyéliniques (les gaines de myéline s'arrêtent à 1 millimètre au-dessus de la coupe dessinée) ; cloisons presque complètement envahies par la substance collagène. Van Gieson seulement.

Il y a donc envahissement d'un exoplasme (membrane de Schwann et cloisons qui en dépendent) par une formation exoplasmatique d'origine différente (fibres collagènes)¹ ; ce processus est très intéressant au point de vue théorique, mais on ne saurait en tirer un argument pour remettre en cause la nature conjonctive de la gaine de Schwann.

L'envahissement des cloisons se poursuit pendant fort longtemps

1. Peu de temps après, la suite des recherches m'a permis d'interpréter les faits décrits ici d'une façon plus exacte et plus complète (Cf. p. 392).

et se complète, sans qu'il se manifeste la plus petite tendance à la dissociation des travées névrogliques. Puis, à un moment donné, lorsque la myéline apparaît, la substance qui maintenait les fibrilles collagènes accolées entre elles semble se dissoudre, car d'un seul coup ces fibrilles et les fibres nerveuses se trouvent mises en liberté : la travée névroglique, organe embryonnaire, s'est transformée en un fascicule nerveux adulte ; ce fascicule est pourvu d'un système de fibres collagènes longitudinales, dans lequel les fibroblastes pénétreront *secondairement et tardivement*.

La figure 97 représente un jeune fascicule dans une cicatrice de

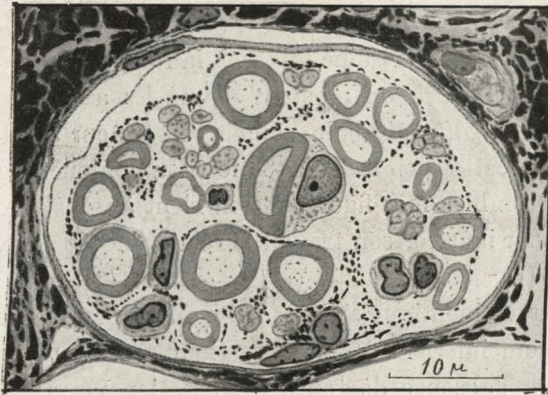


Fig. 97. — Cicatrice de 169 jours (chien) ; coupe pratiquée à 10 millimètres au-dessous de la surface de section. Faisceau nerveux adulte résultant de la désagrégation d'une travée névroglique primitive. Fibres collagènes et fibres nerveuses à myéline ; travées névrogliques résiduelles vides ou pourvues d'axones amyéliniques dont 6 sont coupées au niveau d'un noyau. Pas de fibroblastes dans l'intérieur du fascicule. Hématoxyline au fer, van Gieson.

sciaticque de chien au 6^e mois. La comparaison avec la figure 96, dessinée d'après une cicatrice de 6 semaines, fait bien comprendre la raison du mode d'agencement très particulier des fibres collagènes : les unes proviennent de la gaine collagène périphérique et les autres des cloisons intérieures. Les fibres nerveuses à myéline sont libres et simples, c'est-à-dire pourvues chacune d'une gaine de Schwann propre, élaborée aux dépens du protoplasma inclus dans la logette où l'axone s'est trouvé enfermé ; il reste, en outre, de petites travées névrogliques qui sont vides d'axones ou ne contiennent que des axones amyéliniques (fibres composées) ; six d'entre

elles se trouvent coupées au niveau d'un de leurs noyaux dans le fascicule dessiné.

Il s'est formé, autour du fascicule, une petite gaine lamelleuse dans laquelle est inclus un fibroblaste. Un autre fibroblaste est appliqué sur le fascicule, mais aucun n'a encore pénétré dans son intérieur. A ce propos, on peut remarquer que les fibroblastes sont relativement peu abondants dans les fascicules nerveux normaux, malgré le développement assez considérable de l'endonèvre collagène.

Dans la même préparation, il existe plusieurs fascicules en rapport direct avec un capillaire, qui s'est introduit sous leur gaine lamelleuse.

Je dois ajouter que la gaine mixte, à la fois névroglie et collagène, qui enveloppe à un moment donné les axones, correspond exactement à la *gaine vitrée* de Vanlair. Cet auteur avait déjà noté la parenté de cette membrane avec le tissu conjonctif. On remarquera aussi combien mes figures ressemblent à celles que Gurwitsch a données pour illustrer son travail sur la gaine de Schwann. (Cf. fig. 9, p. 197).

Un processus identique s'observe dans les fibres nerveuses dégénérées du bout inférieur des nerfs sectionnés et dans les gliomes qui poussent, en l'absence de toute régénération nerveuse, à l'extrémité de ce bout inférieur.

La figure 95, *c* montre ce qui se passe dans les fibres nerveuses dégénérées au 44^e jour. Les gaines de Schwann persistantes s'enveloppent d'une membrane collagène adhérente, plus ou moins nettement fibrillaire; de plus certaines, même parmi celles qui n'ont pas reçu de neurites, tendent à se cloisonner, et la substance collagène envahit les cloisons formées; parfois, l'envahissement se réduit à une seule fibre collagène qui chemine au centre du protoplasma contenu dans la gaine de Schwann.

Dans les gliomes, certaines grosses travées difformes présentent des cloisons incomplètement envahies par des lamelles collagènes partant d'une gaine irrégulièrement épaissie (fig. 95, *d*). Les petites travées simples, qui courent parallèlement entre elles et forment des nattes entre-croisées dans toutes les directions, possèdent aussi une gaine collagène continue, mince ou épaissie par places.

X

LES MOYENS DE RÉUNION DU NERF SECTIONNÉ ; TRACTUS FIBREUX,
BOURGEONS NERVEUX ¹.

I. *Tractus fibreux*. — Les nerfs sont situés dans un tissu conjonctif lâche dont les fibres sont toutes longitudinales. En prenant pour exemple le lapin, dont le système conjonctif est particulièrement simple, et en pratiquant des coupes transversales sur l'ensemble des parties molles de la région postérieure de la cuisse, on voit que le sciatique siège dans une loge aponévrotique relativement large. L'espace, laissé libre entre le nerf et les plans fibreux, est rempli par de la graisse et des fibres collagènes longitudinales, très délicates. Le système des fibres collagènes longitudinales se condense au contact du nerf pour former l'épinèvre, qui double la gaine lamelleuse.

A l'état normal, le nerf est toujours tendu, même dans la position de relâchement extrême ; aussi les bouts s'écartent-ils d'environ 1 centimètre après la section. Dans les mouvements de flexion et d'extension, la tension varie naturellement. Le nerf et le tissu conjonctif qui l'entoure sont donc soumis à des tractions continues et c'est dans cette circonstance qu'il faut chercher la raison de l'orientation longitudinale des fibres du tissu conjonctif.

Au cours des phénomènes de cicatrisation aseptique, qui suivent la section du nerf avec écartement de ses bouts, ce tissu conjonctif lâche subit une condensation, sur les détails de laquelle je me propose de revenir ultérieurement. Pour l'instant, je me placerai à un point de vue restreint et j'étudierai seulement les particularités qui ont trait au rôle joué par ce tissu dans l'édification d'un pont entre les bouts écartés du nerf sectionné.

Il se fait : 1° une multiplication des fibroblastes, qui prennent des dimensions considérables et dont les noyaux se divisent par caryocinèse ; 2° une multiplication et un épaississement des fibres collagènes. Au début, l'orientation des fibres est troublée ; mais toujours, au bout de très peu de temps, on aperçoit, dans les coupes

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 3 juin 1916.

transversales, un semis de points qui représentent la section de fibres longitudinales ; ces fibres prennent rapidement le dessus et se

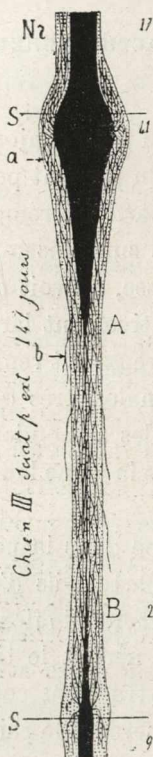


Fig. 98. — Reconstruction graphique de la cicatrice d'un sciatique poplitée externe de chien, réséqué sur l'étendue de 4 centimètres, au bout de 147 jours. Nervef et bourgeons nerveux en noir ; tissu fibreux pointillé.

Dimensions longitudinales $\times 2$; dimensions transversales du parenchyme nerveux proportionnelles aux surfaces de coupes, obtenues par pesée des calques ; dimensions transversales des parties fibreuses $\times 10$. S S, niveaux des sections. A B, tractus fibreux intermédiaire. Nc, névrome récurrent.

groupent en petits trousseaux plus ou moins nettement délimités, de formes variées, très riches en fibroblastes. Bientôt ces petits trousseaux, qui prennent attache sur le périnèvre épaissi des bouts écartés du nerf sectionné, forment un système cohérent et relient les deux bouts entre eux. Tout cet appareil ligamenteux naît en partie sur place, mais il se renforce de tractus émanant des gaines nerveuses, et aussi des plans fibreux voisins, ce qui explique les adhérences.

Une expérience simple permet de comprendre la raison pour laquelle ce tractus fibreux intermédiaire se forme et pourquoi il s'attache forcément aux deux bouts du nerf. Sur un lapin, dont le sciatique a été sectionné trois ou quatre jours auparavant, on découvre le nerf, en coupant les légères adhérences contractées par les bouts avec la face profonde des muscles postéro-externes. Entre les bouts écartés et légèrement renflés, dont les contours sont un peu estompés, on n'aperçoit pas autre chose que le tissu conjonctif transparent dont tout le reste de la loge aponévrotique du nerf est rempli ; il semble ne s'être rien passé à ce niveau. Mais il suffit d'exercer une légère traction sur la portion inférieure du nerf pour voir le mouvement se transmettre intégralement au bout supérieur, pendant que le tissu interposé se tend. Le même phénomène se produit si l'on étend la jambe sur la cuisse, ce qui attire par en bas le bout inférieur du nerf. Ces tiraillements du tissu conjonctif interposé aux deux bouts du nerf, qui se reproduisent à chaque mouvement de l'animal, provoquent

tout naturellement l'apparition des trousseaux fibreux, en dirigeant l'orientation et en assurent le développement progressif, ainsi que l'adhérence aux bouts du nerf sectionné, à moins de perturbations causées par des délabrements traumatiques excessifs ou par des lésions inflammatoires surajoutées.

Au bout de plusieurs mois, le résultat est celui représenté par les figures 98 et 99. Le sciatique poplité externe gauche est réséqué, chez un chien (III), sur une longueur de 4 centimètres; la plaie est simplement refermée par suture de la peau. Au bout de cent quarante-

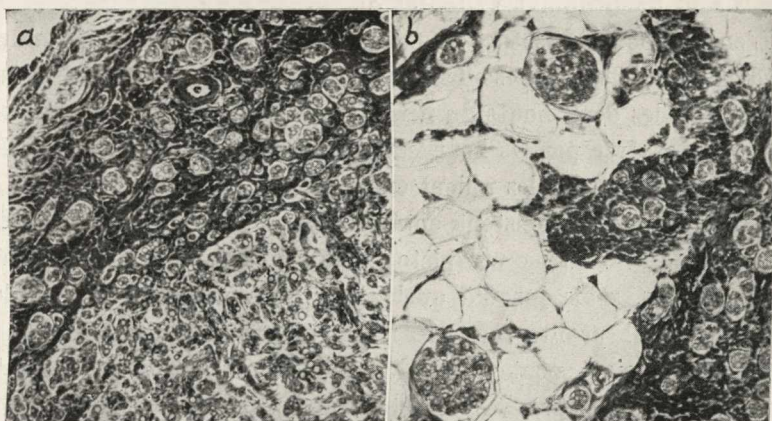


Fig. 99. — *a*, Portion du bourgeon nerveux supérieur avec l'enveloppe fibreuse et les fascicules épars qu'elle contient (au niveau du point *a* de la figure précédente). *b*, portion du tractus fibreux intermédiaire, avec les fascicules nerveux qu'il contient; quelques fascicules se sont échappés dans la graisse (point *b*, de la fig. 98), 55 diamètres.

sept jours la continuité du nerf est rétablie par un mince tractus blanchâtre; le tissu conjonctif a repris partout sa souplesse normale: il n'existe plus aucune adhérence du nerf reconstitué aux parties voisines. Les muscles antéro-externes de la jambe gauche sont normaux comme volume et comme couleur, tandis qu'à droite, où le sciatique avait été arraché, les mêmes muscles sont complètement atrophiés. La cicatrice nerveuse avait donc donné de bons résultats au point de vue fonctionnel.

La reconstruction longitudinale de la pièce (fig. 98) montre la disposition du névrome supérieur, renflé à son origine et terminé en pointe effilée; le bout inférieur, beaucoup plus grêle, présente une

disposition analogue ; dans le trajet intermédiaire AB, il n'y a plus de parenchyme nerveux, c'est-à-dire que les fascicules nerveux, résultant de l'évolution des travées névrogliales primitives, ne forment plus une masse cohérente, mais sont dispersés dans l'épaisseur d'un tractus fibreux (fig. 99, *b*).

Le tractus intermédiaire, dont toutes les fibres sont longitudinales, comme celles d'un tendon, se continue en haut et en bas avec l'enveloppe fibreuse des bourgeons nerveux. Cette enveloppe est épaisse ; elle est infiltrée de fascicules nerveux épars et toutes ses fibres sont longitudinales (fig. 99, *a*).

L'enveloppe fibreuse des bourgeons nerveux et le tractus intermédiaire sont donc une seule et même formation, qui réunit mécaniquement les deux bouts du nerf, tandis que la réunion physiologique est assurée par les bourgeons nerveux et les fascicules isolés qui les prolongent et les relient entre eux ¹.

Quelles relations existent entre l'appareil fibreux et l'appareil nerveux de la cicatrice complète ? Leurs tâches sont évidemment convergentes, mais jusqu'à quel point sont-ils solidaires l'un de l'autre ? Quel profit peuvent-ils tirer de leur juxtaposition, ou quel inconvénient peut en résulter ? Ces questions m'amènent à envisager de plus près les caractéristiques des bourgeons nerveux

II. *Bourgeons nerveux.* — J'ai déjà montré comment ils sont

1. Au risque de sortir un peu du cadre de cette note, je ferai remarquer que l'enveloppe des bourgeons nerveux, qui tient la place d'une gaine lamelleuse autour du nerf néoformé, ne possède nullement la structure de cette membrane ; elle ne l'acquerra jamais. Par contre, chacun des fascicules nerveux composant ce nerf néoformé est entouré d'une gaine lamelleuse typique, rudimentaire dans le parenchyme des bourgeons où les fascicules sont tassés les uns contre les autres, très développée au contraire autour des fascicules isolés qui cheminent dans le tissu fibreux (voir la figure 97 de ma note précédente, p. 355). Pour comprendre ces faits, il faut se reporter au développement normal du nerf et aux homologues qui existent, ainsi que je l'ai déjà indiqué, entre le fascicule de régénération et les faisceaux du nerf adulte ; chacune de ces formations dérive d'un même élément embryonnaire, la travée névrogliale primitive, où les neurites sont contenus en grand nombre et habitent en commun. La seule différence entre le nerf normal et le nerf régénéré consiste en ce que le premier est formé d'un très petit nombre de travées névrogliales (2 pour le sciatique du lapin et du chien), qui se transforment ultérieurement chacune en un faisceau très volumineux (nerfs sciatiques poplités externe et interne), tandis que le nerf régénéré est constitué par un nombre énorme de travées, lesquelles se transforment chacune en un fascicule adulte très petit ; chacun de ces fascicules est l'homologue d'une branche du sciatique, et possède, comme elle, *primitivement*, une gaine lamelleuse. Mais une gaine lamelleuse commune ne peut pas se former *secondairement* autour d'une collection de fascicules.

constitués par des travées névrogliales disposées en un réseau étiré dans le sens de la longueur ; comment le bourgeon supérieur, beaucoup plus vigoureux, est composé d'emblée par des travées complètes, c'est-à-dire pourvues de neurites, et comment l'inférieur, d'abord gliome pur, se neurotise ultérieurement pour prendre exactement la structure du supérieur. Considérons la forme générale de ces bourgeons ; elle prouve que la croissance des fibres nouvelles, tumultueuse au début, lorsqu'elle vient d'être déclanchée par le traumatisme, se ralentit et s'appauvrit très vite pour se réduire à une maigre végétation ou même pour cesser complètement ¹. De là vient cette forme caractéristique de toutes les cicatrices nerveuses dans les plaies abandonnées à elles-mêmes, où le nerf nouveau, pour peu que l'écartement des bouts soit grand, présente un amincissement qui est certainement préjudiciable à la fonction.

Notons au passage que cette circonstance différencie très nettement les deux processus, entièrement distincts, qui se succèdent au cours de la cicatrisation des nerfs : dans un premier temps il se crée un nerf nouveau, bâti par la névroglie, habité par les neurites ; dans un deuxième temps, les neurites envahissent le bout inférieur dégénéré et repeuplent, sans pouvoir les augmenter, des territoires névrogliaux anciens, déshabités mais restés en place. Or, tandis que la formation du nerf nouveau est soumise au rythme indiqué plus haut et peut aboutir à la formation d'un nerf plus large ou plus étroit que le nerf primitif, l'invasion du nerf ancien se poursuit indéfiniment et régulièrement ; elle n'est limitée, en long et en large, que par l'étendue des territoires à repeupler.

Il serait extrêmement intéressant, et peut-être utile, de connaître entièrement la cause du rythme qui préside à l'évolution des bourgeons nerveux. On peut se demander d'abord si ce n'est pas l'enveloppe fibreuse qui, évoluant plus vite que le parenchyme nerveux, étouffe le bourgeon à un moment donné. Je ne le pense pas, pour deux raisons : la première est que l'enveloppe fibreuse est formée de fibres *longitudinales* et par conséquent n'est pas disposée

1. Il n'est question ici que de l'évolution « normale » d'une cicatrice simple. Dans la pratique, il peut, sous l'influence de facteurs complexes, se produire des déviations telles que celles signalées pages 341 sqq., qui modifient complètement le cours de la régénération.

pour étrangler efficacement le bourgeon. La seconde est tirée d'une expérience dont la figure 100 montre les résultats.

Chez un chien (IX), le sciatique droit est réséqué sur une petite étendue et la perte de substance est comblée par la greffe d'une colonnette musculaire longue de 2 centimètres. Le sciatique gauche est coupé et réuni par une suture serrée, pratiquée à l'aide de deux fils latéraux. Au bout de quatre-vingt-trois jours, le chien meurt et les pièces donnent les reconstructions graphiques ci-contre. A droite, la silhouette du tractus nerveux est semblable à celle de l'observation précédente, sauf que la brièveté de l'intervalle a permis aux deux bourgeons de se rencontrer. La colonnette musculaire a été envahie dans toute son épaisseur en haut, où toute fibre striée a disparu ; mais bientôt le tractus nerveux aminci s'est placé au centre du muscle, tandis que les fibres musculaires persistaient, bien qu'atrophiquées, dans la zone périphérique. Connaissant la facilité avec laquelle des jeunes fibres nerveuses envahissent les muscles, en se substituant aux faisceaux musculaires, j'avais pensé que la cicatrice pourrait se trouver améliorée par la greffe musculaire. Il n'en a rien été, la cicatrice a conservé sa forme habituelle, qui semble bien être inhérente à des conditions intrinsèques des bourgeons nerveux.

Les bourgeons nerveux ne sont donc pas étouffés mécaniquement par leur enveloppe fibreuse, dans les cicatrices aseptiques tout au moins. Ceci ne signifie pas que le contact du tissu fibreux ne soit pas nuisible aux fascicules de régénération ; on observe, au contraire, un contraste manifeste entre le développement des fascicules réunis en parenchyme à l'intérieur des bourgeons et celui des fascicules épars dans le tissu fibreux. Ici nous touchons probablement à un mécanisme régulateur fort intéressant : les faisceaux qui s'écartent du gros de la cicatrice en traversant le tissu fibreux et qui, de plus, s'étant égarés, ne peuvent redevenir fonctionnels, semblent être destinés à disparaître. Mais il faut chercher ailleurs la cause de la forme générale des bourgeons.

Que la croissance des bourgeons ait pour point de départ l'excitation due au traumatisme, rien n'est plus certain ; que l'effet de cette excitation s'atténue avec le temps, il est parfaitement permis de le supposer. Mais, pour expliquer la décroissance rapide des

bourgeons, il est un autre facteur, dont il faut tenir compte, d'autant plus que ce facteur doit guider la pratique chirurgicale, ainsi qu'on va le voir.

Comme tous les tissus, le nerf gonfle dans les jours qui suivent un traumatisme ; *il gonfle beaucoup* ; ce gonflement est causé par l'infiltration d'un liquide coagulable (*coagulating lymph* de J. Hunter), qui dissocie tous les éléments. Il en résulte la formation d'un *fungus* du parenchyme avec refoulement et rétraction de la gaine lamelleuse ; c'est ce *fungus*, et la portion sus-jacente infiltrée du parenchyme nerveux, qui constituent la zone dite métamorphique, d'où partent les fibres régénérées. Or, cette infiltration par du *plasma* est favorable à la croissance des éléments. Harrison a découvert que les cylindraxes poussent très bien dans le plasma coagulé, au contact de la fibrine, et c'est de là qu'est partie la « culture des tissus ». Dans ce plasma, les jeunes fibres nerveuses des cicatrices prospèrent ; et elles se ramifient abondamment, d'où l'élargissement du bourgeon à sa base. Mais bientôt les conditions nutritives changent, parce que le coagulum plasmatique se modifie — nous verrons plus tard comment — et la richesse du début se transforme en une pénurie, que traduit l'atrophie du bourgeon. Je ne puis insister ici sur toutes les expériences qui m'ont amené à cette conception et je me bornerai, pour l'instant, à la courte énonciation qui précède.

Le pont fibreux, tendu entre les deux bouts écartés du nerf divisé, s'il gêne un peu le tissu nerveux, n'est donc pas responsable de l'amincissement fâcheux du tractus nerveux ; édifié, en grande partie, par des facteurs purement mécaniques, il présente en réalité

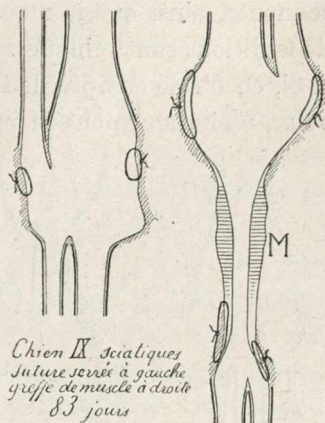


Fig. 100. — Reconstructions de cicatrices de sciatiques provenant d'un chien (83 jours). A gauche, suture serrée, à droite, greffe d'une colonnette musculaire entre les bouts écartés. M. tissu musculaire persistant. Dimensions longitudinales $\times 2$; dimensions transversales proportionnelles aux surfaces de coupes.

Dans ces schémas et les suivants, construits sur des données numériques précises, la gaine lamelleuse est figurée par un trait épais.

une utilité de premier ordre en guidant les travées nerveuses. Sans qu'il soit besoin d'invoquer un tactisme spécial, on conçoit que ces travées cheminent facilement dans les interstices longitudinaux qui séparent les faisceaux conjonctifs et parviennent ainsi à destination ; elles s'échappent parfois pour courir dans la graisse environnante, ainsi que le montre la figure 99, *b*, mais en réalité les déperditions sont minimales.

Si, en fin de compte, le tissu fibreux est utile aux éléments nerveux, réciproquement la présence de ces derniers exagère la production des faisceaux colla-

gènes ; ce phénomène, que l'on constate facilement dans le névrome récurrent de Vanlair, qui est constant (fig. 98, *N, r*), rappelle tout à fait ce qui se passe dans le squirrhe.

Il existe, comme on le voit, un enchevêtrement de phénomènes coordonnés qui atteindrait une complexité inextricable pour nous, si nous pouvions aller au fond des choses.

Je passe maintenant à un autre ordre d'idées. Dans certaines circonstances nous voudrions voir l'activité créatrice des bourgeons persister

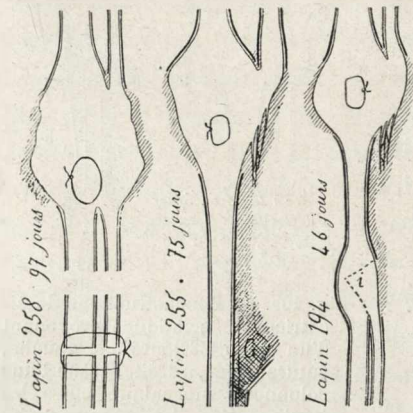


Fig. 101. — Lapin 258, suture serrée ; en bas, schéma du placement du fil au moment de l'opération. Lapin 255, suture serrée du sciatique poplité interne comprenant le bout supérieur du sciatique poplité externe, le bout inférieur de ce dernier étant résequé. G, gliome. Lapin 194, même opération, avec incision du sciatique poplité interne au point *i* ; la ligne pointillée marque l'écartement produit par l'incision au moment de l'opération.

plus longtemps ; mais souvent nous souhaiterions de pouvoir l'arrêter à volonté. Nous savons que les travées névrogliales se soudent l'une à l'autre quand elles se rencontrent de front ou sous un certain angle, — la formation des plexus chez l'embryon n'a pas d'autre cause. Or, on pourrait supposer que, lorsque les deux bourgeons se heurtent l'un à l'autre dans une suture nerveuse étroite, pratiquée après rapprochement des deux bouts, la soudure des travées opposées va satisfaire une tendance hypothétique à la

restauration de l'organe et provoquer l'arrêt de la croissance, désormais inutile, des bourgeons nerveux. Cette supposition téléologique ne se vérifie pas ; la croissance persiste et les deux bourgeons s'écrasent l'un contre l'autre (fig. 100 et 101) en formant un large névrome commun.

Heureusement les sutures lâchent. Si l'on a placé deux points latéraux sur la gaine lamelleuse, on retrouve ses fils sur les côtés du névrome, éloignés des limites de la gaine, restées parfaitement visibles (fig. 100) ; si l'on a simplement passé un fil au travers des deux bouts du nerf, la disposition observée est encore plus démonstrative : l'anse a perdu toutes connexions avec les gaines et se retrouve en plein névrome, au milieu de la cicatrice.

Mais il serait peut-être bon de prévoir ce gonflement lors de l'opération et de faire la suture en conséquence, ainsi que j'en ai déjà donné le conseil dans une note antérieure. Quelle distance conviendrait-il de laisser entre les deux bouts, je ne saurais le dire exactement en l'absence de séries d'expériences suffisamment nombreuses. Ce qui est certain, c'est qu'il ne faudrait laisser dans l'intervalle ni lambeau conjonctif, ni caillot cruorique. Théoriquement tout serait pour le mieux si l'on déposait entre les bouts des nerfs quelques gouttes de plasma coagulable.

En terminant, je désire encore faire remarquer quelques conséquences de l'attraction que les travées de régénération exercent à l'égard les unes des autres et de la facilité avec laquelle elles se soudent entre elles. Lorsque deux nerfs voisins sont lésés au même niveau, il est impossible de les empêcher de faire une cicatrice commune, et cette cicatrice, dans certaines circonstances, peut amener la *captation* d'un bourgeon nerveux aux détriments du nerf auquel ce bourgeon aurait dû être légitimement destiné. La figure 101 (lapin 255) montre un cas de ce genre ; les deux sciatiques ont été sectionnés au même niveau ; les deux bouts supérieurs ont été suturés au seul sciatique poplité interne, tandis que le sciatique poplité externe était réséqué sur une certaine étendue. Le résultat a été que tout le sciatique poplité externe a été capté par le bout inférieur du sciatique poplité interne, sans d'ailleurs aucun profit pour ce dernier, qui n'a pas augmenté de volume, car, suivant ce qui

a été dit plus haut, un nerf régénéré n'accepte pas plus de fibres qu'il n'en peut contenir. Le bout inférieur du sciatique poplité externe, terminé par un volumineux gliome, n'a reçu qu'un nombre infime de neurites. Chez le lapin 194, les choses se sont passées de même, mais une incision pratiquée sur le sciatique poplité interne, au niveau de la section inférieure du sciatique poplité externe, a permis à celui-ci de récupérer des neurites. Néanmoins les conditions restent défavorables, parce que la portion de sciatique poplité interne intermédiaire entre les deux cicatrices, qui est devenue commune aux deux nerfs régénérés, constituera toujours un point rétréci à l'égard de chacun d'eux.

XI

LES SUBSTANCES CONJONCTIVES SONT DES COAGULUMS ALBUMINOÏDES DU MILIEU INTÉRIEUR¹

La substance fondamentale du tissu conjonctif, les réseaux fibrillaires, les fibres collagènes et élastiques, les membranes basales et cellulaires, sont des formations très embarrassantes pour les cytologistes parce qu'elles paraissent douées de vie et que pourtant elles échappent à la théorie cellulaire, quels que soient les efforts faits pour les y ramener.

Deux théories sont actuellement en présence : l'une fait dériver ces substances de portions transformées du protoplasma, c'est la théorie de l'exoplasma, qui mène à la « Gesamtzelle » de Studnicka. L'autre considère ces substances comme des sécrétions cellulaires et les fibres collagènes, en particulier, comme les aboutissants d'une évolution mitochondriale.

L'étude des cicatrices nerveuses m'a amené à une conception entièrement différente. *La substance fondamentale est un coagulum des albumines contenues dans le milieu intérieur.* Elle n'est pas plus vivante que le corail des polypiers ; *les phénomènes physico-chimiques qui s'y passent résultent de l'activité des protoplasmas vivants qui l'habitent ; ce sont eux qui l'ont précipitée et qui l'ont modifiée progressivement par leurs ferments ou, d'une façon plus générale,*

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 21 octobre 1916.

par leurs sécrétions ; ils peuvent aussi la redissoudre lorsque les circonstances changent. En particulier, les fibres collagènes et élastiques naissent consécutivement dans son sein et aux dépens de sa propre matière ; c'est là un fait qui a été déjà parfaitement mis en évidence, surtout par Laguesse. Pour désigner ce processus de coagulation, si différent de la formation des produits de sécrétion par les plastes, la dénomination de *métamorphisme*, empruntée à la lithologie, convient, je crois, parfaitement.

En fin de compte cette substance provient bien, pour une part, de phénomènes sécrétoires ; mais *les cellules au contact immédiat desquelles elle se forme ne produisent, au moins dans les cas dont je m'occupe en ce moment, que les agents de coagulation et de transformation. La matière est fournie directement par les humeurs de l'organisme : le problème de son origine est le même que celui de la formation du plasma sanguin.*

Plusieurs faits embryologiques trouvent dans cette théorie une interprétation très simple, par exemple la formation de structures conjonctives sans l'intervention des cellules mésodermiques, qui n'entrent dans l'édifice qu'après son achèvement (gaine de la corde des Poissons, évolution de la membrane basale de la peau du Têtard, formation de l'endonèvre). Mais ni l'histologie normale ni l'embryologie ne peuvent fournir d'arguments directs en sa faveur. Il faut s'adresser aux cicatrices, et celles des nerfs sont particulièrement instructives parce que, sous l'influence des sécrétions des neurites et des travées névrogliques en voie de croissance, il s'y fait une production très active de tissu fibreux dans toute la zone de diffusion des produits sécrétés.

Le point essentiel est que, dans ces cicatrices, la substance fondamentale résulte de la transformation sur place d'un exsudat fibreux préalablement épanché (*coagulating lymph* de Hunter), puis envahi par les cellules conjonctives. Ultérieurement, il apparaît dans cette substance fondamentale des fibrilles collagènes et élastiques, qui se forment et croissent comme des cristaux. Tout ce processus peut être constaté avec une grande netteté.

Laisant de côté pour l'instant le mécanisme de l'épanchement de la lymphe, d'où résulte le caillot fibrineux, je décrirai brièvement les phénomènes de transformation.

Dans une cicatrice nerveuse de trois jours, chez le lapin, la fibrine existe sous la forme de caillots cruoriques et de réseaux privés d'hématies ; ces derniers sont indépendants de l'hémorragie post-opératoire ; les espaces qu'ils occupent s'agrandissent pendant plusieurs jours. Les cellules conjonctives les envahissent, mais ce sont là des faits connus, sur lesquels je n'ai pas à insister.

Si l'on s'adresse à une cicatrice de six jours, on observe très facilement la transformation en substance fondamentale des réseaux fibrineux, envahis par les cellules conjonctives. La prolifération des cellules conjonctives est déjà avancée, et ces cellules manifestent une grande activité sécrétoire ; leur volume est considérable, leur chondriome très développé, leur protoplasma encombré de grains de sécrétion. En certains endroits ces cellules sont très abondantes, et ne laissent entre elles que de minces espaces remplis de substance fondamentale et de fibres collagènes ; ailleurs, la substance fondamentale est extrêmement développée et ne contient qu'un petit nombre de cellules conjonctives très éloignées les unes des autres : ce sont les points qu'il faut choisir pour l'étude (fig. 102).

Dans ces régions la substance fondamentale apparaît comme un feutrage très fin de fibrilles, visibles dans les préparations colorées au picro-noir naphthol, beaucoup moins nettes dans les préparations colorées au mélange de v. Gieson, où elles sont rose très pâle ; c'est la tramule de Renaut.

Les éléments cellulaires sont englobés dans ce réticulum ; pour l'instant je ne m'occuperai que des cellules conjonctives ou fibroblastes. Ces cellules possèdent une membrane d'enveloppe, qui a déjà été signalée par v. Fieandt : c'est une sorte de capsule, parfaitement visible dans les coupes colorées à l'hématoxyline au fer, qui, par sa face externe, fait corps avec le réticulum de la substance fondamentale et, par sa face interne, est en rapport avec le protoplasma, mais ne lui adhère pas, de sorte que la rétraction artificielle de ce dernier amène souvent la formation d'une lacune entre la membrane et le corps cellulaire.

Il est donc évident que cette membrane cellulaire n'est qu'une condensation de la substance fondamentale. Ce point est important ; si l'on prend à tort cette membrane pour ce que, dans la terminologie actuelle, on appelle un exoplasma, on est forcément

entraîné à considérer comme une dépendance du protoplasma la totalité de la substance fondamentale, car on ne saurait établir de limite tranchée entre cette substance et la membrane.

Rien ne serait moins exact, car la preuve directe de la transformation sur place du réseau fibrineux primitif en substance fondamentale est facile à donner et par là même la véritable signification de cette substance se trouve dévoilée.

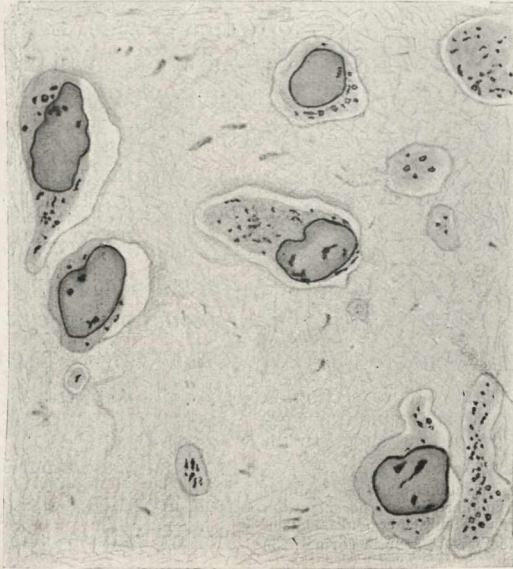


Fig. 102. — Cicatrice de 7 jours (section de sciatique chez le lapin), coupe perpendiculaire à la direction générale des éléments. Fibroblastes coupés en travers, avec leur membrane, leurs mitochondries et leurs grains de sécrétion. Substance fondamentale abondante, d'aspect fibrillaire, dans laquelle apparaissent quelques fascicules collagènes, à distance des cellules.

Laguesse J, hématoxyline au fer, van Gieson ; 1.500 diam., dessin à la chambre claire.

En effet, dans de nombreux points des cicatrices de six jours, et même beaucoup plus âgées, le réseau fibrineux est conservé avec ses caractères morphologiques spéciaux et son aptitude à se colorer tant par la méthode de Weigert que par l'hématoxyline au fer. Les cellules conjonctives y sont installées, comme je l'ai indiqué plus haut, et la fibrine tient lieu de substance fondamentale. La périphérie de ces taches de fibrine est floue (fig. 103) parce qu'il y a une transformation graduelle du réticulum fibrineux en réticulum de la substance fondamentale. Progressivement la morphologie du réti-

culum change ; les fibrilles s'arrangent autrement ; elles perdent graduellement leur aptitude à se colorer par la méthode de Weigert et par l'hématoxyline au fer et, parallèlement, elles acquièrent de plus en plus la faculté de se teindre en rose pâle par la méthode de v. Gieson, en bleu pâle par le picro-noir naphthol de Curtis, tandis que la fibrine se colore en gris jaunâtre. Puis les fibrilles collagènes

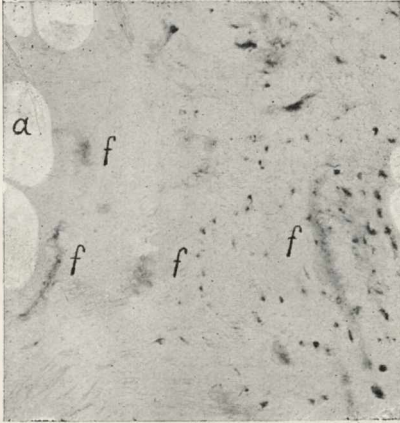


Fig. 103. — Cicatrice de 6 jours (section de sciatique chez le lapin), coupe transversale au voisinage du bout supérieur du nerf.

Tissu conjonctif de nouvelle formation ; *a*, cellules adipeuses ; *f*, *f*, taches de fibrine à contours flous, en voie de transformation en substance fondamentale.

Alcool, méthode de Weigert pour la fibrine ; 250 diam. ; photographie.

apparaissent, par une nouvelle transformation de la substance albuminoïde. Les images obtenues sont aussi nettes que possible ; il est certain que l'évolution se fait par la *transformation sur place de la matière et non pas par la substitution d'une matière à une autre ; la continuité dans le temps et dans l'espace n'est interrompue par aucun phénomène de phagocytose ou de dissolution* (Cf. Pl. I, fig. 1 et 2, p. 26).

De plus, il existe en certains points de la cicatrice, mélangées aux fibrilles collagènes, des fibrilles isolées qui affectent la même forme, mais qui se co-

lorent en bleu par la méthode de Weigert pour la fibrine et en noir par l'hématoxyline au fer. Dans les coupes colorées à l'hématoxyline au fer et au mélange de v. Gieson, ces mêmes fibrilles se distinguent très nettement par leur couleur noire des fibrilles collagènes rouge vif ; mais, en outre, on voit des fibrilles semblables qui sont de couleur indécise. Là il semble bien y avoir transformation directe de la fibrine en substance collagène, sans passer par le stade « substance fondamentale ». Ce processus ne saurait être affirmé dans les cicatrices que j'ai étudiées ; par contre, il apparaît avec une très grande netteté dans l'expérience qui a servi à Ranvier pour établir ses *fibres synaptiques*. Mais comme il s'agit là d'un fait de première importance, j'y reviendrai bientôt dans une note spéciale (Cf. p. 383).

Lorsqu'elle est arrivée au terme de son évolution, la substance collagène cicatricielle est absolument identique à la substance collagène normale. Son développement, à partir du stade « substance fondamentale » ne diffère pas essentiellement de ce que l'on observe chez l'embryon. Mais, tandis que chez l'embryon la substance fondamentale apparaît sans que l'on puisse saisir son mode de formation, dans les cicatrices il existe entre elle et l'albumine du milieu intérieur un intermédiaire qui trahit son origine : la fibrine. Cela signifie-t-il que la substance fondamentale normale a une autre origine que la substance fondamentale cicatricielle ? Je ne crois pas qu'une telle supposition puisse venir à l'esprit de personne. D'ailleurs, un stade fibrineux pourrait exister chez l'embryon sans qu'il apparaisse par nos techniques, si la transformation se fait molécule à molécule au moment même de la coagulation.

Il est assez vraisemblable que toutes les cellules de l'organisme sont capables de produire la coagulation des albumines du milieu intérieur ; suivant les circonstances et probablement aussi suivant la qualité des substances coagulantes, le coagulum prend les différents caractères étudiés par les histologistes. Mais les substances hautement différenciées, comme l'os, le cartilage, les fibres collagènes, nécessitent une série de métamorphoses successives ; pour les fibres collagènes le fait est particulièrement évident. Ces métamorphoses sont produites par des ferments distincts et spécifiques ; on peut à peine douter que chacune des espèces cellulaires qui habitent le tissu conjonctif ait son rôle défini dans ce processus. Les cellules conjonctives paraissent être nécessaires à la formation des fibres collagènes, aussi peut-on leur conserver le nom de fibroblastes ; mais l'action des ferments sécrétés peut se produire à distance, dans les limites d'un certain périmètre de diffusion.

Tout cet ensemble de phénomènes de coagulation et de métamorphisme, où nous entrevoyons des actions multiples, successives ou simultanées, devra être démêlé par l'expérimentation, car l'histologie pure a donné à peu près ce qu'elle pouvait. La première partie du travail est d'ailleurs déjà faite : c'est l'histoire de la coagulation de la fibrine et de sa rétraction. La rétraction de la fibrine résulte, ainsi que Hayem l'avancé, de l'intervention d'un deuxième

ferment, qui intervient après l'action de la substance fibrinoplastique ; le fait a été bien démontré par les travaux de Le Sourd et Pagniez ¹.

Là s'arrête notre science, mais la série des actes métamorphiques continue certainement, car les substances conjonctives sont multiples et chaque catégorie est elle-même complexe.

Le but du présent mémoire est d'établir la continuité entre la série des fibrines, connue par l'expérimentation, et celle des substances conjonctives, étudiées jusqu'ici surtout par les moyens de l'histologie et de l'histogénèse.

Récemment, G. A. Baitsell a publié un travail fort bien fait, qui se rapporte à cet ordre d'idées ². Dans de nombreuses cultures de tissus adultes de grenouille, et même dans des cultures de cellules du sang, il a vu survenir une modification du plasma qu'il a prise pour la transformation directe de la fibrine en substance conjonctive : à la place du délicat réseau fibrineux du plasma coagulé apparaissent des faisceaux onduleux de fibres parallèles qui ressemblent à des faisceaux conjonctifs ; en même temps la culture devient dure et résistante ; des actions mécaniques, telles que la dilacération du plasma par des aiguilles favorisent l'apparition du phénomène et influencent l'orientation des fibres. Mais il est parfaitement évident, par les détails que l'auteur donne sur les affinités de ces fibres nouvelles pour les matières colorantes et sur la façon dont elles se comportent vis-à-vis des acides et des ferments digestifs, qu'il s'agit là, non pas de *substance collagène* ni de *substance fondamentale*, mais seulement de *fibrine rétractée* ou, tout au moins, *modifiée* ; l'action des dilacérations est tout à fait comparable à celle, bien connue, du battage du sang. La transformation, sous l'influence de sécrétions cellulaires, de la morphologie du réticulum fibrineux, chez un animal à hématies nucléées, n'en est pas moins un fait très intéressant qui, toute interprétation mise à part, a été parfaitement étudié par l'auteur.

1. LE SOURD ET PAGNIEZ. *La rétraction du caillot sanguin et les hématoblastes*. Arch. de phys. normale et path., t. IX, 1907.

2. G. A. BAITSELL. *The origin and structure of a fibrous tissue which appears in living cultures of adult frog tissues*. The J. of exp. Medicine, t. XXXII, 1915.

Appendice

Les travaux de Baitzell.

Comme je l'indique dans la note précédente, j'ai eu dès l'abord l'impression, en lisant le travail de Baitzell cité ci-dessus, que les faits décrits par cet auteur n'avaient qu'un rapport indirect avec ceux que je venais d'observer de mon côté. Cette impression se basait sur l'impossibilité où Baitzell s'était trouvé de différencier nettement de la fibrine, par la méthode de Mallory, les formations fibrillaires qu'il observait dans ces cultures, alors que cette méthode colore la substance collagène chez la grenouille en bleu très pur et très distinct de la teinte violacée que prend la fibrine chez le même animal. Dans la suite, l'étude que j'ai faite du modelage de la fibrine dans les caillots cruoriques m'a confirmé dans mon opinion à ce sujet (voir p. 23 et p. 520). Il est évident que, dans les cultures de Baitzell, c'est le même phénomène d'arrangement de la fibrine qui s'est produit, et non pas le métamorphisme de la fibrine en collagène, objet de ma note de 1916, reproduite ci-dessus.

Récemment (1920), j'ai eu connaissance d'un autre travail, paru pourtant en 1916, où Baitzell décrit la transformation de la fibrine en tissu conjonctif. Suivant lui, une telle transformation se produirait dans la cicatrisation des plaies cutanées chez la grenouille¹. Lorsque l'on fait à cet animal une plaie avec perte de substance de la peau, il se produit une rapide coagulation fibrineuse, qui obture la plaie en formant une membrane déjà résistante au bout de peu de minutes. Cette membrane sert de base pour le glissement des cellules épithéliales qui, très rapidement, la recouvrent. En peu de jours, la membrane obturatrice, d'abord fibrineuse, se transformerait en tissu fibreux contenant des faisceaux de fibres épaisses, dans lesquels on pourrait apercevoir distinctement les fibrilles. Les cellules qui envahissent ce tissu sont dans certains cas rondes (leucocytes) et deviennent allongées (cel-

1. G.-A. BAITSELL. *The origine and structure of a fibrous tissue formed in wound healing.* — XXII^e Session of the American Association of Anatomists, déc. 1915. Anat. Record 1916.

lules conjonctives). Les réactions colorantes du tissu seraient identiques à celles du tissu conjonctif de la grenouille adulte, mais les fibres se distingueraient des fibres conjonctives normales par leur digestibilité dans la pancréatine ; toutefois, ce caractère n'aurait pas une valeur absolue, parce que le tissu conjonctif du Tétard le présente également. Enfin, ajoute l'auteur, il n'y aurait pas d'apparence que le tissu formé par transformation directe de la fibrine soit ultérieurement remplacé par un autre.

L'auteur ne connaissait évidemment pas les fibres synaptiques de Ranvier. L'étude que j'en ai faite moi-même (voir p. 383) m'a permis de constater que ces fibres sont de l'hyaline et que les leucocytes jouent un grand rôle dans leur formation ; d'après les détails relatés ci-dessus, il ne pouvait faire aucun doute pour moi que le processus décrit par Baitzell ne fût identique à celui découvert par Ranvier, et c'est ce que, en effet, j'ai vérifié.

Les premières phases sont bien telles que Baitzell les a décrites ; mais à partir du moment où la membrane obturatrice de fibrine est formée, l'auteur est tombé dans une série d'erreurs tellement évidentes qu'il est très difficile d'en comprendre la cause. Peut-être, dans quelques-unes des blessures qu'il a faites, a-t-il enlevé seulement la couche superficielle du derme, ce qui arrive assez souvent lorsque l'on se sert de ciseaux courbes et que l'on cherche à exciser un pli de la peau ; en pareil cas, il reste une petite membrane de tissu conjonctif, assez transparente pour qu'on ne l'aperçoive pas au premier abord, et si l'on croit avoir tout enlevé, on peut s'imaginer que la substance collagène restée en place, provient de la fibrine transformée.

Quoi qu'il en soit, dès le lendemain, à la place de la mince membrane de fibrine qui s'était faite dans les premières minutes, on trouve une série de lamelles superposées, assez épaisses, dont la plus superficielle supporte le revêtement épithélial, déjà presque complètement reconstitué. *Ces lamelles sont faites d'hyaline typique, et se colorent tout autrement que la substance collagène* : par la méthode de Mallory, elles prennent une teinte rouge violacé assez pâle, tandis que les faisceaux conjonctifs ont une couleur bleu foncé très pur ; la méthode de v. Gieson les colore à peine en rose, la substance collagène étant d'un rouge intense ; la méthode de Russell

leur donne cette couleur d'un rouge éclatant qui est caractéristique de l'hyaline, alors que le tissu conjonctif est gris bleu.

Les jours suivants, la membrane d'hyaline s'amointrit progressivement, en commençant par le centre de la blessure. Au bout de trois semaines, il n'en reste généralement que des débris sous les bords de la plaie et l'épiderme qui ferme celle-ci semble privé de tout support ; mais déjà il est venu quelques fibroblastes qui s'appliquent à sa face inférieure, et, autour d'eux, il commence à se faire des fibrilles collagènes excessivement fines. Après quatre mois, on trouve une cicatrice rétractée, sur laquelle passe un épiderme d'épaisseur normale, avec quelques ébauches de glandes ; le derme est remplacé par une membrane conjonctive assez mince dont la texture irrégulière ne rappelle en rien la peau normale de la grenouille. A aucun moment, il n'y a le plus petit indice qu'en aucun point l'hyaline se transforme en substance conjonctive ; à cet égard, les plaies de la grenouille sont même beaucoup plus démonstratives que celles du cobaye.

Baitsell travaillant dans le laboratoire de Harrison, qui a fait des découvertes si importantes sur le rôle de la fibrine au cours de la croissance des cylindraxes, observée expérimentalement chez les embryons de Batraciens, a évidemment été amené à supposer que cette même fibrine peut se transformer en substance conjonctive, comme l'indiquent les titres de ses mémoires ; et cette supposition était exacte ; mais le phénomène ne se produit pas dans les objets d'étude qu'il a choisis.

Il importait de le démontrer afin d'écarter les objections que l'on pourrait tirer, contre le métamorphisme de la fibrine en général, de l'inexactitude des faits relatés par cet auteur.

XII

LA GENÈSE ET L'ÉVOLUTION DES SUBSTANCES CONJONCTIVES DANS CERTAINES TUMEURS DU SEIN ¹

Au moment même où la signification des substances conjonctives m'apparaissait clairement, le hasard m'a permis d'étudier trois

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 4 novembre 1916.

tumeurs du sein, dont le stroma conjonctif présente des dispositions particulièrement instructives.

Deux de ces tumeurs sont des adéno-fibromes construits exactement sur le même type. La troisième est un carcinome d'une variété certainement rare, car c'est la première fois que je la rencontre. Un point doit être fixé tout d'abord ; les tumeurs du sein, celles du moins de la catégorie que j'en ai vue, sont des néoplasmes *épithéliaux* ; lorsqu'elles se transforment ou récidivent, c'est toujours l'épithélium qui apparaît comme l'élément actif ; quelle que soit la prépondérance en volume du tissu fibreux, son développement anormal n'est que le résultat d'une réaction secondaire ; quelles que soient ses déformations, la cause n'en réside pas en lui-même, mais dans les sécrétions modifiées de l'épithélium primitivement atteint. Nous pouvons donc considérer les observations qui suivent comme des expériences naturelles dans lesquelles les substances conjonctives naissent et évoluent *suivant les mêmes lois* qu'à l'état normal, mais dans un milieu différent du milieu habituel : le résultat est que les faisceaux collagènes formés sont identiques aux faisceaux collagènes normaux, mais la marche des opérations est modifiée, et il se trouve que la modification apportée nous permet de saisir plus facilement les phases du processus.

I. *Adéno-fibromes.* Dans la série des néoplasmes du sein, les adéno-fibromes sont ceux qui, par leur structure, s'écartent le moins des tissus normaux. Leur stroma est plus ou moins abondant, plus ou moins dense, plus ou moins riche en cellules. Dans les deux cas que je vais réunir dans une description commune, il présente une disposition qui est vraisemblablement assez fréquente, bien qu'elle n'ait jamais été reconnue, mais qui n'est pas constante.

La tumeur est formée de lobules qui tendent à confluer pour former une masse compacte, en détruisant le tissu adipeux qui les sépare. Au centre de ces lobules en voie de croissance, on aperçoit les acini proliférés ; tantôt ils ont autour d'eux l'enveloppe conjonctive spéciale des acini normaux, tantôt, au contraire, ils sont situés en plein tissu fibreux dense ; dans un cas, il s'agit de foyers primitifs ; dans l'autre, de foyers épithéliaux secondaires, qui ont envahi le tissu fibreux après sa formation.

Ce tissu fibreux est l'objet de la présente étude. Au voisinage de l'épithélium, il est très dense, formé de gros faisceaux collagènes onduleux, orientés dans tous les sens et serrés les uns contre les autres ; il contient un assez grand nombre de fibroblastes, mais très peu de cellules migratrices (fig. 104, B).

A la périphérie des masses néoplasiques, c'est-à-dire au contact de la graisse, l'aspect est tout autre ; il n'y a plus d'éléments épithéliaux et le tissu est formé de grandes nappes de substance en appa-

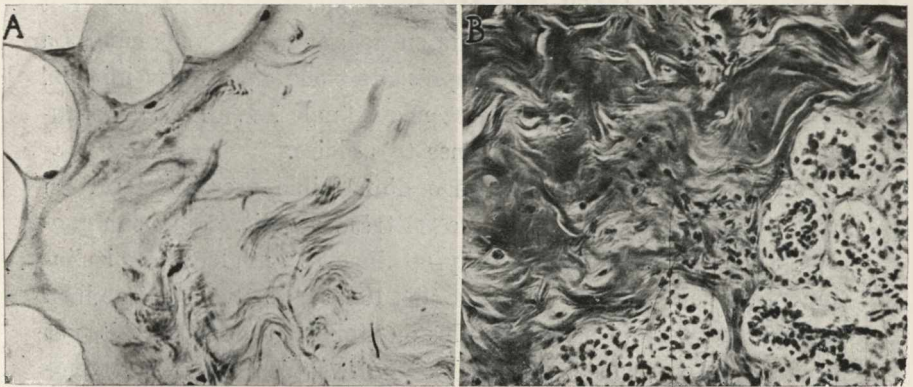


Fig. 104. — Adéno-fibrome du sein.

A, Zone d'envahissement ; coin de substance fondamentale s'enfonçant dans le tissu adipeux. Jeunes faisceaux collagènes. Il n'existe que quatre noyaux de fibroblastes dans toute l'étendue représentée.

B, Région centrale de la tumeur. Tissu fibreux adulte, avec fibroblastes nombreux, envahi par un foyer épithéliomateux secondaire.

Formol, hémalum, v. Gieson, 212 diamètres.

rence homogène — nous verrons bientôt qu'en réalité elle ne l'est pas —, qui contiennent des faisceaux conjonctifs inégalement répartis, très espacés, très fins et très onduleux. De plus, les cellules conjonctives sont extrêmement rares et l'on peut trouver de grands espaces qui en sont totalement dépourvus (fig. 104 A). Entre cette substance, d'aspect si remarquable, et le tissu fibreux dense du centre des masses néoplasiques, il y a tous les intermédiaires.

En allant de la périphérie vers le centre nous trouvons donc successivement : 1° la graisse, qui est normale ; 2° une bordure de substance homogène très pauvre en fibres conjonctives et presque dépourvue d'éléments cellulaires ; 3° une zone intermédiaire dans

laquelle les fibres collagènes et les fibroblastes deviennent de plus en plus nombreux à mesure que la substance homogène disparaît ; 4° une zone de tissu fibreux dense ; 5° l'épithélium glandulaire proliféré.

En laissant de côté la graisse, dont le rôle consiste simplement à céder sa place lorsque la tumeur s'accroît, et l'épithélium, qui s'installe dans le tissu fibreux après que celui-ci s'est développé, il est bien évident que les trois couches de tissu conjonctif représentent trois stades d'une évolution progressive. Mais dans quel sens se fait cette évolution ? Est-ce de dehors en dedans ou inversement ? La zone homogène périphérique représente-t-elle une phase initiale, ou au contraire une « dégénérescence » finale ? L'analyse méthodique va nous donner une réponse très claire.

Tout d'abord, en faisant usage d'un faible grossissement, on constate que la zone périphérique est très irrégulière dans son contour. Elle dessine une série de proéminences anguleuses qui s'insinuent entre les lobules adipeux (fig. 104, A) ; souvent même il en part des travées qui pénètrent plus ou moins loin dans la graisse et qui s'y anastomosent en réseau. Par contre il n'existe aucune membrane d'enveloppe, ni aucune trace de refoulement des tissus dans cette zone périphérique de la tumeur.

Ceci suffit déjà pour prouver que *la croissance de la tumeur se fait uniquement par la périphérie et non par la totalité de la masse, ou par le centre*. En effet, dans le cas contraire, la forme du néoplasme serait arrondie, comme celle des myomes, et ses couches périphériques accuseraient, par la disposition de leurs éléments, la distension à laquelle elles seraient soumises.

L'examen à un fort grossissement montre que la substance qui paraissait homogène avec les objectifs faibles possède exactement la même structure que la substance fondamentale du tissu conjonctif. Elle est formée de fibrilles très fines qui sont à peine visibles dans les coupes colorées par la méthode de v. Gieson, mais qui deviennent parfaitement nettes lorsque l'on emploie le noir naphтол pour les mettre en évidence. Les fibrilles forment en certains points un réseau désordonné ; ailleurs elles se groupent en faisceaux onduleux très lâches : il suffit que ces faisceaux se condensent pour qu'apparaissent les premiers linéaments des fibres collagènes.

Ces dernières s'accroissent progressivement aux dépens de la substance fondamentale dans la zone intermédiaire, pour former dans les régions centrales de la tumeur un tissu fibreux adulte, qui ne contient plus de substance fondamentale visible.

A moins de supposer que l'évolution normale de la substance conjonctive, grâce à une réversibilité parfaite, peut aboutir à une forme de « dégénérescence » identique à la phase initiale, ce qui est peu probable, et d'admettre, en outre, que le tissu conjonctif dense est une forme de début, ce qui est manifestement impossible, on est donc bien obligé de conclure que l'état jeune est à la périphérie, et l'état adulte au centre ; c'est une confirmation, en quelque sorte superflue, apportée aux résultats fournis par l'examen à une faible grossissement.

Nous voici donc en face d'un objet d'étude qui nous permet de saisir, grâce à une amplification énorme de la première phase, le secret de la formation des substances conjonctives. Il suffit de jeter un coup d'œil sur la figure 104, A, pour voir très clairement que, non seulement les très rares fibroblastes de la zone périphérique de la tumeur n'élaborent pas directement les faisceaux collagènes, mais encore qu'ils sont bien incapables de sécréter l'énorme masse de la substance fondamentale.

En réalité la substance fondamentale est un coagulum qui se forme à la périphérie de la tumeur, c'est-à-dire au lieu de rencontre entre le milieu intérieur local de la glande, adulteré par des sécrétions anormales, et le milieu intérieur général, que nous n'avons aucune raison de considérer comme modifié. Par une série de transformations physico-chimiques successives, semblables à celles qui surviennent dans les cicatrices, et même à celles qui se produisent dans les tissus normaux, cette substance fondamentale donne naissance aux faisceaux collagènes, et le tissu conjonctif se trouve achevé par la pénétration des fibroblastes dans ses mailles. Ultérieurement l'épithélium néoplasique, cause première de tout ce processus, envahit le stroma formé au-devant de lui.

Le développement du tissu conjonctif dans ces tumeurs se fait donc de la même façon que dans les cicatrices nerveuses, étudiées dans mes précédentes notes, sauf qu'il n'existe pas de stade fibreux au début des phénomènes de coagulation des albumines du

milieu intérieur. Ce stade fibrineux, nous allons le retrouver, extraordinairement développé, dans l'observation qui suit.

II. *Carcinome*. — Les lobules de la tumeur présentent la même série de couches successives que les adéno-fibromes, *avec, en plus, une couche fibrineuse périphérique*.

L'épithélium est beaucoup plus actif que dans les adéno-fibromes : ses cellules dissociées se disséminent au loin, en franchissant souvent les barrières que semble lui opposer le stroma. Néanmoins, on peut

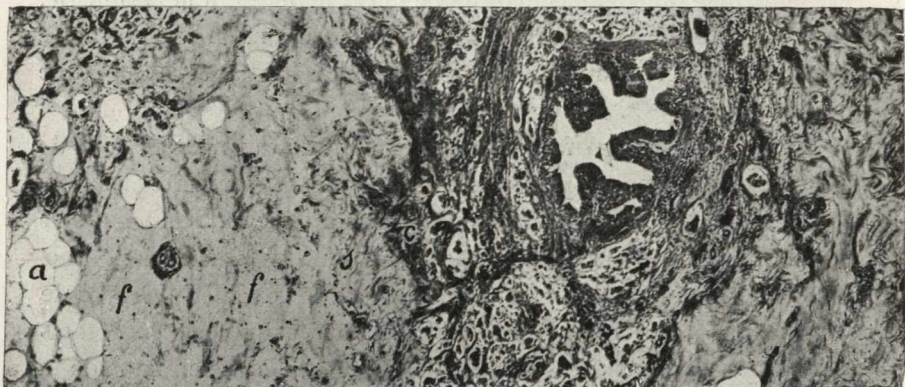


Fig. 105. — Carcinome du sein. Formol, hémalun, picro-noir naphтол-orange, 90 diamètres.

Deux foyers épithéliaux, dont l'un, primitif, contient à son centre un canal galactophore. — *a*, tissu adipeux sain; *f*, *f*, zone fibrineuse périphérique entremêlée de travées de substance fondamentale; *s*, zone de substance fondamentale; *c*, zone de tissu conjonctif adulte.

trouver des lobules néoplasiques assez réguliers, comme les deux représentés dans la figure 105: l'un est primitif, avec un canal galactophore à son centre, l'autre est secondaire. Nous considérerons seulement le premier. La couche interne du stroma (*c*), formée de tissu conjonctif dense, est infiniment moins épaisse que dans les adéno-fibromes; entre elle et la couche de substance fondamentale (*s*) la transition est beaucoup plus brusque; enfin, en dehors de la couche de substance fondamentale, on voit une épaisse couche de fibrine (*f*, *f*) qui forme la limite de la tumeur et entre en contact immédiat avec l'atmosphère adipeuse du sein, dans laquelle elle pousse des proéminences anguleuses, comme le faisait la substance fondamentale des adéno-fibromes (fig. 106, A).

Cette zone fibrineuse ne dérive certainement pas d'un épanchement sanguin parce que : 1° elle ne contient aucune trace de pigment ; 2° elle est répartie d'une façon aussi régulièrement systématique que la zone de substance fondamentale elle-même. Elle diffère des taches fibrineuses des cicatrices, décrites dans ma dernière note, par plusieurs caractères ; d'abord elle est infiniment plus développée ; puis elle est parcourue dans tous les sens par des colonnettes de substance fondamentale qui forment un grand réseau irrégulier, limitant des espaces purement fibrineux ; au

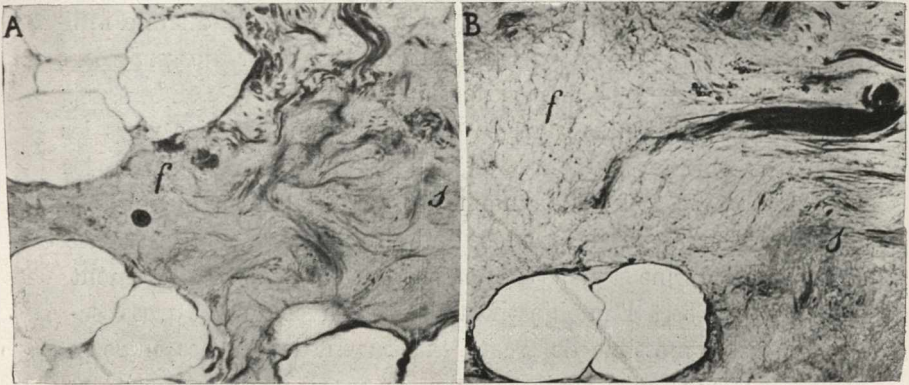


Fig. 106. — Même pièce et même technique. 212 diamètres.

A. Zone d'envahissement ; coin de fibrine, mêlée à de la substance fondamentale, s'enfonçant dans le tissu adipeux. Jeunes faisceaux collagènes. On aperçoit une cellule migratrice ronde, à noyau pycnotique, à protoplasma coloré d'une façon diffuse et intense. Il n'y a pas de fibroblastes dans toute l'étendue représentée. — *f*, fibrine ; *s*, substance fondamentale.

B. Cellules adipeuses, fibrine, substance fondamentale, formation d'un faisceau collagène. Dans la région fibrineuse (*f*) on aperçoit un des points de raréfaction signalés dans le texte.

centre de ceux-ci la fibrine se raréfie un peu et semble même, par places, se dissoudre¹. Mais la différence la plus importante est que cette zone fibrineuse de l'épithélioma, qui résulte évidemment de la diffusion d'un ferment coagulant, et qui apparaît comme une formation initiale dont le développement ultérieur aboutira à l'édification du tissu conjonctif adulte du stroma, constitue un milieu impropre à la vie des éléments protoplasmiques qui l'envahissent. Tandis que, dans les cicatrices nerveuses, les fibroblastes qui envahissent la fibrine sont parfaitement vivants et se développent rapidement, dans le

1. « Quand on exagère la dose de présure, le coagulum ne se fait jamais bien et n'est plus consistant » (Duclaux, *Chimie biologique*, p. 159).

cancer, où les conditions sont foncièrement anormales, les éléments qui pénètrent dans la zone fibrineuse, et qui consistent surtout en cellules migratrices, sont très altérés ; la plupart sont arrondis, leur noyau est pycnotique, leur protoplasma est coagulé (fig. 106, A) et, point essentiel, il ne s'agit pas de la mortification d'un tissu ancien, mais bien, pour une très grande part tout au moins, de la formation d'un tissu où les éléments protoplasmiques ne peuvent pas vivre. Il y a donc dans cette zone, peut-être par l'effet d'un excès de ferment coagulant, une influence délétère pour les éléments vivants ; cette influence cesse lorsque la fibrine se transforme en substance fondamentale. Il faut ajouter qu'il n'existe aucune infiltration de polynucléaires permettant de supposer un processus inflammatoire consécutif à une infection surajoutée.

Malgré ces différences, dans le cancer et dans les cicatrices les formations fibrineuses sont entièrement homologues. Dans les coupes colorées au micro-noir naphthol-orange, la teinte bleue de la substance fondamentale tranche admirablement sur la teinte orangée de la fibrine et la distinction entre les deux est parfaitement nette si l'on se sert d'un objectif faible. Mais avec un fort grossissement, il est impossible de tracer exactement les limites entre la fibrine et la substance fondamentale. On passe, par des transitions insensibles de forme et de couleur, du feutrage fibrineux au feutrage de la substance fondamentale ; souvent les faisceaux collagènes s'approchent beaucoup de la fibrine, et alors, dans une même champ microscopique, *on voit l'évolution progressive se faire entre la fibrine et la substance collagène, en passant par la substance fondamentale* (fig. 106, B).

Il est bien évident que cette tumeur carcinomateuse, considérée isolément, n'aurait pas pu être comprise à l'aide des notions actuelles. Mais, rapprochée des adéno-fibromes, décrits plus haut, et des cicatrices nerveuses, étudiées dans mes dernières notes, elle constitue, à ce qu'il me semble, avec des détails inattendus et suggestifs, une pièce dont la place était toute prête dans l'ensemble des phénomènes que je m'efforce actuellement de coordonner.

XIII

LES FIBRES SYNAPTIQUES DE RANVIER ET LES RELATIONS DE L'HYALINE AVEC LES SUBSTANCES CONJONCTIVES, DANS LES PLAIES CUTANÉES EXPÉRIMENTALES ¹.

Sous le nom de *fibres synaptiques*, Ranvier a décrit de grosses travées qui apparaissent très rapidement dans la cavité d'une plaie linéaire de la peau, chez le cobaye et le lapin, et qui forment un réseau à mailles allongées, tendu entre les bords écartés des plans fibreux incisés ². Ce réseau constitue, pour les lèvres de la plaie, un moyen de réunion provisoire.

Dès le deuxième jour, le revêtement épidermique vient achever de fermer la solution de continuité en glissant sur la face externe de ce réseau, et la cicatrisation se poursuit dans la profondeur, à l'abri des injures du dehors.

Un point particulièrement intéressant, que Ranvier a parfaitement mis en évidence, est le suivant : les fibres synaptiques « s'insèrent très solidement aux faisceaux conjonctifs qui ont été sectionnés ».

J'ai repris, à l'aide des techniques modernes, l'étude de ces fibres sur l'objet même que Ranvier a indiqué, et qui est excellent, la plante du pied du cobaye. J'ai pu, d'une part, vérifier la description donnée, d'autre part, la compléter et en tirer des arguments à l'appui de la théorie générale que j'ai proposée pour expliquer la formation des substances conjonctives.

Le réseau des fibres synaptiques, lorsqu'il est achevé, rentre dans une catégorie connue d'ancienne date ; il est, en effet, identique aux *réseaux d'hyaline* que l'on trouve dans différentes circonstances, et en particulier dans la fausse membrane diphtérique ; récemment, j'ai eu l'occasion d'observer un de ces réseaux d'hyaline, formé en plein tissu conjonctif, au voisinage d'une lésion tuberculeuse du larynx ; il ne différait en rien de celui que l'on trouve dans les cicatrices cutanées du cobaye.

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 2 décembre 1916.

2. RANVIER. *Sur le mécanisme histologique de la cicatrisation et sur des fibres nouvelles « fibres synaptiques »*. Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, t. CXXIV, 1897.

L'hyaline de Recklinghausen constitue un groupe artificiel, caractérisé surtout par une réfringence particulière des substances réunies sous cette appellation. Mais, dans ce groupe, il existe une

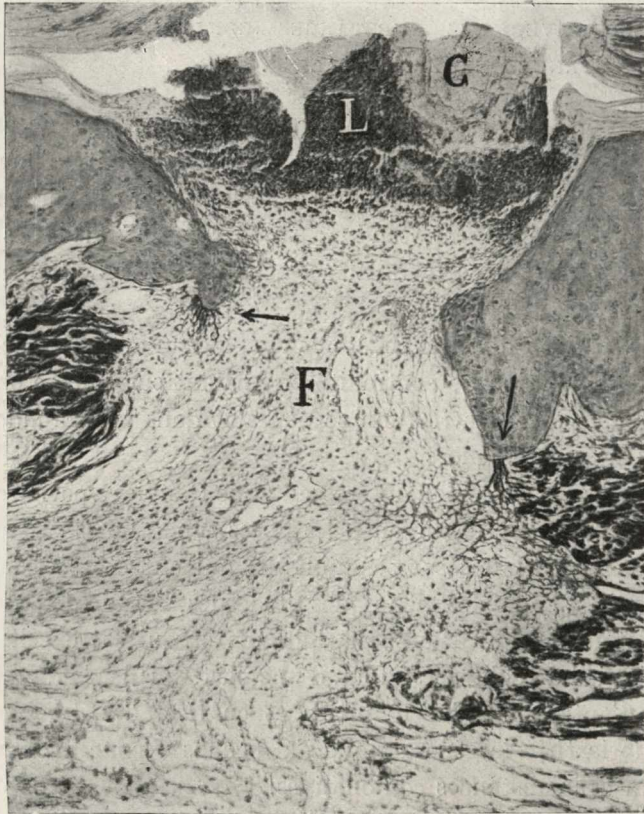


Fig. 107. — Plaie linéaire de la plante du pied du cobaye à la 24^e heure. Début de la formation du réseau des fibres synaptiques. A cette phase la transformation en hyaline, que l'on ne peut voir dans cette figure, a déjà commencé en quelques points, au centre des travées les plus volumineuses, vers leur insertion aux faisceaux dermiques.

C, bouchon cruorique ; L, bouchon leucocytaire ; F, fongus du tissu cellulaire lâche sous-dermique. A droite, on voit le réseau des fibres synaptiques en voie de formation, qui part : 1° de l'extrémité du plan fibreux dermique au point de section ; 2° de l'angle inférieur du rebord épidermique. A gauche, le réseau est infiniment moins développé et s'attache uniquement à l'angle inférieur du rebord épidermique. Deux flèches montrent à droite et à gauche, les insertions du réseau à l'épiderme.

Coupe transversale; formol, hémalum, picro-noir naphтол-orange. Grossissement de 125 diamètres.

espèce très légitime, où la substance est disposée en réseaux d'un aspect spécial. C'est à cette espèce d'hyaline, considérée par Weigert comme une modification ou une variété de la fibrine (*fibrine canalisée*), qu'appartiennent les fibres synaptiques.

Et, en fait, il semble évident, au premier abord, que ces fibres proviennent d'un réseau fibrineux remanié. Ranvier leur assigne comme origine la fibrine du sang épanché lors de l'opération ; moi-même, j'ai cru, au début, avoir sous les yeux une structure de nature fibrineuse, et comme on peut voir, au niveau de l'insertion des fibres synaptiques sur les faisceaux collagènes, une transformation graduelle de la substance de ces fibres en substance collagène, j'ai pensé trouver là un cas de transformation directe de la fibrine en substance collagène.

Pourtant une étude plus attentive ne permet pas de conserver cette interprétation, car les réseaux d'hyaline, tout au moins ceux qui se forment dans les tissus, ne dérivent pas de la fibrine épanchée, ainsi que je vais le démontrer ; je ne saurais rien affirmer relativement aux réseaux hyalins des fausses membranes diphthériques, que je ne connais

que par des figures, mais il me semble y avoir une parenté intime entre ces deux sortes de réseaux, dont la morphologie est identique ; je ne sais non plus si l'hyaline observée dans les anévrismes, où elle forme des masses compactes et non des réseaux, appartient à la même catégorie, ou bien si elle dérive de la fibrine, comme Weigert l'affirme. Mais il est bien entendu que la discussion ne porte que sur des modes de coagulation, car en réalité tous ces produits sont extrêmement voisins les uns des autres. (Cf. pp. 41 sqq.)

Aussitôt l'incision pratiquée sur la plante du pied du cobaye, il se produit une hémorragie plus ou moins abondante, suivant la profondeur de la coupure, mais qui s'arrête très vite ; l'animal marche comme auparavant et ne s'occupe nullement de sa blessure. Le



Fig. 408. — Mème objet au 3^e jour. Réseau des fibres synaptiques complètement développé et transformé en hyaline.

Chaque fibre synaptique se raccorde avec un paquet de faisceaux collagènes par l'intermédiaire d'un tronc de cône dont la coloration varie progressivement du rouge au jaune à partir de la base.

Hémalun, v. Gieson. Grossissement de 1.000 diamètres.

lendemain, on constate l'existence d'une croûte, qui ne tombe que longtemps après ; les bords de l'incision ne paraissent pas tuméfiés et la guérison s'effectue toujours sans incidents, si l'on ne met pas de pansement ; en l'absence d'une désinfection minutieuse, l'application d'un pansement occlusif provoque l'apparition d'un abcès ; si la désinfection de la peau a été bien pratiquée, le pansement occlusif retarde la cicatrisation et en modifie un peu le processus.

A la fin du premier jour, une coupe pratiquée perpendiculairement à la plaie, laissée sans pansement, permet de saisir à son début la formation d'un réseau de fibres synaptiques et d'en comprendre le mécanisme. La plaie est obturée par un bouchon jaunâtre, d'aspect homogène, qui est situé au niveau de la couche cornée ; ce *bouchon cruorique* résulte du dessèchement du sang épanché : toute l'hémorragie opératoire s'y est employée et *il ne reste dans la profondeur de la plaie aucun caillot cruorique ni fibreux*. Au-dessous de ce bouchon s'en trouve un second, qui s'accrole au premier et se dessèche en même temps que lui ; c'est un *bouchon leucocytique*, formé par des polynucléaires. Ainsi se constitue la *croûte* qui protège seule la plaie pendant les premières heures.

Le revêtement épithélial s'est effondré de chaque côté de la plaie et a glissé pour former un rebord aminci qui surplombe les lèvres écartées de l'incision dermique.

Le derme est très dense et très épais ; sa rétraction fait bâiller la plaie, entre les lèvres de laquelle s'insinue une hernie du tissu cellulaire lâche sous-dermique ; ce dernier tissu est légèrement enflammé et surtout œdématié ; il forme une sorte de fungus qui monte jusqu'à la croûte et y adhère.

La topographie générale de la lésion étant ainsi précisée, il est aisé de voir comment se développe le réseau des fibres synaptiques : il commence à apparaître sous la forme d'une sorte de végétation ou de cristallisation dendritique à direction horizontale, qui part de la surface de section du plan fibreux dermique ; les extrémités des gros faisceaux conjonctifs sectionnés sont agglutinées entre elles par une très mince couche de substance fondamentale étendue à leur surface, et c'est de là que part le réseau des fibres synaptiques ; *substance agglutinante et réseau sont sidérophiles et deviennent plus tard safranophiles, quand apparaît la « dégénérescence hyaline »*.

Les travées du réseau, déjà devenues volumineuses à leur point d'insertion, sont, dans leur trajet ultérieur, d'autant plus grêles qu'elles sont plus jeunes ; leurs extrémités effilées semblent se perdre dans l'épaisseur du fongus de tissu cellulaire lâche signalé plus haut. Mais, en réalité, les fibres synaptiques en voie de formation, qui adhèrent intimement par leur base aux gros faisceaux collagènes du derme, se continuent par leur pointe de croissance avec les travées conjonctives du tissu cellulaire lâche sous-dermique, déplacé, comme il a été dit. *Ces mêmes travées conjonctives s'hypertrophient, se transforment de proche en proche et s'assimilent progressivement au réseau, qu'elles contribuent ainsi à former et à étendre, sans que les cellules conjonctives paraissent jouer un rôle quelconque dans cette transformation.*

Le centre de formation du réseau est au niveau des surfaces de section du plan fibreux dermique et de l'épiderme. Mais il semble que cette végétation dendritique s'amorce en premier lieu à partir de la face inférieure des rebords épidermiques. L'épiderme joue donc un rôle dans la formation du réseau des fibres synaptiques, et ce fait est d'autant plus remarquable que, dans les phases ultérieures, ces fibres vont constituer un derme provisoire, auquel l'épiderme adhéra comme au derme normal.

A la fin du deuxième jour toutes les végétations dendritiques se sont rencontrées et se sont soudées en une formation réticulée, tendue entre les deux lèvres de la plaie dermique ; la substance du réseau s'est transformée en substance hyaline. L'épiderme est continu à la surface externe de cette formation réticulée. Le fongus du tissu cellulaire lâche sous-dermique a été abrasé et réduit.

Les réseaux d'hyaline contiennent toujours une très grande quantité de polynucléaires ; celui des cicatrices cutanées ne fait pas exception ; mais dans les jours qui suivent l'opération, les polynucléaires disparaissent progressivement ; ils sont remplacés par des fibroblastes. Dès le début ce réseau contenait des fibroblastes, ce qui se conçoit aisément, d'après son mode de formation ; mais ces cellules ne se multiplient pas tout d'abord. Ce n'est que vers le 5^e jour qu'apparaît la *poussée fibroblastique* ; les fibroblastes nouveaux viennent d'abord de la profondeur ; puis ils se multiplient activement par caryocinèse, ils s'allongent dans le sens transversal, par

rapport à la direction de la cicatrice linéaire, et subissent en outre un léger aplatissement horizontal : l'influence des tractions et des pressions est manifeste. Bientôt ces fibroblastes s'entourent d'une couche de substance fondamentale, dans laquelle apparaissent des fibrilles collagènes.

Outre les polynucléaires, les mailles du réseau hyalin contiennent aussi, en beaucoup de points, des lacunes sanguines ; il s'y forme de véritables petits angiomes, qui disparaissent ensuite.

Plus tard, les travées d'hyaline se fragmentent et disparaissent lentement ; aux extrémités des blocs la substance s'effiloche, abandonne subitement sa réfringence et semble se transformer en une travée de substance fondamentale, qui se perd dans l'ensemble du tissu conjonctif jeune destiné à remplacer définitivement l'échafaudage provisoire du réseau des fibres synaptiques.

En résumé, il s'est formé un réseau destiné à réparer la brèche du plan fibreux dermique et ce réseau s'est constitué en partie par le fait d'une coagulation nouvelle, en partie par le fait d'un remaniement avec adaptation à des conditions nouvelles des substances conjonctives du tissu cellulaire lâche sous-dermique, sans aucune participation apparente des cellules qui habitaient ces substances conjonctives. Ce réseau s'est développé comme une cristallisation arborescente, en rayonnant à partir de certains points, et en particulier, à partir des points où les faisceaux collagènes du derme avaient été sectionnés ; les travées se sont attachées à ces faisceaux collagènes si solidement qu'il y a eu fusion des deux substances. Puis ce réseau est devenu hyalin. Enfin, il a cédé la place à un appareil cicatriciel définitif qui s'est développé sur le mode habituel du tissu conjonctif normal, et il semble bien — la chose n'est pas absolument certaine — que la substance du réseau hyalin, issue de substances conjonctives, a fait retour à son état premier, pour contribuer à augmenter la substance fondamentale de l'appareil cicatriciel définitif¹. En tout cas, aucun acte de phagocytose n'intervient dans la disparition du réseau d'hyaline.

1. J'ai examiné de nouveau cette question depuis que ces lignes ont été écrites ; chez la grenouille les dispositions de la substance hyaline des plaies sont telles qu'il n'est pas possible de supposer qu'une partie quelconque de cette substance soit reprise et transformée en substance conjonctive lors de l'élaboration du derme cicatriciel définitif (Cf. p. 373) ; chez le cobaye il semble également que toute la substance hyaline disparaisse sans fournir directement des matériaux à la cicatrisation conjonctive.

Toutefois, la phagocytose joue un rôle, peu important en soi, mais curieux, dans la formation du réseau synaptique ; souvent, au début du processus, la substance de ce réseau, avant sa transformation hyaline, se dispose, dans des points toujours très limités, en masses compactes et non en travées anastomosées ; dans ce cas, les petits blocs, d'aspect fibrinoïde, sont recoupés par des polynucléaires, qui y creusent des galeries taillées à l'emporte-pièce, et le résultat de ce processus est la formation *secondaire* d'un réseau identique à celui qui apparaît *primitivement* comme tel.

Quelques détails sur la colorabilité de ce réseau doivent être précisés. Au début, les travées destinées à devenir des fibres synaptiques sont formées par un feutrage très dense qui se colore fortement en bleu un peu verdâtre par le picro-noir naphтол et en gris orangé très pâle par le liquide de v. Gieson. Cette substance n'est pas de la fibrine ; la méthode de Weigert ne la colore pas ; néanmoins, elle est colorée par l'hématoxyline au fer, d'une façon d'ailleurs assez irrégulière. Ce n'est pas non plus de la substance fondamentale typique. D'après ses réactions colorantes, ce serait une sorte de substance fondamentale très condensée.

Plus tard, la colorabilité par l'acide picrique devient de plus en plus prédominante, si bien que les travées, par le picro-noir naphтол, deviennent de plus en plus vertes, puis bigarrées de vert et de jaune, enfin jaune pur ; à ce moment, la réfringence spéciale est apparue et la substance hyaline est complètement formée. Elle se colore par l'hématoxyline au fer (pas dans tous les points), par l'acide picrique, l'orange, l'éosine, enfin par la safranine qui lui donne une couleur rouge, intense ¹. La méthode de Russel ne m'a donné aucun résultat ², non plus que la méthode de Weigert pour la fibrine.

Aucune des théories en cours ne permet une interprétation logique du processus que je viens de décrire ; mais les faits s'expliquent aisément si l'on rapporte la formation et l'évolution de ces réseaux à des phénomènes de coagulation survenant dans les albu-

1. Les fibres synaptiques existent probablement chez l'homme dans les plaies réunies par première intention, car Busse a vu dans ces cicatrices une substance « fibrinoïde » qui se colore par la safranine (cité d'après Marchand, *Der Process der Wundheilung*, p. 489).

2. Ultérieurement j'ai obtenu de bons résultats à l'aide de la méthode de Russell.

minoïdes du milieu intérieur et régis par les mêmes lois que la coagulation et le métamorphisme de la fibrine.

Tous nos efforts doivent tendre à étudier ces facteurs de coagulation : c'est une tâche très difficile. Ici, les éléments qui sécrètent les agents coagulants, grâce auxquels se forme le réseau de fibres synaptiques, ne se dévoilent pas aisément. Les conditions d'apparition du ferment, ou des facteurs coagulants, sont sans doute très complexes ; l'effet commence à se montrer à la fin du premier jour et il s'arrête bientôt.

La transformation hyaline est certainement le fait d'un deuxième agent qui apparaît plus tard et dont l'origine ne se laisse pas non plus découvrir avec certitude ; d'ailleurs, s'agit-il d'une transformation ou d'une surcharge ? Je ne saurais le dire. Ayant supposé que les polynucléaires jouaient un rôle dans ce phénomène, j'ai cherché à les éliminer par la désinfection préalable de la peau et l'application de pansements occlusifs ; je n'ai pas obtenu la disparition des polynucléaires, mais la cicatrisation a été considérablement retardée : à la fin du deuxième jour, il n'y a encore aucun réseau de formé ; la plaie est obturée par la croûte, mais à l'intérieur la cavité reste béante et les surfaces de section sont protégées uniquement par une mince membrane de substance fondamentale. Néanmoins, plus tard, la cicatrisation s'opère à peu près comme dans le cas de plaie septique, avec formation moindre de substance hyaline¹.

Quant au rôle des fibroblastes dans la formation des fibres collagènes de l'appareil cicatriciel définitif, il est rendu parfaitement évident par le synchronisme parfait qui existe entre la multiplication des fibroblastes et l'apparition des fibrilles collagènes.

XIV

NATURE ET GENÈSE DES SUBSTANCES CONJONCTIVES²

Les faits que j'ai exposés récemment remettent en mémoire certaines théories humorales anciennes. Sous la poussée puissante de

1. J'ai pu me convaincre ultérieurement que la formation de l'hyaline, dans les plaies et dans les ulcérations des voies digestives supérieures et respiratoires, est manifestement sous la dépendance des polynucléaires.

2. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 16 décembre 1916.

la doctrine cellulaire, ce qu'il y avait de juste dans les intuitions de nos prédécesseurs est naturellement tombé avec le reste. Mais il peut être utile de reprendre la part de vérité contenue dans le fatras des blastèmes.

Je compte apporter bientôt des arguments nouveaux à l'appui des idées que j'ai émises sur la nature des substances conjonctives et sur la genèse des édifices qu'elles construisent, mais il me faut dès maintenant exposer quelques vues d'ensemble, canevas très incomplet, destiné à orienter des recherches, bien plutôt que conclusions d'un travail qui est encore à son début.

Je n'ai considéré jusqu'à présent que le cas où les substances coagulables proviennent directement du milieu intérieur, et cette origine, je crois l'avoir démontrée par la possibilité, pour la substance fondamentale, d'apparaître par simple transformation sur place d'un réseau de fibrine vraie, préalablement constitué. Mais il est bien évident que d'autres substances conjonctives doivent naître aux dépens de matières coagulables sécrétées par la cellule même au contact de laquelle elles se concrètent.

Prenons le cas le plus simple, celui de l'œuf d'oursin qui vient d'être fécondé. La cellule fournit tout ce qui est nécessaire à la formation de sa membrane, sauf quelque condition donnée par le milieu extérieur — sans quoi la coagulation se produirait dans l'épaisseur du protoplasma et non à sa surface.

Au contraire, dans le tissu conjonctif des cicatrices nerveuses, et la conclusion doit évidemment être étendue au tissu conjonctif en général, c'est à peu près l'inverse qui se produit, puisque la substance coagulable vient — ou peut venir — telle quelle de l'extérieur de la cellule, c'est-à-dire du milieu intérieur de l'organisme. La cellule elle-même ne fournit, par conséquent, — ou peut ne fournir — que certaines des conditions nécessaires à la coagulation, celles qui, dans la terminologie actuelle, sont représentées par le mot « ferment ».

Ce sont là les cas extrêmes, mais il existe certainement des intermédiaires. Dans chaque cas particulier on pourra discuter sur la part qui revient, dans les phénomènes si complexes de la coagulation : 1° à la cellule en particulier autour de laquelle la concrétion est apparue ; 2° au milieu intérieur dans lequel elle s'est faite — milieu qui, lui-même, résulte de l'activité globale des cellules de

l'organisme, mais qui est modifié *localement* par les produits de toutes les cellules avoisinant immédiatement la cellule considérée¹.

Prenons un exemple ; celui que nous fournit l'histogenèse du névrilemme interne dans les régénérations nerveuses est instructif². Au début de l'évolution, la travée névroglie est pourvue d'une membrane qui est en continuité avec la membrane de Schwann de la fibre d'où est partie la végétation ; c'est une *membrane cellulaire*. Est-ce le syncytium névroglie qui a fourni la substance coagulable ? Je ne saurais le dire. On le croirait volontiers en constatant que de cette membrane partent des cloisons qui divisent intérieurement la travée en logettes distinctes, et qui, nées en plein protoplasma, ne possèdent aucun point de contact avec l'extérieur. Mais ce qui est certain, c'est que tout cet édifice se transforme en fibrilles collagènes³ ; les dispositions morphologiques sont telles que les fibroblastes du voisinage, toujours nombreux, paraissent être les producteurs du « ferment » qui opère ce métamorphisme.

Ainsi se forme, comme je l'ai décrit précédemment, l'endonèvre conjonctif du jeune faisceau nerveux. La membrane cellulaire primitive, quelle que soit l'origine exacte de sa substance, se transforme en fibrilles collagènes identiques à celles qui auraient pu apparaître au sein d'une substance fondamentale quelconque, fournie directement par le milieu intérieur.

Ce ne sont donc pas les processus de la *sécrétion* proprement dite qui caractérisent la genèse des substances conjonctives, mais bien plutôt ceux de la *coagulation* et du *métamorphisme* consécutif. Peu importe que la substance coagulable soit concrétée au moment

1. Toute l'histoire de l'inflammation tend à prouver qu'il se forme dans les plaies, à une certaine époque et sous certaines influences, des *substances lymphagiques* capables d'agir localement sur la rapidité de transsudation du plasma et aussi sur la teneur en albuminoïdes du plasma transsudé. Théoriquement la seule présence d'un ferment coagulant dans un milieu coagulable indéfiniment renouvelé suffirait pour expliquer toutes les coagulations possibles ; mais il semble qu'il y ait autre chose et que, dans le milieu intérieur local des plaies, ce ne soient pas seulement les substances coagulantes qui sont modifiées, mais aussi les substances coagulables.

2. Cf. p. 337.

3. J'emploie le terme commode de substances collagènes pour désigner, parmi les substances conjonctives, celles qui se colorent en rouge par la fuchsine en présence de l'acide picrique ; ces substances dérivent des substances fondamentales ; on sait que toutes ne possèdent pas au même degré la propriété de donner de la colle par la coction, bien que dans leur ensemble elles forment une catégorie naturelle.

même où elle tombe dans le milieu intérieur, ou bien qu'elle ait fait partie de ce même milieu pendant quelque temps, à l'état liquide. Si l'on se place à un point de vue général, toutes les substances conjonctives, quelles qu'elles soient, doivent être rapportées en fin de compte à des *coagulations du milieu intérieur*. Elles apparaissent comme dans un *blastème*, et par suite de la *convergence des conditions nécessaires*. Les éléments figurés dont elles sont composées ne résultent pas de la division ou de la transformation d'un élément figuré préexistant et vivant ; ce sont des *créations*¹, et par là ces substances diffèrent essentiellement des éléments cellulaires qui, seuls, possèdent le mode d'activité physico-chimique caractéristique de la *vie*.

Revenons au jeune faisceau nerveux qui résulte de la dissociation de la travée névroglie primitive. Chacune de ses fibres s'est fait une nouvelle gaine de Schwann qui a pris les caractères d'une gaine de Schwann adulte et qui diffère de la gaine de Schwann primitive : 1^o parce qu'elle est plus épaisse ; 2^o parce que, au moins dans les conditions normales, elle ne subit plus la transformation collagène. Pourtant les fibroblastes sont entrés dans le nerf ; mais ils se bornent à assurer la croissance du névrilemme interne. C'est que les conditions ont bien changé : les neurites se sont myélinisés et ont repris leur chondriome normal ; ils ne présentent plus ces manifestations d'une sécrétion active qui caractérisaient les jeunes neurites au début du processus ; de plus la névroglie a atteint le terme de son évolution. Le résultat de cet équilibre qui s'est établi dans l'élément nerveux se traduit par un équilibre nouveau dans ses enveloppes ; il existe maintenant autour de la fibre nerveuse deux systèmes de coagulation qui restent distincts : la gaine de Schwann et l'endonèvre conjonctif. L'une relève étroitement de l'élément nerveux, mais il ne faudrait pas croire que l'autre en soit affranchi ; par l'intermédiaire des fibroblastes, les fibres nerveuses gouvernent encore les fibres collagènes de l'endonèvre, ainsi qu'on le sait. Elles excitent leur formation, puisque l'endonèvre se développe en même temps que les fibres achèvent de grandir ; elles la réfrènt puisque leur altération entraîne la sclérose.

1. Je dirais maintenant des *épigénèses*.

Action coagulante d'un côté, action anti-coagulante de l'autre, voilà qui nous ramène aux lois de la coagulation fibrineuse.

Mais ce mécanisme nous apparaîtra plus clairement si, au lieu de considérer ce qui se passe dans le petit milieu situé autour d'une fibre isolée, nous nous adressons au bourgeon nerveux tout entier, c'est-à-dire à un organe ¹.

Ce bourgeon ne se comporte pas, à l'égard du milieu intérieur, comme la somme arithmétique de ses éléments ; il constitue une unité d'un ordre supérieur, et à ce titre il acquiert des qualités nouvelles.

Si, dans l'épaisseur de son parenchyme, les phénomènes de coagulation sont réfrénés, à sa surface ils sont favorisés, puisque l'on voit apparaître une épaisse capsule fibreuse qui enveloppe le bourgeon. Cette capsule est bien évidemment sous la dépendance du bourgeon nerveux ; sans lui, elle ne se serait pas développée. Elle se continue avec la gaine lamelleuse du nerf, mais ne possède pas du tout la même structure et ne peut être considérée comme le simple produit d'une activité régénératrice propre de cette membrane, car nous savons que les membranes fibreuses, dans les plaies simples et aseptiques, ne donnent lieu à aucune réaction qui soit comparable à celles qui se produisent au contact des nerfs, lorsqu'ils sont lésés. D'ailleurs, la formation de la gaine lamelleuse chez l'embryon résulte de phénomènes qui sont sensiblement du même ordre que ceux qui donnent naissance à la capsule fibreuse du bourgeon nerveux des cicatrices ; la gaine lamelleuse normale ne possède donc par elle-même aucune propriété spéciale ; elle doit sa constitution uniquement à sa place dans le nerf et aux rapports qu'elle a contractés avec les éléments nerveux proprement dits *dès l'origine*.

Au début du processus cicatriciel, lorsque les jeunes neurites sont chargés de grains de sécrétion, on voit tous les fibroblastes du voisinage entrer en activité sécrétoire et se multiplier, aussi bien ceux de la gaine lamelleuse que ceux de l'endonèvre et ceux du tissu conjonctif ambiant. Tous sont pareils ; ce qui cause la différence entre les produits de l'activité des uns et des autres, c'est uniquement la situation de chacun d'eux, par rapport au bourgeon nerveux.

1. Cf. p. 357.

Toutes ces dispositions s'expliquent si l'on considère que les conditions qui amènent la coagulation et celles qui l'empêchent ne peuvent pas se propager avec une facilité identique. Ces conditions, nous nous les représentons actuellement sous la forme de substances solubles spécifiques ; or, nous savons que les différentes substances possèdent des diffusibilités différentes.

*Nous admettons donc que le système neurite-névroglie-fibroblaste*¹, qui constitue ce que l'on peut appeler « l'élément de tissu » dans le nerf périphérique, produit des substances coagulantes et des substances anti-coagulantes (sans parler des substances coagulables qui sont probablement nécessaires à la formation de la membrane de Schwann) ; par la combinaison de leurs périmètres de diffusion, ces substances modèlent le tissu conjonctif et les enveloppes du nerf, aussi bien dans la régénération que dans le développement embryonnaire normal.

Qu'il s'agisse d'un bourgeon de cicatrice nerveuse, d'un organe embryonnaire ou de l'embryon lui-même, le dessin tracé par l'ensemble des périmètres de diffusion autour des éléments anatomiques et des groupements simples ou composés de ces éléments, nous apparaît donc comme le plan de l'édifice conjonctif. Ce plan est destiné à se modifier continuellement au cours du développement normal, à mesure que les parties exécutées viennent transformer les périmètres de diffusion ; aussi le processus ne peut-il se dérouler régulièrement que s'il reste continu. C'est la raison pour laquelle les cicatrices ne reproduisent jamais exactement les tissus qu'elles remplacent, mais restent toujours des accommodages ; et c'est pourquoi, en particulier, l'enveloppe fibreuse des portions régénérées d'un nerf ne reprend jamais la structure d'une gaine lamelleuse normale.

Mais ces considérations ne suffisent pas à rendre compte de toutes les dispositions. Il faut y ajouter la notion de l'influence des actions mécaniques, qui a été si bien étudiée par Roux et ses élèves.

1. Ce système, exclusivement propre au nerf *périphérique*, peut se décompléter, mais uniquement dans l'ordre indiqué ci-dessus : il peut perdre son neurite et se transformer en un système : névroglie-fibroblaste, beaucoup plus sclérogène que le système complet, enfin le fibroblaste peut rester seul ; mais jamais le neurite n'existe sans névroglie et fibroblastes, et jamais la névroglie ne se montre sans fibroblastes satellites.

Cette influence se voit clairement dans les cicatrices nerveuses ¹ ; elle est due à la constitution moléculaire des coagulums albuminoïdes physiologiques. On sait qu'il existe deux types de ces coagulums : le *type fibrineux* et le *type caséeux*. Ce dernier, impropre à l'édification des tissus, ne se rencontre, en dehors de la cavité du tube digestif, que dans des productions pathologiques. Le type fibrineux, au contraire, est éminemment plastique, et c'est à lui qu'appartiennent toutes les substances conjonctives. Or, les fibrilles, qui caractérisent ce type, résultent de la juxtaposition de micelles où les molécules sont orientées ; il n'y a donc rien d'étonnant à ce que leur direction, et par conséquent toute la disposition des ensembles qu'elles forment, soient influencées par les pressions, les tractions, les frictions, en un mot par toutes les causes mécaniques qui contribuent à modeler le tissu conjonctif.

C'est grâce à l'ensemble de leurs propriétés et à leur mode de formation que les coagulations du milieu intérieur peuvent, tout à la fois, construire *l'habitation des unités protoplasmiques* et édifier *la charpente de l'individu*, sans que pour cela les phénomènes physiques et chimiques dont elles sont le siège soient par eux-mêmes les manifestations d'une vie propre.

Les substances qui résultent de ces coagulations croissent par intussusception, évoluent et se transforment en structures compliquées et variées, alors que les cellules qui leur ont donné naissance, et qui continuent à les gouverner, gardent une forme extérieure relativement simple.

XV

APTITUDES NÉOPLASIQUES DE LA NÉVROGLIE PÉRIPHÉRIQUE GREFFÉE ET NON RÉINNERVÉE ; CONSÉQUENCES AU POINT DE VUE CHIRURGICAL ².

La névroglie périphérique de l'animal adulte récupère, au cours du processus de la dégénération wallérienne, la faculté de croître et manifeste cette récupération de deux façons : 1^o les gaines vides

1. Cf. pp. 357 sqq.

2. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXIX, 18 novembre, 1916. En collaboration avec L. Guyon.

restées en place s'hypertrophient lentement après s'être débarrassées des derniers vestiges du neurite mort ; 2° au niveau de la section, elles donnent naissance à une végétation de travées ramifiées et anastomosées entre elles, qui envahissent les tissus voisins. Or, il se trouve que *cette faculté de croître est fortement exagérée dans un fragment isolé du reste du nerf, par deux sections rapprochées, c'est-à-dire dans un fragment nerveux privé temporairement de circulation*¹. Toutefois, pour que l'exagération se produise, il faut, comme nous allons le prouver, que le fragment nerveux ne soit pas, ou, comme l'un de nous l'a déjà montré, ne soit que tardivement envahi par de jeunes neurites.

Pour étudier ces faits de plus près, nous avons pratiqué sur deux lapins l'opération suivante : on résèque un fragment de 12 millimètres environ du sciatique droit et l'on dépose ce fragment au contact du sciatique gauche dénudé, mais non lésé. Les deux bouts du sciatique droit sont laissés libres de s'écarter et les plaies sont simplement refermées par une suture de la peau ; guérison par première intention. Au bout de cinq mois, l'autopsie est faite.

Le lapin 222 est sacrifié au début d'une rhinite épidémique ; il s'était toujours bien porté et ses troubles trophiques étaient relativement minimes. A gauche, on trouve, à la place où avait été déposé le greffon de sciatique, une tumeur d'aspect fibreux, adhérente au sciatique et aux muscles voisins ; les limites de cette tumeur sont rendues incertaines par l'existence de travées fibreuses qui rayonnent en tous sens et par l'épaississement diffus du tissu conjonctif à son voisinage.

La cicatrice du sciatique droit mesure 27 millimètres environ. Le névrome et surtout le gliome sont énormes et adhérent aux tissus voisins ; le tractus intermédiaire est extrêmement grêle — en fait, l'examen histologique a montré qu'aucune fibre nerveuse n'avait passé dans le bout inférieur du nerf (fig. 112).

Le lapin 278 est mort cachectique ; ses troubles trophiques

1. Voir, à ce sujet, p. 341, ainsi que le travail très intéressant de R. INGEBRIGTSEN (Contribution to the biology of peripheral nerves in transplantation. II. *Life of peripheral nerves of mammals in plasma*. The Journ. of exp. Medicine, febr. 1916) ; cet auteur a montré, par la méthode des cultures de tissus, que la névroglie des nerfs chez l'animal adulte ne reprend que progressivement la faculté de croître au cours de la dégénération wallérienne, et que la forme de la végétation varie suivant l'âge de la dégénération au moment de la prise du fragment mis à cultiver.

étaient très graves ; un mois avant sa mort, il s'était brisé la jambe à la partie inférieure et le pied était resté ballant ; de plus, il avait une diarrhée continuelle. A l'autopsie, les lésions contrastent avec celles du lapin 222 ; la greffe a bien donné naissance à une tumeur mais celle-ci est beaucoup moins volumineuse que dans le premier cas ; d'autre part, la cicatrice du sciatique droit présente un aspect normal : le névrome et le gliome sont petits, le tractus intermédiaire est bien développé. Pourtant, l'examen histologique a montré que la régénération du bout inférieur du nerf est mauvaise ; il a passé environ dix fois moins de fibres à myéline que dans les cas où la régénération anatomique peut être considérée comme bonne.

En résumé, l'un des lapins a donné une hypertrophie énorme de la névroglie dans la greffe et aux deux bouts du nerf sectionné, avec restauration absolument nulle de ce dernier ; chez l'autre lapin, les propriétés hyperplasiques de la névroglie étaient moindres, mais il s'était produit une régénération du bout inférieur du nerf. L'opération avait été faite le même jour (16 février) sur deux animaux de même taille mais de pelages différents ; le lapin 222 avait la couleur du lapin de garenne ; l'autre était blanc avec un peu de jaune.

Il est bien évident qu'une corrélation doit être admise entre ces deux ordres de faits qui varient en sens inverse, dans nos deux expériences : tendance générale à l'hyperplasie névroglie et régénération du nerf sectionné. D'autre part, si nous nous reportons à l'ensemble de nos recherches, nous sommes amenés à penser que les différences qui existent entre ces deux cas, doivent être imputées aux réactions individuelles et non à l'état de santé des deux animaux ; et cette opinion paraîtra admissible si l'on considère que c'est l'animal cachectique qui a donné la cicatrice la moins mauvaise.

Le petit nombre de nos observations, limitées à l'auto-transplantation, nous interdit d'aller plus loin dans la voie des interprétations ; il nous suffira d'avoir posé un jalon dans un territoire neuf. Nous aurons à pratiquer plus tard des homo-transplantations, à rechercher ce que donneraient des inoculations en série, à voir si les humeurs sont modifiées par le développement de cette névroglie néoplasique et s'il est possible d'intervenir pour diriger dans une

voie favorable le processus de la régénération, si variable d'un individu à un autre. Pour l'instant, nous devons nous borner à la description exacte des faits observés.

L'examen histologique, pratiqué sur des coupes en série, après fixation au liquide J, de Laguesse, a montré que le fragment du nerf greffé est resté reconnaissable au centre des tumeurs ; il a conservé sa gaine lamelleuse ; ses travées névrogliques, hypertrophiées,

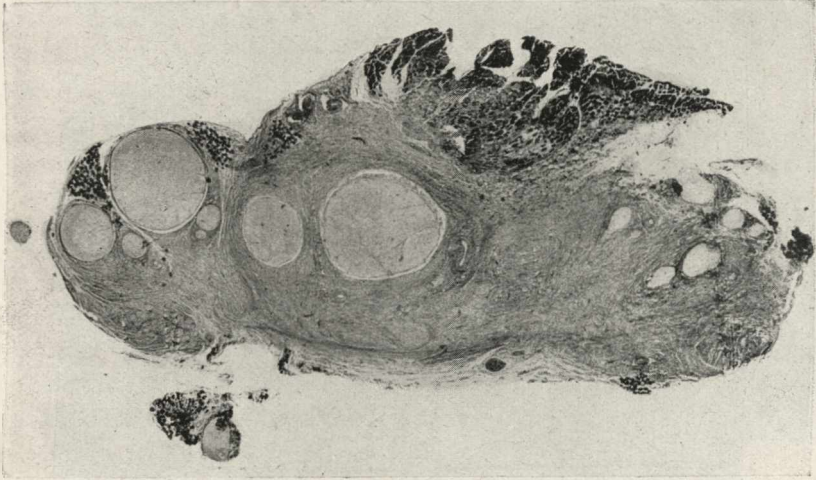


Fig. 109. — Coupe de la tumeur du lapin 222. On voit à gauche la coupe des deux faisceaux du sciatique gauche normal ; à côté, la coupe des deux faisceaux du fragment de sciatique droit greffé ; à droite, les petits faisceaux des nerfs de la région postérieure de la cuisse, complètement englobés par le néoplasme ; en haut, la coupe des muscles adhérents à la tumeur et envahis par la névrogliose.

Grossissement de 10 diamètres.

sont restées en place ; mais il a considérablement diminué de longueur, parce que sa gaine lamelleuse, sur une certaine étendue à chaque extrémité, s'est trouvée envahie et détruite par la prolifération névrogliose. Transversalement, ses dimensions sont un peu augmentées chez le lapin 222 et un peu diminuées chez le lapin 278, l'hypertrophie de la névrogliose n'ayant pas tout à fait compensé la disparition des neurites chez ce dernier.

Le néoplasme proprement dit représente environ dix fois le volume primitif du greffon dans le premier cas, deux fois et demie seulement dans le second. La fig. 109 montre comment il adhère aux

muscles et au sciatique ; il enveloppe ce dernier en partie ; quant aux petits nerfs des muscles postérieurs de la cuisse, ils sont entièrement englobés dans la tumeur (fig. 110).

Le tissu néoplasique est formé par des travées névrogliales, disposées en trousseaux orientés dans tous les sens. L'élément de tumeur comprend : 1° une travée névrogliale multinucléée ; 2° la gaine collagène qui lui adhère et qui envoie souvent des prolonge-

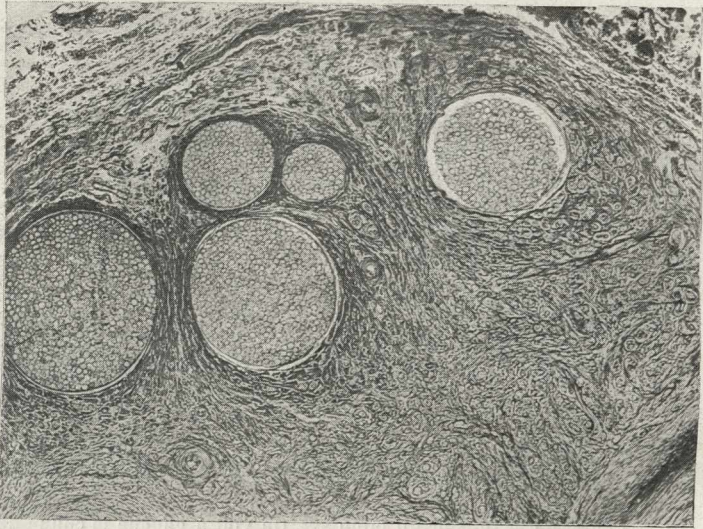


Fig. 110. — Glio-fibrome englobant des fascicules nerveux, non altérés en eux-mêmes. Dans l'angle inférieur droit, coupe d'une artère.

Grossissement de 100 diamètres.

ments dans son intérieur ; 3° des fibroblastes nombreux, appliqués à la surface de cette gaine ; 4° une seconde enveloppe collagène (fig. 111). Souvent, deux ou trois travées névrogliales sont associées dans une loge commune.

Si l'on veut bien se reporter à une note antérieure ¹, on comprendra que la travée névrogliale contient en puissance toutes les gaines de Schwann du faisceau nerveux qui pourrait naître à ses dépens, si de jeunes cylindraxes venaient à l'envahir ; que la couche adhérente de substance collagène, avec prolongements dans l'épaisseur

1. Cf. p. 350.

de la travée névroglie, représente l'endonèvre de ce faisceau nerveux à venir ; que la couche collagène externe est l'ébauche de la gaine lamelleuse de ce même faisceau ; enfin que les fibroblastes situés entre les deux couches collagènes seraient destinés à peupler d'une part l'endonèvre, d'autre part la gaine lamelleuse.

Il existe, en outre, des faisceaux collagènes interstitiels plus ou moins nombreux suivant les régions : à la périphérie ils deviennent de plus en plus volumineux et forment à la tumeur une enveloppe presque purement fibreuse, qui se continue insensiblement avec les tissus sclérosés des alentours. Enfin, la tumeur est irriguée par des artères nombreuses, volumineuses et très musculaires.

Cette tumeur est donc exactement un *glio-fibrome*. Pour bien établir que le *fibrome* est absolument subordonné au gliome, il suffit de pratiquer des greffes d'autres tissus et de voir comment elles se comportent. Si, par exemple, on dépose au contact du sciatique dénudé un fragment de tendon ou d'artère provenant d'un animal de même espèce, au bout de plusieurs semaines on trouve la greffe reprise et faisant corps avec le tissu cellulaire ambiant. Mais cette greffe n'a subi aucune hypertrophie, elle n'est nullement « adhérente » aux organes voisins et le tissu conjonctif lâche qui l'entoure ne présente pas le plus petit épaissement : la région est revenue entièrement à l'état où elle était avant l'opération, sauf qu'elle contient un fragment de tissu étranger.

La cicatrice du sciatique droit du lapin 278 ne nécessite pas de description spéciale, car elle ne présente aucune particularité. Au contraire, celle du lapin 222 est entièrement anormale. Jamais nous



Fig. 111. — Élément de tumeur : deux travées névrogliales multinucléées, enveloppées chacune par la gaine collagène intimement adhérente, réunies dans une gaine collagène commune ; entre les deux couches collagènes, on voit plusieurs fibroblastes. En dehors, tissu fibreux dense.

Grossissement de 1.000 diamètres : photographie sans retouche.

n'avons encore rien rencontré de semblable et nous sommes portés à supposer que l'évolution, chez le même animal, du gliome décrit plus haut, a pu avoir une influence à distance sur sa formation. Mais son névrome énorme, à part ses dimensions, est fait comme tous les névromes ; son gliome est fait comme le glio-fibrome décrit plus haut. Le bout périphérique du nerf, au-dessous du gliome,

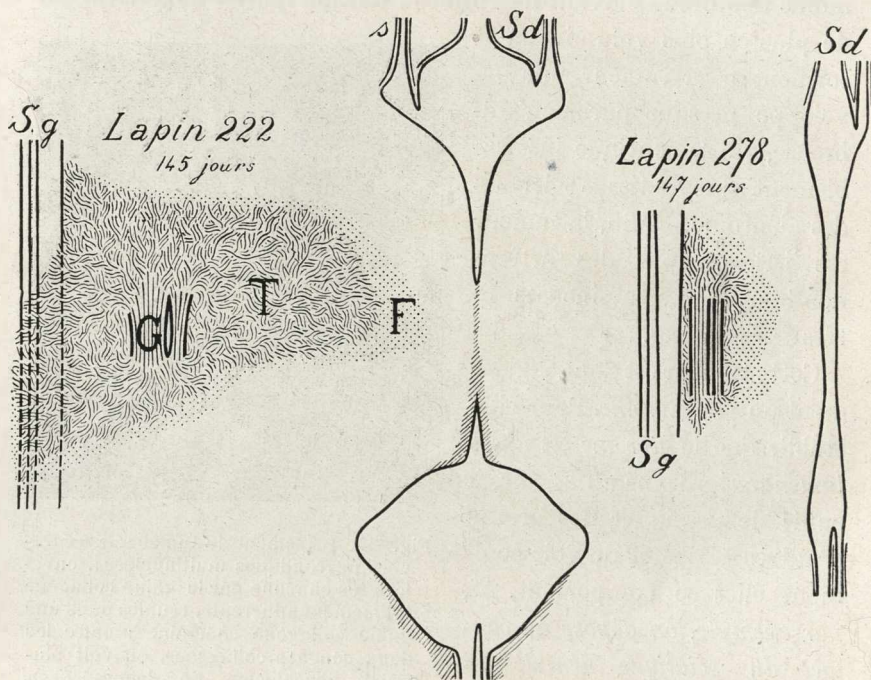


Fig. 142. — Reconstructions graphiques des tumeurs et des cicatrices nerveuses des lapins 222 et 278 (5 mois).

Le petit sciatique (*s*) a été sectionné en même temps que le grand chez le lapin 222. G, greffon ; T, gliome-fibrome ; F, fibrome à peu près pur.

mérite une mention particulière : toutes les travées névrogliales qui sont vides de neurites, ou qui du moins ne contiennent aucun neurite myélinisé, présentent une hypertrophie considérable, exactement du même type que celle observée dans les fragments greffés, persistant au centre de la tumeur de la cuisse gauche. Cette forme d'hypertrophie, nous ne l'avons, jusqu'à présent, rencontrée que dans ce cas et dans les fragments de nerf momentanément privés de circulation ; ici, elle se produit par une sorte d'influence à dis-

tance dans un nerf qui est resté en place, et n'a subi aucune anémie temporaire.

De ces deux observations, nous pouvons déjà conclure que les circonstances inhérentes à l'opération de la greffe et, en premier lieu, l'anémie temporaire, sont en effet, comme nous l'avions supposé, une cause d'exagération des aptitudes néoplasiques de la névroglie. En second lieu, nos expériences montrent le rôle considérable joué ici, comme dans tous les processus qui intéressent la névroglie en général, par les prédispositions individuelles.

Pour terminer cette étude, il nous faut maintenant mettre en évidence le rôle frénateur que joue, à l'égard de la névroglie greffée, l'invasion précoce de neurites jeunes. Dans les greffes nerveuses pratiquées en vue de combler une perte de substance survenue dans un nerf, la coaptation des extrémités du greffon avec les bouts du nerf permet la réinnervation rapide de la névroglie de ce greffon ; dans ce cas l'hyperplasie ne se produit pas, ou du moins ne dépasse pas les limites de ce que l'on voit dans toutes les sutures nerveuses.

Il ne peut être question de donner ici une étude complète des greffes nerveuses destinées à réparer un nerf réséqué, mais seulement d'indiquer les différences qui existent entre ces greffes et celles que nous venons de décrire, en rapport avec la réinnervation précoce dans un cas, impossible ou tardive dans l'autre.

Nous savons déjà que lorsque les neurites arrivent au greffon après que l'évolution vicieuse de la névroglie est achevée, ils ne peuvent plus guère la modifier ¹. Mais s'ils parviennent au contact

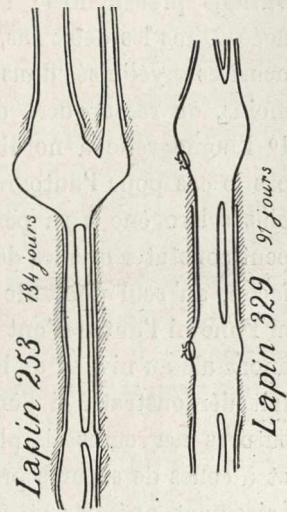


Fig. 113. — Reconstructions graphiques de 2 greffes interposées entre les deux bouts de sciatiques sectionnés ; lapin 329, autotransplantation, 3 mois ; lapin 253, homotransplantation, 4 mois et demi.

Dans ces reconstructions, les dimensions longitudinales sont multipliées par deux ; les dimensions transversales sont proportionnelles aux surfaces de coupe.

1. Cf. pp. 341 sqq.

de la névroglie plus tôt, ils arrêtent jusqu'à un certain point cette évolution.

La figure 113 représente la reconstruction graphique de deux greffes nerveuses, pratiquées pour rétablir la continuité du sciatique après résection d'un fragment ; l'une est une homotransplantation du même âge exactement que les deux cicatrices des observations précédentes ; l'autre est une autotransplantation moins âgée. Dans les deux cas, le résultat, au point de vue du passage de neurites myélinisés dans le bout inférieur du nerf, a été bon. Néanmoins, on remarquera deux différences dans les reconstructions : 1^o l'homogreffe a notablement diminué de volume, ce qui n'est pas le cas pour l'autogreffe ; 2^o l'homogreffe s'est montrée un peu plus sclérogène à sa périphérie que l'autogreffe. A part cela, on peut constater que les deux greffes se sont comportées de la même façon, au seul point de vue qui nous intéresse pour le moment : ni l'une ni l'autre n'ont donné lieu à une prolifération névroglie anormale au niveau de leurs extrémités. Ce résultat paraîtra tout à fait démonstratif si l'on compare ces reconstructions à celles de sutures nerveuses simples, d'une part (fig. 100 et 101, pp. 363-4), et à celles de sutures pratiquées sur des segments de nerfs temporairement anémiés et non réinnervés ou tardivement réinnervés, d'autre part (fig. 89, p. 343).

Les faits que nous venons de rapporter ne doivent pas être considérés du seul point de vue théorique ; ils ont une signification pratique très précise, car ils montrent nettement l'influence sclérogène des débris de nerfs qui peuvent être abandonnés dans une plaie anfractueuse. *Les fragments isolés de tissu nerveux doivent être soigneusement enlevés, et les lambeaux flottants de nerfs déchirés doivent être abrasés toutes les fois que le chirurgien a l'occasion de régulariser une plaie fraîche, car, indépendamment de toute infection, ces débris détermineront la formation d'une cicatrice fibreuse, adhérente et inextricable.*

XVI

SUR LA GREFFE DES TISSUS MORTS ET EN PARTICULIER SUR LA RÉPARATION DES PERTES DE SUBSTANCE DES NERFS A L'AIDE DE GREFFONS NERVEUX CONSERVÉS DANS L'ALCOOL ¹.

Si les substances conjonctives sont des coagulums inertes, formés au contact des cellules de l'organisme et leur servant d'habitation, on peut supposer que, empruntées à des tissus morts et greffées au sein de tissus vivants, ces substances ne se comporteront pas comme des corps étrangers et ne provoqueront pas la phagocytose.

L'expérience prouve le bien-fondé de cette hypothèse et donne ainsi un nouvel appui à la théorie générale que j'ai formulée récemment, au sujet de la nature et de la genèse des substances conjonctives ². Non seulement l'appareil conjonctif des greffons tués par l'alcool ou le formol persiste, intact, mais encore il se rattache promptement à l'appareil conjonctif des tissus vivants qui ont reçu ces greffons.

La greffe morte reprend et devient adhérente ; bientôt il est impossible de préciser ses limites, parce que la soudure entre ses substances conjonctives et celles des tissus environnants s'est effectuée à la perfection.

Lorsque la morphologie de la trame conjonctive le permet, les fibroblastes venus des parties vivantes envahissent la greffe morte et s'y établissent, à la place des anciens habitants. Si, au contraire, l'immigration est impossible, les masses conjonctives restent en place inaltérées et adhérentes, mais non enkystées.

La seule phagocytose que l'on puisse observer dans le cas de *greffe homoplastique* est celle que nécessite l'enlèvement des protoplasmas morts ; mais dans les greffes hétéroplastiques de fragments d'artères, j'ai obtenu, à cet égard, des résultats contradictoires, dont la cause devra être élucidée ultérieurement.

Les tissus auxquels je me suis adressé sont : les tuniques artérielles, où il est facile de repérer la plus petite modification apportée

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXX, 8 mai 1917.

2. Cf. pp. 366 sqq.

à l'appareil conjonctif — les tendons — le cartilage — enfin le nerf ; j'ai laissé de côté, pour l'instant, le tissu osseux, dont les greffes mortes ont déjà été l'objet de nombreuses études, mais qui m'a paru trop compliqué pour servir de point de départ aux recherches que j'ai entreprises. Mes expériences suffisent dès maintenant à établir la réalité des faits observés et aussi la possibilité de les utiliser dans la pratique chirurgicale. Mais de ce côté il reste beaucoup à faire pour mettre au point la technique. Comme les expériences nécessaires sont forcément multiples et de longue durée, j'ai dû me borner, pour l'instant, à un exposé préliminaire des résultats acquis et des notions théoriques qui en découlent.

Un morceau d'artère de lapin qui a séjourné plusieurs jours dans l'alcool, ou dans le formol à 10 p. 100, est greffé dans le tissu cellulaire lâche d'un lapin, au voisinage du sciatique par exemple. Au bout de plusieurs semaines, l'autopsie est faite ; si la greffe a été parfaitement aseptique, il ne reste plus aucune trace de l'opération ; le tissu conjonctif a repris exactement sa minceur et sa transparence normales ; mais il contient un organe nouveau, auquel il adhère et avec lequel il affecte exactement les mêmes connexions qu'avec le nerf sciatique ; cet organe est le fragment d'artère déposé au moment de l'opération ; il a gardé la forme et les dimensions qu'il avait lors de son insertion, et si les surfaces de section présentent quelques irrégularités, ces irrégularités se retrouvent telles quelles au moment de l'autopsie. La seule modification apparente est que le greffon a repris sa souplesse normale qu'il avait perdue au cours de la fixation subie.

Sur les coupes transversales, les lamelles collagènes de la tunique externe et l'appareil élastique de la tunique moyenne ont conservé exactement leur morphologie et leur colorabilité normales ; la lumière est comblée par un tissu conjonctif très délicat, contenant souvent des cellules adipeuses. La tunique externe, d'aspect normal, se continue insensiblement avec le tissu cellulaire ambiant. Les fibroblastes ont envahi cette tunique externe ; ils ont pénétré assez irrégulièrement dans la tunique moyenne, dont de grands espaces restent inhabités. Il existe en outre des cellules migratrices éparses (mononucléaires), en nombre généralement peu considérable.

Sur les coupes longitudinales, les extrémités sectionnées des lames élastiques n'ont pas été modifiées : elles sont reliées entre elles par une mince lamelle conjonctive qui adhère à chacune d'elles.

Un tendon de lapin greffé sur le trajet d'un nerf ou sous la peau de l'oreille d'un lapin, après avoir été passé au formol et à l'alcool, présente ses faisceaux collagènes intacts au bout de plusieurs semaines ; il est réhabité par des fibroblastes qui sont à l'état quiescent.

Une rondelle de cartilage auriculaire adulte, découpée à l'emporte-pièce, conservée un jour dans l'alcool à 90° et greffée sous la peau de l'oreille d'un lapin reprend aussi bien qu'une rondelle de cartilage vivant. Au bout de plusieurs mois (9 mois dans une expérience), la substance cartilagineuse, bien que fixée à l'alcool, n'a subi aucune atrophie et affecte avec le tissu conjonctif ambiant exactement les mêmes connexions que la substance cartilagineuse d'une greffe vivante, ou bien que la substance du cartilage auriculaire normal.

La seule différence est que la basophilie a disparu, sauf autour de quelques capsules ; on sait que les substances cartilagineuses, et surtout les capsules, se colorent vivement par les couleurs basiques, l'hématoxyline par exemple ; cette propriété, variable suivant les points, n'appartient pas en propre à la substance cartilagineuse, mais lui est conférée par un mordant qui l'imprègne ; ce mordant disparaît dans les greffes mortes, sauf dans certains points où la greffe morte est très rapprochée du cartilage vivant de l'oreille et se trouve encore dans le périmètre de diffusion des substances sécrétées par ce dernier.

La disparition du mordant, qui est évidemment en quantité infinitésimale, ne modifie ni le volume, ni la consistance, ni la texture de la substance cartilagineuse ; les autres affinités de cette substance restent intactes, par exemple celle pour la fuchsine acide dans la méthode de v. Gieson.

Au niveau de la surface de section, on observe un phénomène curieux ; les capsules qui ont été entamées sont envahies par des fibroblastes accompagnés d'une houppe de fibres collagènes (fig. 114 A et B), mais ces fibroblastes ne parviennent pas à faire la plus

petite érosion dans la substance cartilagineuse, dont les angles restent vifs¹.

On remarquera aussi qu'il ne se forme pas de périchondre au con-

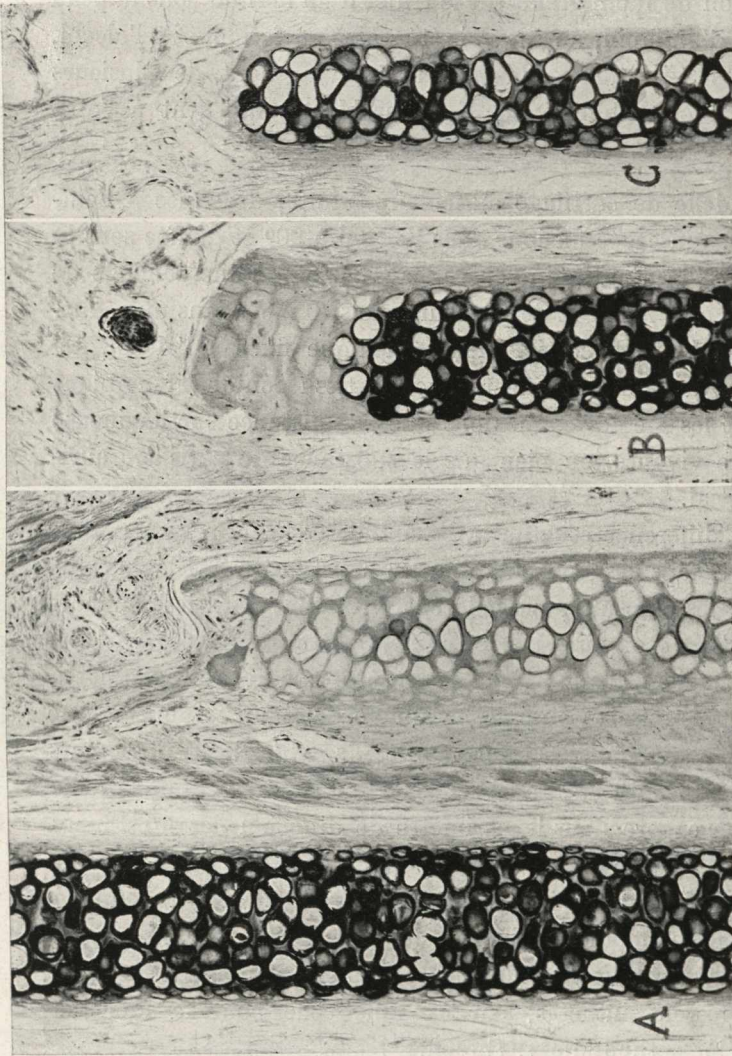


Fig. 144. — Greffes homoplastiques de cartilage auriculaire dans l'oreille du lapin 299 ; durée de l'expérience : 267 jours (12 juillet 1916-5 avril 1917).

A. Grefle morte ; à gauche, le cartilage de l'oreille. La substance fondamentale de la greffe a perdu sa basophilie.
B. Grefle vivante, dont le bord a été mortifié par l'action de l'emporte-pièce. Sauf la partie de la basophilie, la partie mortifiée affecte, avec les tissus environnants, exactement les mêmes rapports que la partie restée vivante.
C. Grefle vivante.

On remarquera que le périchondre ne s'est refait, au niveau des surfaces de section, ni dans les greffes mortes, ni dans la greffe vivante. Hémalun, grossissement de 100 diamètres.

tact de ces surfaces ; mais il en est de même pour les rondelles greffées vivantes et restées vivantes, conformément à la doctrine d'Ollier.

1. Cf. p. 310.

Naturellement, les cellules sont mortes ; leur soma est resté inaltéré dans sa forme. La texture du cartilage ne permet ni aux phagocytes d'enlever ces cadavres cellulaires ni aux fibroblastes de venir réhabiter la greffe morte, sauf dans les points où une fissure leur a donné accès dans une capsule. La greffe morte reste donc en place, adhérente et inaltérée, quoique inhabitée ; son rôle mécanique est identique à celui que remplirait une greffe vivante. Il est inutile d'insister sur l'intérêt que présente ce fait au point de vue de la pratique chirurgicale, mais je dois faire observer que je n'ai pas encore étudié ce qui se passe dans les greffes mortes hétéroplastiques de cartilage.

La figure 114 B représente une disposition curieuse ; sous l'influence du traumatisme exercé par l'emporte-pièce, les cellules du bord de la greffe sont mortes sur une certaine étendue, de telle sorte que la pièce est à la fois une greffe vivante et une greffe morte ; la limite entre les deux parties est marquée simplement par la perte de la basophilie de la substance cartilagineuse ; il n'y a aucune réaction de la partie vivante au contact de la partie morte, aucune ébauche d'un processus d'élimination.

Ceci paraît en contradiction avec ce que nous croyons savoir de la nécrose du cartilage et de son exfoliation à l'état pathologique. En réalité, ce n'est pas la mort de la substance fondamentale ni celle de ses habitants qui constituent la « nécrose », au sens anatomopathologique du mot, mais bien l'imbibition par des substances toxiques ; celles-ci provoquent des réactions de la part des cellules cartilagineuses restées vivantes et capables de modifier autour d'elles ou de dissoudre la substance fondamentale ; en outre, ces poisons peuvent provoquer la phagocytose.

Tous les exemples que je viens de passer rapidement en revue montrent que, lorsque l'on greffe un fragment de tissu vivant, on pratique en réalité deux opérations distinctes, qu'il convient de différencier nettement : 1° on introduit dans un organisme un fragment de trame conjonctive emprunté à un autre organisme ; 2° on transporte en même temps les cellules vivantes qui habitent cette trame inerte.

La reprise de la greffe, lorsqu'elle se fait intégralement, suppose

deux facteurs indépendants l'un de l'autre : 1^o l'adhérence du greffon due à un travail purement physique de coagulation, qui soude le réseau conjonctif greffé au réseau conjonctif des tissus dans lesquels le greffon a été introduit ; ce travail peut être comparé à celui qui soude entre eux deux cristaux plongés dans une solution saturée ; 2^o la survie des cellules, qui dépend de circonstances complexes. Ces deux facteurs sont tellement indépendants l'un de l'autre, que l'adhérence d'une greffe morte se produit exactement comme celle d'une greffe vivante.

La greffe morte est donc équivalente à la greffe d'un réseau conjonctif isolé. Inversement, à l'état pathologique, la greffe de cellules vivantes isolées s'observe dans les métastases cancéreuses.

Toutes les fois que le résultat cherché sera d'ordre purement mécanique, la chirurgie pourra donc employer avec avantage des greffes mortes à la place des greffes vivantes, à la condition que la technique soit bien fixée, ce qui exigera encore de nombreuses expériences.

Les greffons resteront intacts, si toutefois ils sont placés dans une région quiescente et si les phénomènes de cicatrisation ne suffisent pas à tirer les tissus environnants de leur état de repos.

Si, par contre, les greffons sont placés dans une région qui est le siège d'un processus évolutif, sur le trajet d'une régénération nerveuse par exemple, la trame conjonctive greffée sera remaniée d'autant plus facilement qu'elle est privée des cellules qui ont présidé à sa formation.

Mais, dans ce cas, encore, il ne semble pas que les phagocytes attaquent les substances conjonctives, qui sont remodelées par des procédés semblables à ceux mis en œuvre lors du développement normal des tissus.

Ceci m'amène à l'emploi des greffes mortes pour rétablir la continuité d'un nerf ayant subi une perte de substance. Dans ces greffes, en effet, le remaniement de la charpente conjonctive est complet.

J'ai montré précédemment que la continuité d'un nerf peut parfaitement se rétablir sans précautions spéciales, même lorsque l'écartement des bouts atteint plusieurs centimètres. Mais il est évident que l'on ne peut pas espérer cet heureux résultat avec les

délabrements régionaux qui accompagnent la lésion nerveuse dans les blessures de guerre. Et d'ailleurs l'étude du tractus cicatriciel dans les cas expérimentaux prouve que si le cordon fibreux dense, qui réunit les bouts en pareil cas, joue un rôle très utile, par contre, il gêne l'expansion des faisceaux de régénération et nuit à la maturation du nerf nouveau.

La suture dite tubulaire répond à la crainte que l'on éprouve, de voir les jeunes fibres nerveuses se perdre en s'éparpillant et manquer l'entrée du bout inférieur. Mais ce procédé n'est logique qu'en apparence ; si l'on y réfléchit on comprend aisément que l'espace libre, offert au cheminement des jeunes fibres nerveuses, est en réalité bientôt obturé par un tissu conjonctif dense, dont le développement est très rapide ; les conditions deviennent vite très mauvaises pour la régénération nerveuse, d'autant plus que les parois du tube paraissent gêner considérablement la nutrition du contenu.

Quand ces parois sont minces et perméables, comme celles d'une veine, le résultat final peut n'être pas trop mauvais ; on en verra un exemple dans l'observation relatée plus loin. Mais si l'on emploie un tube formé d'une substance imperméable, telle que le collodion, l'empêchement apporté à la régénération est absolu, ainsi que je m'en suis assuré.

Il faut donc placer sur le trajet des jeunes fibres nerveuses une substance solide, qui leur soit perméable et qui en même temps ne permette pas au tissu fibreux de s'installer à leur place. La greffe d'un faisceau musculaire, que j'ai pratiquée trois fois chez le chien, ne m'a pas donné de résultats supérieurs à ce que l'on obtient sans greffe d'aucune sorte ; dans ces expériences je n'avais fait que des pertes de substance peu étendues, un centimètre et demi environ ; peut-être le procédé mériterait-il une étude plus approfondie.

Mais il est bien évident que le procédé idéal serait la greffe d'un nerf vivant, si de nombreuses difficultés ne surgissaient pas dans la pratique. Tout le monde connaît ces difficultés, il est inutile de les énumérer ; je ferai seulement remarquer qu'elles imposent, le plus souvent, une grande économie de matière, alors qu'il conviendrait de pratiquer largement les excisions sur le nerf à réparer.

Je ne veux prendre parti ni pour les interventionnistes, ni pour

les abstentionnistes, parce que j'estime que, si les progrès de la technique chirurgicale permettaient d'opérer à coup sûr la reconstitution d'un nerf altéré, les discussions en cours cesseraient aussitôt. Mais lorsque le chirurgien s'est décidé à intervenir, il faut que l'opération soit large. Si bonne que soit la reprise de la greffe, l'avenir du nerf est gouverné par la qualité du neuro-glio-fibrome qui se forme entre le bout supérieur du nerf et le greffon. Cette région est le siège de nombreux accidents, que je compte décrire bientôt, et qui influent notablement sur la puissance de régénération du nerf. Si le bout supérieur d'où part la végétation des jeunes fibres, n'est pas sain, l'inconvénient peut être fort grand ; or, c'est au niveau du bout supérieur que les altérations consécutives aux traumatismes s'étendent le plus loin et prennent le plus d'importance. Il faut donc réséquer largement le bout supérieur. Le bout inférieur du nerf, en dehors de certaines altérations dont j'ai indiqué précédemment la cause¹, paraît être moins susceptible ; sa réaction pathologique est habituellement plus simple, sans doute parce que sa structure est moins complexe, tant qu'il est privé de neurites.

Il faudrait donc trouver un greffon aussi bon que le nerf vivant, et dont on pût être prodigue. Les notions nouvelles sur la nature des substances conjonctives que j'ai exposées ici récemment, m'ont amené à supposer que ce greffon pourrait être un nerf mort emprunté au besoin à une espèce animale différente. L'expérience a donné des résultats encourageants.

EXP. I (chien XI). — Une chienne griffonne adulte est opérée le 5 avril 1916 ; on sectionne les deux sciatiques. Au bout de 7 et de 19 jours, on enlève successivement la cicatrice gauche et la cicatrice droite ; il en résulte des deux côtés une large brèche dans la continuité du nerf (quatre centimètres environ). Cette brèche est réparée, à gauche, par une suture tubulaire pratiquée à l'aide d'une veine de lapin conservée depuis vingt-quatre heures dans le formol, puis dans l'alcool à 90° ; à droite, par la greffe d'un sciatique de lapin conservé dans l'alcool à 90° pendant trois jours.

Le 25 avril 1917, l'animal est sacrifié, les pièces sont représentées

1. Cf. p. 341.

par la figure 115. A gauche, la patte a perdu les trois doigts médians, mais la plaie est complètement cicatrisée. Les muscles du

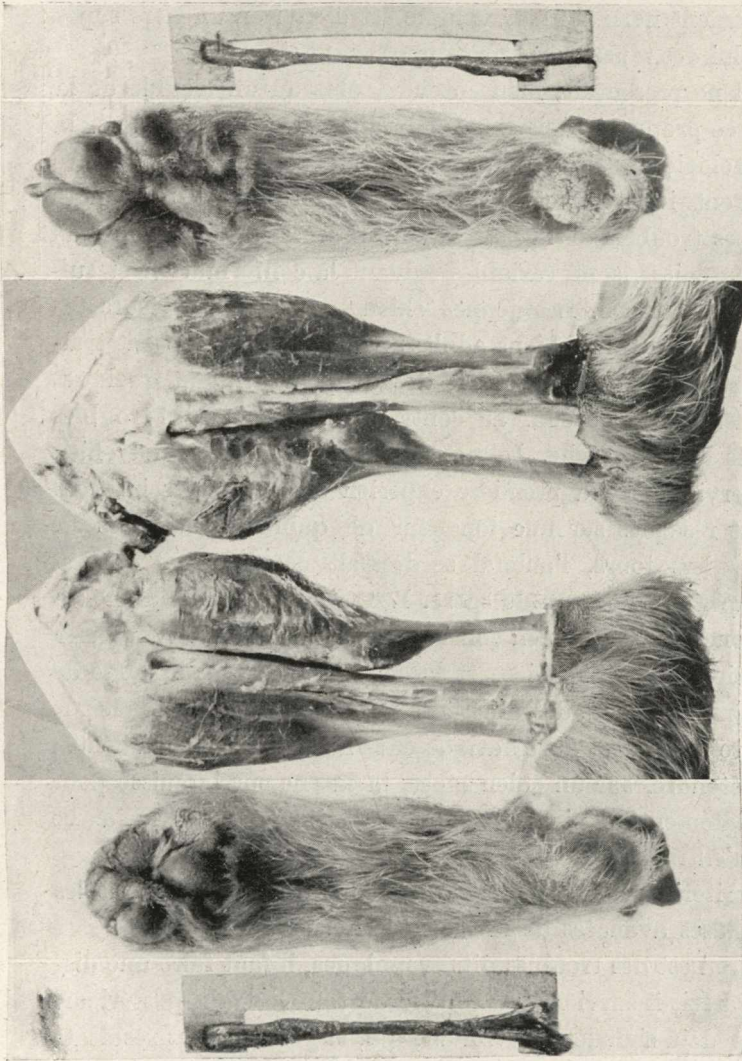


Fig. 115. — Chien XI. Resection des deux sciatiques sur une longueur de 4 centimètres. Suture tubulaire à gauche ; greffe nerveuse hétéroplastique morte à droite (sciatique de lapin conservé dans l'alcool à 90%). Durée de l'expérience : un an (5 avril 1916-25 avril 1917).

A gauche : Cicatrice nerveuse adhérente aux muscles, fibreuse, inextricable, avec gros névrome supérieur ; mutilation des orteils ; restitution musculaire incomplète.

A droite : Restitution musculaire parfaite ; intégrité complète du pied ; cicatrice nerveuse grêle, mais régulière et dépourvue de toute adhérence avec les tissus environnants ; névrome supérieur peu volumineux. Réduction de un tiers.

mollet et de la région antéro-externe de la jambe sont assez volumineux. Le résultat pourrait donc être considéré comme satisfaisant, si la patte droite n'était pas là comme terme de comparaison. Cette patte n'a subi aucune mutilation ; le talon porte un

durillon qui manque à gauche et qui indique que l'animal s'appuyait principalement sur le côté droit dans les stations assise et couchée ; les muscles de la jambe ont un développement qui semble être entièrement normal ; leur volume est d'environ un tiers supérieur de celui des muscles du côté opposé.

L'animal ne présentait, bien entendu, plus aucun trouble de la marche. A ce propos, je dois entrer ici dans quelques détails, car la symptomatologie des lésions du sciatique chez le chien semble être singulièrement ignorée actuellement et il en résulte d'étranges illusions. Les troubles de la marche, après section du sciatique au milieu de la cuisse, sont variables suivant la conformation et suivant l'âge de l'animal. Les jeunes chiens marchent sur leurs talons qu'ils ulcèrent ; les chiens adultes peu vigoureux laissent traîner leurs orteils et marchent sur le dos du pied pendant quelques jours ; les chiens vigoureux, au contraire, n'ont que des troubles très fugitifs de la marche. Je me rappelle encore le grand chien qui m'a servi pour ma première expérience ; les deux sciatiques avaient été réséqués sur une longueur de quinze millimètres et, dès les premiers jours, l'animal se dressait correctement debout pour attraper un morceau de sucre. Les troubles de la marche ne peuvent donc pas être pris en considération lorsque l'on veut juger de l'évolution d'une cicatrice, et la cause en est dans le mode de liaison des mouvements des différents segments du membre chez le chien. Cette liaison est automatique et se fait à l'aide de ligaments ; il suffit d'étendre, sur un chien mort, la jambe sur la cuisse pour qu'immédiatement le pied s'étende irrésistiblement sur la jambe et pour qu'en même temps les orteils se redressent.

Le seul critérium doit être la récupération du volume des muscles dans les phases avancées de la régénération nerveuse.

Pour ce qui est des troubles dits trophiques, il faut faire une distinction. Parfois il survient une phtisie de tout le train postérieur, phénomène déjà signalé par Vanlair, qui, si j'en crois les résultats d'une autopsie, ne reconnaît pas pour cause une lésion ascendante, mais paraît appartenir à la catégorie des troubles réflexes, si magistralement mis en lumière par Babinski et Froment. On observe aussi la chute des ongles, sur la cause de laquelle je ne suis pas bien fixé.

Mais les accidents les plus fréquents sont, chez le chien adulte et le lapin, la mutilation des doigts, chez le lapin et le tout jeune chien l'escarre talonnière. Cette dernière est très précoce et se développe fatalement, sauf lorsque l'on prend de très grandes précautions ; c'est un véritable trouble trophique. La perte des orteils, au contraire, est un phénomène inconstant beaucoup plus tardif, et qui n'appartient nullement à la catégorie des troubles trophiques.

La mutilation du pied résulte de ce que les animaux ont des sensations, qui partent de la cicatrice, et qu'ils localisent ces sensations à la périphérie ; l'anesthésie aidant, ils dévorent leurs orteils. Autant que j'ai pu en juger, cet accident se produit vers le quinzième jour chez le chien et vers le trentième jour chez le lapin ; il est lié vraisemblablement à une certaine phase de la cicatrice ; c'est vers le quinzième jour que la myéline commence à apparaître et que, par conséquent, les cylindraxes augmentent de volume chez le chien comme chez le lapin. Est-ce la cause ? Je ne saurais le dire.

Mais ce qui est certain, c'est que la mutilation est relativement plus fréquente et plus grave lorsque la cicatrisation du nerf se fait mal.

A la suite de l'observation du chien XI, nous pouvons donc formuler les conclusions suivantes : *A droite, l'absence de toute mutilation et la récupération complète du volume des muscles montrent que la greffe hétéroplastique de nerf mort a fonctionné d'une façon parfaite et n'a provoqué à aucun moment des sensations douloureuses. A gauche, la suture tubulaire a donné un résultat définitif beaucoup moins bon et a causé des douleurs à une certaine période, d'où la mutilation observée.*

Les constatations anatomiques faites sur les cicatrices nerveuses sont entièrement d'accord avec ces conclusions : *A droite, la greffe est assez mince, mais de calibre très régulier et pas plus adhérente aux tissus environnants qu'un nerf normal ; sa longueur est de quatre centimètres ; le névrome supérieur est relativement petit. A gauche, au contraire, la cicatrice, de même longueur, est fibreuse, difforme, inextricable, adhérente sur toute son étendue, et précédée d'un névrome volumineux et allongé.*

L'examen histologique n'a pas encore été pratiqué, mais cette lacune est comblée par les trois expériences suivantes, poussées

beaucoup moins loin, où j'ai pratiqué sur le lapin, simultanément, des *greffes autoplastiques vivantes* et des *greffes homoplastiques mortes*.

EXP. II et III. — Le sciatique droit du lapin 218 est réséqué sur une étendue de un centimètre environ, le 19 avril 1916 ; on pratique une *greffe homoplastique morte* à l'aide d'un nerf conservé dans l'alcool à 90° depuis six jours ; en même temps, on sectionne

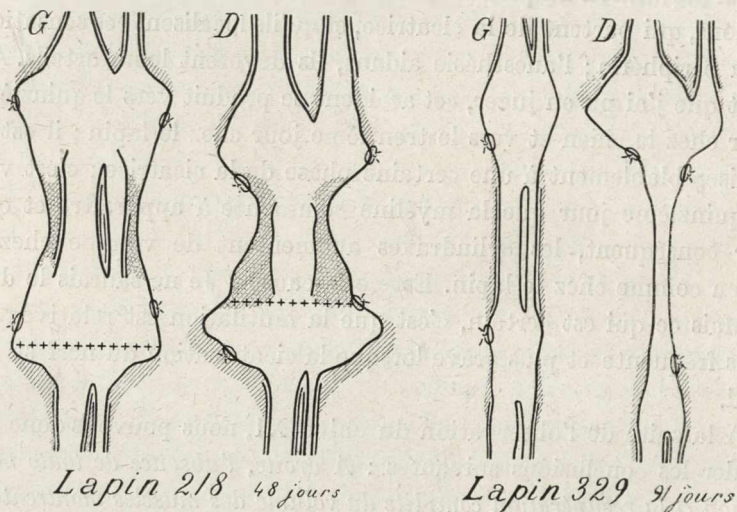


Fig. 116. — Exp. II et III. Greffes homoplastiques mortes (nerf conservé dans l'alcool) sur les sciatiques droits ; greffes autoplastiques vivantes sur les sciatiques gauches.

Reconstructions graphiques ; dimensions transversales proportionnelles à la surface des coupes ; dimensions longitudinales $\times 2$; + + +, limites de la myélinisation.

le sciatique gauche sur deux points distants d'environ un centimètre et l'on suture ; cette opération constitue une *greffe autoplastique vivante*, faite dans les meilleures conditions possibles.

Le lendemain le lapin 329 subit les mêmes opérations, avec cette différence que la *greffe homoplastique morte*, pratiquée à droite, provient d'un nerf conservé depuis sept jours.

Le lapin 218 est tué au bout de quarante-huit jours et le lapin 329 au bout de 92 jours. La figure 116 représente la reconstitution graphique des cicatrices, qui sont remarquablement bonnes d'un côté comme de l'autre, mais *un peu plus avancées dans leur évolution du côté de la greffe homoplastique vivante*.

On remarquera que les greffes autoplastiques vivantes, dans ces deux cas, n'ont pas subi de diminution de volume, tandis que les greffes mortes se sont réduites, surtout chez le lapin 329. Chez ce dernier le névrome est plus volumineux du côté de la greffe morte.

Au point de vue de l'adhérence fibreuse avec les tissus voisins, les deux greffes mortes ne se sont pas comportées de la même manière ; chez le lapin 218, la greffe morte est adhérente latéralement aux tissus environnants et enveloppée, comme d'ailleurs la greffe vivante, par une atmosphère fibreuse contenant des faisceaux de régénération irrégulièrement répartis ; cela tient à ce que les nerfs de ce lapin ont régénéré avec une grande vigueur et à ce que les produits de régénération, tout en restant bien orientés, n'ont pas pu pénétrer tous dans les greffons ; le neuro-glio-fibrome a débordé tout autour. Au contraire, la greffe morte du lapin 329 est nettement circonscrite par une lamelle conjonctive très mince, et, comme celle du chien XI, elle ne présente aucune adhérence fibreuse ; à ce point de vue, elle se montre meilleure que la greffe autoplastique vivante du côté opposé.

Mais la différence essentielle qui existe entre les greffes vivantes et les greffes mortes est la suivante : dans les greffes vivantes, l'architecture du nerf est conservée, et en particulier la gaine lamelleuse reste intacte, tandis que dans les greffes mortes, le tissu conjonctif du nerf est complètement remanié, à tel point que le sciatique poplité interne et le sciatique poplité externe sont confondus dans une masse commune.

Néanmoins, il reste en bien des points quelques traces plus ou moins estompées des gaines lamelleuses, et il est facile de se convaincre qu'il y a eu transformation sur place de l'appareil conjonctif greffé, et non pas résorption, suivie de la formation d'un appareil conjonctif entièrement nouveau ; en d'autres termes, il est manifeste que la substance conjonctive du greffon a été utilisée pour la formation du nouvel appareil conjonctif de la greffe reprise¹.

Ce tissu conjonctif de la greffe morte, après la régénération reste remarquablement délicat, et fait un contraste frappant avec

1, Cf. fig. 5, p. 98 ; fig. 125, p. 445 ; fig. 126, p. 447.

le tissu fibreux dense des cicatrices de nerfs régénérés sans greffe ¹.

Les différences morphologiques observées entre les deux formes de greffes, vivantes et mortes, tiennent aux différences qui existent entre le processus de la régénération dans les deux cas.

Les gaines de Schwann subsistent dans les greffes autoplastiques vivantes ²; ce sont ces éléments anciens qui, tout à la fois, maintiennent intacte la morphologie générale du tissu et reçoivent les jeunes axones.

Au contraire, dans les greffes mortes, la névroglie est immigrée et l'édifice conjonctif doit se plier aux conditions nouvelles que lui impose cette invasion d'éléments entièrement jeunes. Ceci explique le retard observé dans l'évolution des fibres à myéline et le bouleversement du stroma conjonctif dans les greffes mortes.

Il faut mentionner, dans les greffes, l'existence de très volumineux corps granuleux, qui sont plus nombreux dans les greffes mortes, où ils se rassemblent en lacs étendus. Ces corps granuleux, qui sont des macrophages chargés de lipoides, sont évidemment en rapport avec la résorption des substances grasses du greffon. Fait très remarquable, ils n'exercent pas, sur le développement des fibres à myéline l'action délétère que j'ai signalée au voisinage des macrophages attirés par la soie ³; la différence d'action entre ces deux sortes de macrophages, qui tient sans doute à la différence des substances digérées, s'observe avec la plus grande netteté dans les coupes qui intéressent les points de suture.

Obs. IV. — Le lapin 285 subit les mêmes opérations, mais le greffon nerveux a été conservé dans le formol. Au bout de quarante-sept jours, les fibres nerveuses formolisées sont encore absolument intactes, les macrophages, qui se sont rassemblés, ne parviennent pas à entamer les

1. Cf. fig. 99, b, p. 339.

2. Ingebrigtsen a montré expérimentalement que dans les greffes hétéroplastiques vivantes, les gaines de Schwann ne survivent pas, et que, au bout de 12 à 14 jours, la greffe est infiltrée par une très grande quantité de lymphocytes; dans les greffes homoplastiques, les gaines de Schwann subsistent et leurs noyaux se divisent comme dans la dégénération wallérienne, mais il y a une infiltration lymphocytaire plus grande que dans cette dernière; les noyaux des gaines de Schwann deviennent pyknotiques au bout d'une vingtaine de jours, ce qu'ils ne font pas dans les greffes autoplastiques; enfin, lorsque la greffe est volumineuse, les gaines de Schwann ne survivent que dans la zone périphérique. *Contribution to the Biology of the peripheral nervous in transplantations*. The Journal of exp. Med., 1915, V. XXII, p. 418.

3. Cf. p. 346.

réseaux de neurokératine. La régénération nerveuse se fait autour du greffon.

Par conséquent, la fixation au formol détermine dans les fibres à myéline une transformation irréversible qui rend les greffons impropres à la restauration des nerfs.

De ce qui précède je conclurai que la greffe morte, même hétéroplastique, des nerfs conservés dans l'alcool peut donner, chez le chien, des résultats parfaits dans la reconstitution des nerfs blessés, même lorsque la perte de substance est considérable. A part un certain retard de la myélinisation, elle ne semble pas être inférieure, dans ses résultats définitifs, à la greffe autoplastique vivante.

Mais avant de passer aux applications sur l'homme, il convient de multiplier les expériences, de rechercher les inconvénients possibles et en particulier de vérifier si toutes les espèces animales donnent les mêmes résultats, enfin, de trouver les procédés et les temps de conservation les plus favorables. Il se peut qu'il y ait avantage ou inconvénient à conserver dans le greffon des substances lipoides, qui sont susceptibles d'attirer par chimiotaxie les jeunes travées de régénération ou, au contraire, de les intoxiquer par suite de leur hétérogénéité. Toutes ces questions sont à étudier longuement si l'on ne veut pas agir imprudemment.

M. Dastre me fait deux objections :

1^o Les faits que je viens d'exposer n'ont rien à voir avec le processus de la greffe ; on ne peut pas parler de « greffes mortes » ; les rondelles de cartilage tué par l'alcool se maintiennent simplement par un phénomène de « tolérance aseptique ».

2^o Ce que j'ai apporté, au sujet de la réparation des pertes de substance des nerfs, ne contient en réalité rien de neuf.

Je répondrai en premier lieu à cette dernière objection. J'ignore si quelque expérimentateur ou quelque chirurgien a déjà utilisé, comme « tuteur » dans les restaurations de nerfs, un tronc nerveux emprunté à une espèce animale différente et tué par l'alcool ; et il me semble que M. Dastre n'est pas plus documenté que moi sur ce point. Mais après bientôt trois ans de recherches sur la cicatrisation des nerfs, j'estime que la relation de l'expérience pratiquée sur le chien XI présente quelque intérêt, voire même quelque utilité.

Pour ce qui concerne l'objection de M. Dastre relative à la « tolérance aseptique », je me demande ce que mon honorable contradicteur comprend sous cette dénomination. Lorsqu'un corps étranger est introduit dans l'organisme et qu'il ne peut être ni détruit par phagocytose, ni éliminé par suppuration, les chirurgiens parlent, en effet, de tolérance aseptique. Mais les histologistes savent fort bien que ce corps étranger est, immédiatement, englobé par les macrophages, et, plus tard, isolé par enkystement fibreux : en un mot la soi-disant tolérance aseptique s'accompagne de réactions qui montrent clairement l'intolérance des tissus à l'égard du corps étranger. J'ajoute qu'elle n'est pas même toujours aseptique, comme la chirurgie de guerre a malheureusement eu l'occasion de le prouver (tétanos à la suite d'opérations pratiquées après cicatrisation ; travaux d'Aug. Lumière, etc.)

Autour de mes greffes mortes de cartilage, aucune de ces réactions d'intolérance ne s'est produite ; mais l'adhérence des substances conjonctives s'est effectuée exactement comme dans les greffes vivantes, c'est-à-dire qu'elle a reproduit très fidèlement le mode d'adhérence qui existe, à l'état normal, entre le cartilage auriculaire et les tissus qui l'entourent, au moins dans les points où les greffons portaient encore leur périchondre au moment de l'opération ; que la greffe soit vivante ou morte, le périchondre, en effet, ne se reproduit pas au niveau des surfaces dénudées.

Pour toutes ces raisons, je ne vois pas en quoi l'expression de greffes mortes serait défectueuse ; mais il convient peut-être d'en préciser le sens : je désigne ainsi les greffes qui ne contiennent plus de cellules vivantes, je n'entends pas dire, par là, que leurs substances conjonctives sont également mortes, puisque je soutiens que ces substances n'ont jamais vécu.

L'adhérence des greffes mortes par soudure de leurs substances conjonctives avec celles des tissus environnants et l'identité de ce processus avec celui qui produit l'adhérence des greffes vivantes, le repeuplement du tissu fibreux par des fibroblastes immigrés et la persistance indéfinie de la substance cartilagineuse inaltérée — sauf la perte d'une surcharge —, malgré la mort de ses cellules, voilà autant de faits que chacun peut facilement contrôler ; quant à les interpréter à l'aide des idées courantes, c'est un peu plus difficile.

XVII

SUR L'AMOINDRISSEMENT MORPHOLOGIQUE DES NERFS APRÈS
CICATRICE¹.

L'amointrissement morphologique des nerfs traumatisés et réparés est constant et définitif, mais sa valeur varie suivant le mode de réparation. Mes recherches m'ont amené à constater, de plus, qu'il existe une divergence remarquable entre cet amointrissement morphologique, apprécié par numération et mensuration des éléments nerveux, et le degré de restauration physiologique, apprécié grossièrement par le volume des muscles et l'intensité des accidents ulcéreux.

Les expériences que j'ai pu utiliser pour ce travail sont trop peu nombreuses pour autoriser des conclusions bien étendues; il s'agit simplement d'un premier essai sur un objet dont l'étude méthodique sera forcément lente et pénible en raison du travail matériel nécessité; et pourtant nous avons tellement intérêt à connaître le comportement du complexe neurite-névrogliе-fibroblaste qu'il faudra bien accomplir ce travail².

Les tableaux qui suivent, réunissent les résultats numériques obtenus dans les expériences utilisées³. Voici quelques détails sur les observations.

— L'observation du chien XI a été donnée précédemment (page 412). J'ajouterai que la cicatrisation s'était faite sans incident, d'un côté comme de l'autre. Pour pouvoir garder la pièce intacte, je me suis borné à évaluer approximativement le volume des muscles non par pesée, mais par mensuration: le volume des muscles du côté droit (greffe morte) est à celui des muscles du côté gauche (suture tubulaire) comme 8 est à 5.

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXX, 16 juin 1917.

2. Cf. p. 530.

3. Les mensurations des surfaces de coupe sont faites par pesée de calques; un millimètre carré est représenté par 22 milligr. 2; les pesées sont faites au milligramme. La numération des fibres est effectuée avec un objectif de 3 millimètres et un oculaire quadrillé couvrant un champ de 0 millim. q. 0242; dans la plupart des cas, quatre numérations ont été pratiquées sur chaque coupe en des points différents. Les coupes sont sériées à l'intervalle de un millimètre. Les pièces sont fixées par le liquide J, de Laguesse, et coupées à la paraffine (7 μ 5); l'on n'a utilisé pour les numérations que les points correctement fixés.

TABLEAU I¹

Chien XI. 1 an.					
Côté gauche (Suture tubulaire).			Côté droit (Grefte morte).		
N ^{os} des coupes.	SCIAT. POPL. INT.	SCIAT. POPL. EXT.	N ^{os} des coupes.	SCIAT. POPL. INT.	SCIAT. POPL. EXT.
Norm.	12.000 fibres de 15, 10, 8 μ . 9.000 fibres plus grêles.	4.200 fibres de 15, 12, 8 μ . 3.900 fibres plus grêles.	»	»	»
1	5.000 fibres de 14, 10, 7 μ . 11.400 fibres plus grêles.	2.000 fibres de 14, 11, 7 μ . 6.200 fibres plus grêles.	1	7.000 fibres de 16, 10, 7 μ . 8.000 fibres plus grêles.	2.500 fibres de 16, 12, 7 μ . 4.000 fibres plus grêles.
22	2.600 fibres de 10, 7, 4 μ . 2.100 fibres plus grêles.		23	8.000 fibres de 13, 9, 6 μ . 10.000 fibres plus grêles.	
	»		40	11.300 fibres de 11, 7, 5 μ . 12.700 fibres plus grêles.	
42	2.300 fibres de 11, 7, 5 μ . 4.900 fibres plus grêles.	2.400 fibres de 11, 7, 5 μ . 2.800 fibres plus grêles.	49	4.100 fibres de 13, 8, 5 μ . 9.900 fibres plus grêles.	3.500 fibres de 12, 8, 5 μ . 5.800 fibres plus grêles.
Volume relatif des muscles de la jambe.					
Environ 5.			Environ 8.		
<p>1. Pour établir l'état normal, les numération et mensuration ont été pratiquées sur le bout supérieur, encore inaltéré, du fragment du sciatique gauche enlevé 7 jours après la première opération chez le chien XI.</p> <p>Les chiffres <i>soulignés</i> indiquent approximativement la valeur moyenne du diamètre des fibres nerveuses, abstraction faite des fibres grêles.</p>					

TABLEAU II

Chien XII. 416 jours.			
Côté gauche (Résect. ; écart : 4 cent.)		Côté droit (Suture par affrontement)	
N ^{os} des coupes.	SCIATIQUE POPLITÉ EXTERNE	N ^{os} des coupes.	SCIATIQUE POPLITÉ EXTERNE
1	2.200 fibres de 15, 10, 6 μ . 4.400 fibres plus grêles.	1	2.600 fibres de 14, 10, 6 μ . 4.700 fibres plus grêles.
32	500 fibres de 11, 7, 4 μ . 1.000 fibres plus grêles.	8	4.000 fibres de 12, 8, 5 μ . 7.800 fibres plus grêles.
52	1.300 fibres de 12, 8, 5 μ . 3.000 fibres plus grêles.	25	2.200 fibres de 14, 9, 5 μ . 4.400 fibres plus grêles.
POIDS DES MUSCLES			
GRUPE ANT.-EXT.	TRICEPS SURAL	GRUPE ANT.-EXT.	TRICEPS SURAL
12 gr. 72	27 gr. 96	11 gr. 75	27 gr. 08

TABLEAU III

Chien XVI. 164 jours. Section simple (cicatrice de 4 cent.)		Chien III. 147 jours. Résection (4 cent.)	
N ^{os} des coupes.	SCIATIQUE POPL. EXTERNE GAUCHE	N ^{os} des coupes.	SCIAT. POPL. EXT. GAUCHE
1	2.200 fibres de 16, 12, 7 μ . 1.800 fibres plus grêles.	1	3.000 fibres de 12, 11, 6 μ . 4.500 fibres plus grêles.
13	1.900 fibres de 9, 6, 5 μ . 4.000 fibres plus grêles.	21	250 fibres de 8, 5, 4 μ . 1.200 fibres plus grêles.
23	1.500 fibres de 11, 8, 16 μ . 2.600 fibres plus grêles.	40	1.400 fibres de 10, 8, 5 μ . 2.300 fibres plus grêles.

Les figures 117 et 118 me dispenseront de longues descriptions histologiques ; on voit qu'à gauche, la cicatrice, extrêmement épaisse et fibreuse, contient des faisceaux de régénération épars et petits ; les fibres nerveuses sont elles-mêmes grêles et peu nombreuses. A droite (greffe nerveuse morte), le contraste est frappant ; le tractus nerveux a conservé la forme extérieure du nerf greffé, malgré le remaniement complet qui s'est produit ; le tissu fibreux est réduit au minimum ; les travées de régénération sont parfaitement développées et les fibres nerveuses ont pris un volume considérable. A ce propos je ferai remarquer que les plus grosses de ces fibres, probablement motrices, sont groupées entre elles, et occupent deux territoires assez nettement délimités. Cette systématisation dans le tractus cicatriciel est un point fort intéressant, sur lequel j'aurai bientôt l'occasion de revenir. On remarquera aussi la diminution de volume subie par les fibres nerveuses dans la région du tractus cicatriciel qui se relie, en bas, à l'ancien nerf. Cette diminution, ici considérable, existe aussi, plus ou moins marquée, dans la cicatrice gauche du chien XI et dans la plupart des cicatrices que j'ai étudiées.

Sans insister sur ce point, j'indiquerai seulement que je crois pouvoir attribuer ce fait à l'influence de la névroglie ; l'ébauche de cette région de la cicatrice provient en effet du gliome pur qui se forme au début, à partir du bout inférieur du nerf sectionné. Cette névroglie, d'une origine spéciale, paraît posséder des propriétés particulières.

— On trouvera l'observation du chien III, page 359.

— Le chien XII, adulte, de taille moyenne, a subi le 10 avril 1916 une double opération : à droite, section du sciatique poplité externe et suture par affrontement, un peu lâche, à l'aide de deux fils de soie passés dans le névrilemme ; à gauche, résection du nerf symétrique sur une étendue de 15 millimètres. Par suite de la rétraction, la cicatrice obtenue à gauche, se trouve mesurer environ 4 centimètres. La guérison s'est faite sans incident, il n'y a eu ni paralysie évidente, ni accidents ulcéreux¹.

L'animal a été sacrifié le 1^{er} juin 1917.

La cicatrice droite était assez volumineuse, à peine adhérente ; la cicatrice gauche formait un tractus souple, sans limites macroscopiques bien

1. Je n'ai jamais observé de troubles ulcéreux après la section isolée du sciatique poplité externe ; les ongles restent intacts.

Depuis la publication de mon dernier mémoire, je me suis attaché à saisir la signification exacte de la chute des ongles, observée chez un certain nombre de chiens ayant subi la section totale du sciatique au milieu de la cuisse. J'ai pu constater que cet accident tient à ce que le chien, qui pose d'ailleurs sa patte correctement, ne la soulève pas suffisamment pendant le mouvement d'avancement ; le bout de la patte frotte un peu contre le sol, d'où une usure de griffes suivant un plan perpendiculaire à l'axe du membre ; à un degré plus avancé, la griffe s'ébranle, et tombe après périonyxis traumatique, puis infectieux. Ce défaut de soulèvement du membre n'est pas d'origine paralytique, puisque les muscles rétracteurs ne sont pas intéressés, mais il est tout simplement dû au fait que, par suite de l'anesthésie complète du pied, l'animal n'est pas prévenu qu'il marche incorrectement et ne corrige pas la légère déféctuosité résultant de la paralysie des muscles antéro-externes de la jambe. Lorsque le talon porte et s'ulcère (chiens jeunes ou cachectiques), les ongles restent habituellement intacts.

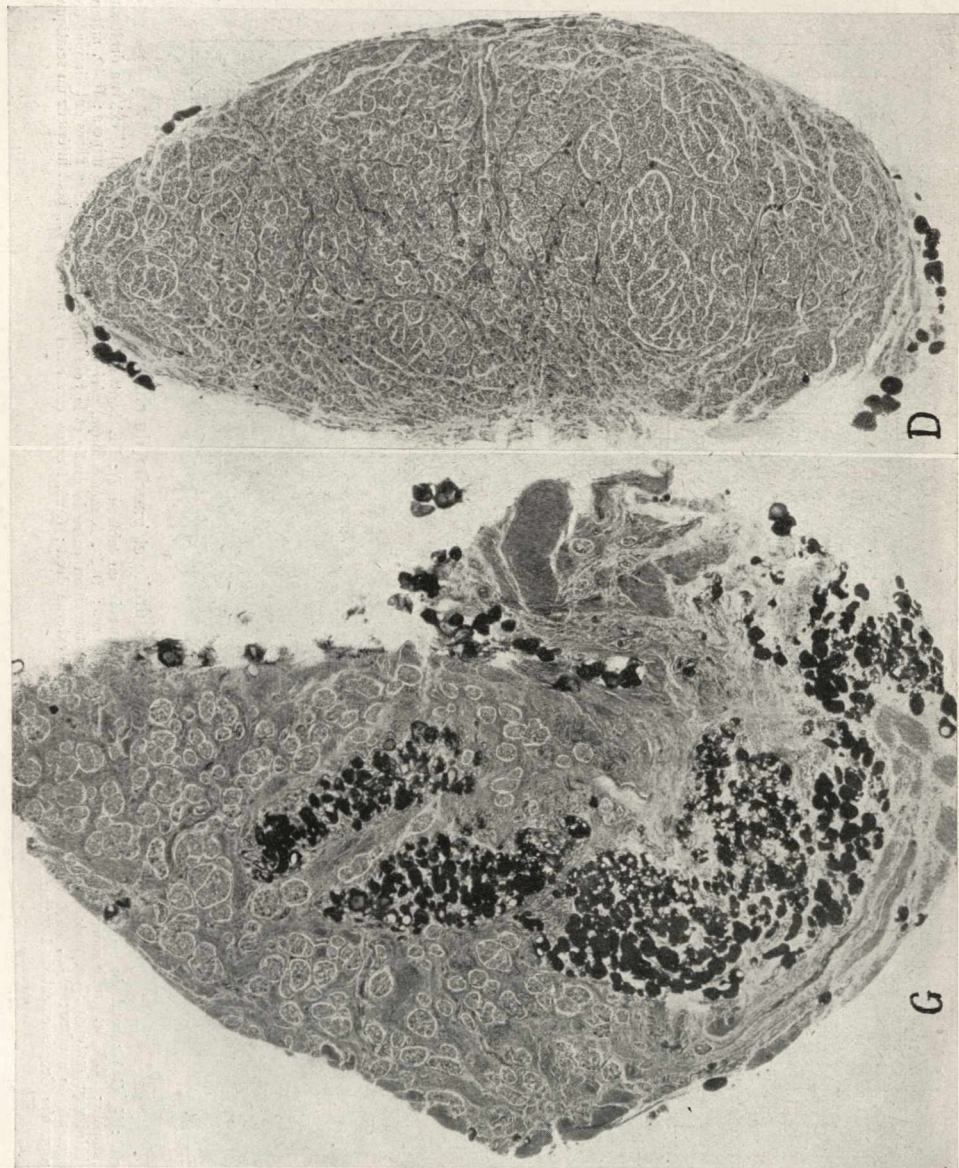


Fig. 117. — Cicatrice gauche (coupe G 22) et droite (coupe D 23) du chien XI.

A droite (greffe nerveuse morte), le tractus nerveux a conservé la forme générale du nerf de lapin greffé; il n'est nullement scléreux et ne présente aucune adhérence fibreuse à sa périphérie.

A gauche (suture tubulaire), la cicatrice est difforme, scléreuse et adhérente de toutes parts; il n'est resté aucune trace reconnaissable de la veine morte employée pour pratiquer la suture tubulaire. (Grossissement de 50 diamètres).

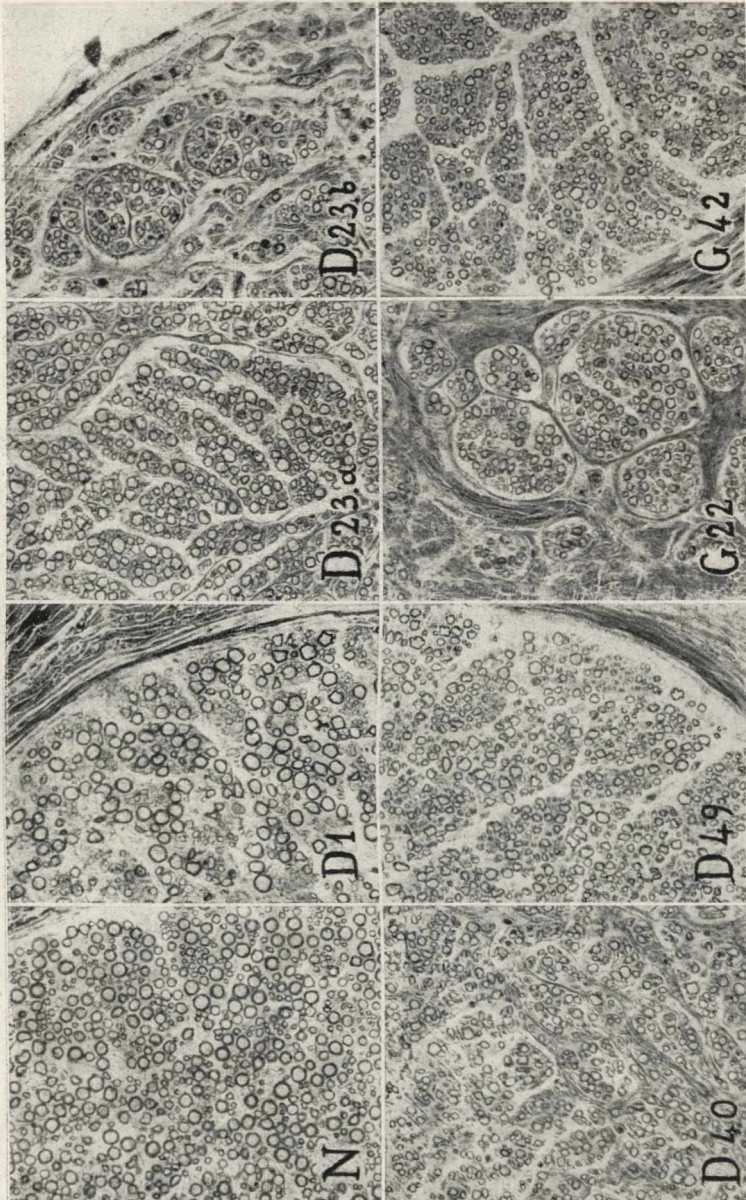


Fig. 148. — Détails des cicatrices droite et gauche du chien XII.

Successivement: N, état normal du sciatique poplitée externe (voir la note annexée au tableau I); D1, bout supérieur du sciatique poplitée externe droit au moment de l'autopsie; D 23, a, greffe morte réinnervée; territoire, à grosses fibres; D 23, b, même coupe, périphérie, territoire à fibres fines; D 40, même territoire que celui représenté en 23 a, mais coupé au niveau de la région de transition entre la greffe et le bout inférieur du nerf; les fibres ont diminué de volume et augmenté de nombre; D 49, bout inférieur du sciatique poplitée externe droit; G 22, tractus cicatriciel gauche; G 42, bout inférieur du sciatique poplitée externe gauche (Grossissement de 150 diamètres).

précises; il n'y avait aucun épaissement fibreux du tissu conjonctif de la région. Au microscope, la cicatrice gauche est un peu meilleure que celle du chien III, en ce sens qu'à tous les niveaux il existe un petit territoire de faisceaux de régénération conglomérés, avec un minimum de tissu fibreux interposé. Les tractus fibreux, contenant eux aussi des fais-

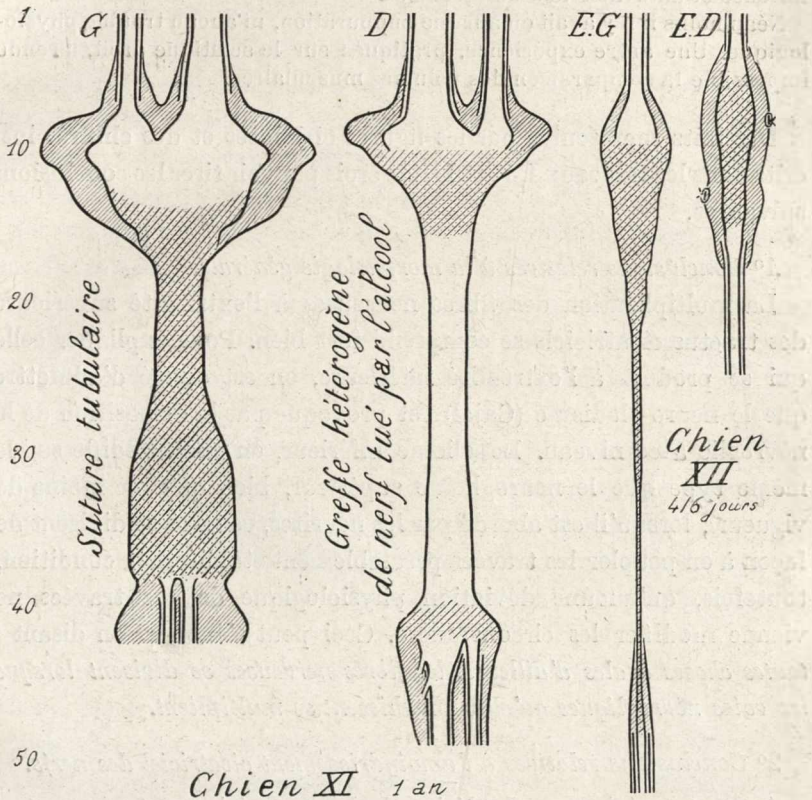


Fig. 149. — Diagramme des cicatrices droite et gauche du chien XI et du chien XII. Dimensions transversales proportionnelles aux surfaces de coupe; dimensions longitudinales $\times 2$. Les chiffres placés à gauche indiquent, pour les quatre cicatrices, la sériation millimétrique des coupes.

La sclérose conjonctive pure est figurée par des hachures; la sclérose mêlée de tissu nerveux par des hachures avec pointillé. La sclérose dont les limites sont indiquées aux deux extrémités de la greffe morte chez le chien XI, à droite, est extrêmement discrète; celle qui occupe la cicatrice de la section avec suture par affrontement, chez le chien XII, est au contraire très épaisse et très dense.

ceaux de régénération, sont irrégulièrement disposés au pourtour de ce territoire. La cicatrice droite est très fibreuse, les fascicules de régénération sont petits, mal développés, et siègent dans un tissu fibreux uniformément épais et dense; néanmoins, il n'y a aucune désorientation des faisceaux: c'est un fibrome diffus bien plutôt qu'un névrome, quoique le

nombre des fibres nerveuses soit considérablement augmenté à ce niveau. La comparaison du poids des muscles droits et gauches donne, ainsi qu'on le verra plus loin, des résultats très intéressants.

— Le chien XVI a subi, le 20 octobre 1916, une section simple du sciatique poplité gauche ; la cicatrice, longue de 1 centimètre, est épaisse, fibreuse et mauvaise anatomiquement.

Néanmoins il n'y avait eu aucune suppuration, ni aucun trouble physiologique. Une autre expérience, pratiquée sur le sciatique droit, a rendu impossible la comparaison des volumes musculaires.

Des faits représentés par les figures ci-jointes et des chiffres inscrits dans les tableaux I, II et III, je crois pouvoir tirer les conclusions suivantes.

1° *Conclusions relatives à la morphologie générale.*

La multiplication des fibres nerveuses à l'extrémité supérieure des tractus cicatriciels se comprend fort bien. Pour expliquer celle qui se produit à l'extrémité inférieure, on est obligé d'admettre que le neuro-cladisme (Cajal) est provoqué par la disposition de la névroglie à ce niveau. Le gliome inférieur, en effet, s'édifie sur le même type que le neurogliome supérieur, bien qu'avec moins de vigueur ; lorsqu'il est abordé par les neurites, ceux-ci se divisent de façon à en peupler les travées préalablement établies, à la condition, toutefois, qu'aucune déviation physiologique de ces travées ne vienne modifier les circonstances. Ceci peut s'énoncer en disant : *toutes choses égales d'ailleurs, les fibres nerveuses se divisent lorsque les voies névrogliales qu'elles envahissent se multiplient.*

2° *Conclusions relatives à l'amointrissement cicatriciel des nerfs.*

A. *Bout supérieur.* — La lésion du bout supérieur est constante ; elle est proportionnelle aux causes de ralentissement de la régénération : longueur du trajet nerveux à reconstituer, difficulté de cette reconstitution. Elle s'accuse par une diminution du nombre des grosses fibres, qui peut être compensée par l'augmentation du nombre total des fibres, mais on observe le plus souvent un fléchissement de ce nombre total des fibres lui-même, ce qui prouve que, indépendamment de la dégénération rétrograde des fibres, suivie de régénération, il se produit une destruction de neurones. Les grosses fibres conservées ont souvent un volume un peu augmenté, avec amincissement léger de la myéline.

B. *Tractus intermédiaire*. — Il y a toujours une forte diminution du nombre des fibres nerveuses dans le tractus intermédiaire. *Mais cette diminution est considérablement atténuée dans la greffe nerveuse morte* : l'examen des pièces du chien XI a donné des résultats concordant entièrement avec ceux des pièces des deux lapins décrites dans mon dernier mémoire. Les différences qui existent entre ces greffes et les autres cicatrices nerveuses sont beaucoup trop considérables pour que l'on puisse supposer qu'il s'agit là de cas exceptionnellement favorables ; en réalité, c'est un type de cicatrice qui possède des caractères spéciaux, et qui se distingue absolument de tous les autres types observés jusqu'ici.

Le volume des fibres nerveuses est également diminué dans le tractus intermédiaire, par rapport au bout supérieur, et aussi par rapport au bout inférieur, *sauf dans la greffe nerveuse morte où les fibres nerveuses, légèrement plus grêles que celles du bout supérieur, sont nettement plus épaisses que celles du bout inférieur*.

C. *Bout inférieur*. — Le volume des fibres du bout inférieur est toujours diminué, dans d'assez fortes proportions, par rapport à celui des fibres du bout supérieur, sauf dans le cas de suture par affrontement, où, après une diminution assez considérable dans le trajet cicatriciel, les fibres ont presque repris leur volume normal dans le bout inférieur.

Le nombre des fibres nerveuses est également diminué, *sauf dans le cas de suture par affrontement, où la diminution est faible par rapport au nombre des fibres du bout supérieur*, et chez le chien XI, où il est au contraire augmenté, en ce qui concerne le sciatique poplité externe, surtout à droite. Mais ici il y a concurrence entre le sciatique poplité externe, et le sciatique poplité interne.

Le taux de cette diminution est relativement indépendant de la diminution numérique subie par le tractus intermédiaire.

Les anciennes gaines de Schwann semblent n'être plus capables d'assurer normalement le développement des fibres nerveuses qui les envahissent, lorsqu'elles ont été longtemps déshabitées, d'où la diminution de volume des fibres nerveuses. Dans le nerf ancien l'évolution des travées névrogliales est d'ailleurs très différente de ce qu'elle est dans le tractus nerveux néoformé ; au lieu de se développer en

fascicules nerveux, il semble qu'elles détruisent un grand nombre de neurites qui s'y sont introduits, pour n'en garder qu'un seul ; les faisceaux de régénération sont en effet rares dans les nerfs où la régénération est achevée ; les nouvelles fibres sont généralement isolées, comme celles qu'elles ont remplacées ; parfois on voit dans une même gaine une grosse fibre et une seule collatérale très grêle.

3° *Conclusions relatives aux rapports qui existent entre la régénération anatomique et la restauration fonctionnelle.*

L'observation du chien XII prouve que la diminution du volume des muscles du chien XI à gauche, n'est pas nécessairement imputable, comme on aurait pu le croire, à l'infériorité anatomique de sa cicatrice nerveuse par rapport à celle du côté opposé. En effet chez le chien XII, avec une cicatrice nerveuse droite qui vaut anatomiquement presque le double de la cicatrice gauche (2.200 fibres grosses ou moyennes dans le bout inférieur à droite, contre 1.300 à gauche) la différence de poids entre les muscles correspondants est faible, et, fait extrêmement remarquable, cette différence est en sens inverse de ce que l'on était en droit d'attendre : 12^{sr}72 à gauche contre 11^{sr}75 à droite, soit, 8, 3 p. 100, en faveur du côté gauche.

Cette différence se retrouve, dans le même sens, mais atténuée, dans le groupe musculaire voisin : le *triceps sural gauche* pèse 27^{sr}96, et le droit 27^{sr}08, soit 3, 3 p. 100, en faveur du côté gauche.

Il faut, à mon avis, mettre cette atrophie légère, mais nette, et qui dépasse les limites du territoire directement lésé, sur le compte de ce fait que les fibres nerveuses traversent à droite, au niveau de la suture, une région de sclérose dense, dont l'équivalent ne se retrouve pas à gauche.

Par conséquent, je suis disposé à admettre que *la restitution anatomique des muscles est, dans une très large mesure, indépendante de la valeur numérique et volumétrique de la régénération des fibres nerveuses motrices.* Par voie réflexe, comme le savent bien les cliniciens, *le volume des muscles est influencé par l'état des nerfs sensitifs dans la région.*

Dans le cas particulier du chien XI la restitution incomplète des muscles à gauche, aussi bien que les mutilations du même côté, relèvent d'une perturbation dans les fonctions centripètes des nerfs

sensitifs et non d'une insuffisance dans les fonctions centrifuges des nerfs moteurs. Les phénomènes réflexes paraissent être beaucoup plus à redouter chez l'homme que chez le chien. On peut donc dire que ce qui importe le plus, dans le traitement chirurgical des nerfs, ce n'est pas tant d'obtenir le passage d'un grand nombre de neurites, que de veiller aux conditions dans lesquelles ces neurites passent : mieux vaut une cicatrice pauvre mais souple, qu'une cicatrice bourrée de neurites, mais scléreuse en quelque point et irritante pour les fibres sensibles qu'elles contient.

XVIII

ESCARRE PAR DESSICCATION DU CARTILAGE AURICULAIRE VIVANT ET DES PORTIONS DÉNUDÉES DE GREFFES CARTILAGINEUSES MORTES ; MODE D'ÉLIMINATION ET PHÉNOMÈNES CONSÉCUTIFS ¹.

Lorsque l'on dénude sur ses deux faces le cartilage auriculaire du lapin, on provoque sa dessiccation ; l'escarre tombe au bout de peu de jours, en laissant une perforation dont les bords sont déjà cicatrisés.

Pour que l'on puisse comprendre le procédé par lequel le mort se détache du vif, je dois rappeler ce que l'on sait de l'élimination d'une escarre de la peau. Ce processus peut être étudié sur les mêmes pièces que l'élimination de l'escarre du cartilage, car une escarre par dessiccation, qui se détache avant la section du cartilage, se forme à la surface des parties molles coupées.

Aussitôt après l'opération il se fait, sous la croûte cruorique, indépendamment de toute infection et pour une cause encore obscure, une abondante émigration de polynucléaires ; le même phénomène s'observe au contact des escarres par brûlure, même dans les cas où la cicatrisation reste aseptique pendant toute sa durée. Les polynucléaires s'avancent vers la surface lésée, en cheminant dans l'interstice des faisceaux conjonctifs ; ils sont successivement immobilisés par la dessiccation progressive des tissus ; comme celle-ci devient de plus en plus lente, l'accumulation des polynucléaires

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXX, 28 juillet 1917.

devient de plus en plus dense à mesure que l'escarrification gagne en profondeur. A un moment donné les polynucléaires, tassés les uns contre les autres, forment une large bande, tellement foncée qu'elle paraît opaque dans les coupes traitées par les colorants nucléaires.

Il ne se produit pas en cet endroit de phagocytose proprement dite, mais simplement une fonte des substances conjonctives, due à la diffusion des ferments mis en liberté par la dessiccation des polynucléaires ; les faisceaux collagènes s'amincissent progressivement dans les parties profondes de l'escarre, où l'infiltration des polynucléaires devient de plus en plus dense. Puis la section se complète immédiatement au-dessous de la zone profonde des polynucléaires, qui est nettement délimitée par en bas. L'épiderme passe à la surface des tissus restés vivants, pendant que l'escarre se détache, en entraînant avec elle *la totalité des régions envahies par les polynucléaires.*

La section du cartilage et l'élimination de la partie desséchée ne commencent que vers le 5^e jour, au moment où, l'escarre superficielle des parties molles s'étant détachée, le rebord épidermique arrive au contact du périchondre sur chacune des deux faces (fig. 120). A cette période, la disposition est la suivante : la portion desséchée du cartilage se continue sans ligne de démarcation apparente avec la portion restée vivante ; les parties molles cicatrisées forment de chaque côté un bourrelet revêtu d'une lame épidermique et cette dernière s'avance perpendiculairement sur le cartilage. Dans l'angle compris entre le cartilage sec et l'épiderme, se trouve l'escarre sèche des parties molles, bourrée de polynucléaires, détachée des parties vivantes, mais adhérente au cartilage sec. C'est alors que se fait la coupure du cartilage. Suivant un trajet toujours étroit, la substance cartilagineuse perd à la fois sa colorabilité par les couleurs basiques et par la fuchsine acide ; elle gonfle, se ramollit et le cartilage se trouve ainsi coupé. Il faut bien noter que cette zone étroite, où se fait la digestion de la substance cartilagineuse, est toujours très nettement délimitée, du côté de l'escarre comme du côté du cartilage vivant, si bien qu'après la disparition de la substance ramollie les deux fragments présentent des surfaces de section aussi nettes que si elles avaient été faites par un instrument tranchant. Souvent

l'attaque se fait par un seul côté; le périchondre est d'abord coupé, puis la lame cartilagineuse, enfin le périchondre du côté opposé; on croirait assister à la section d'une plaque métallique par un trait de chalumeau.

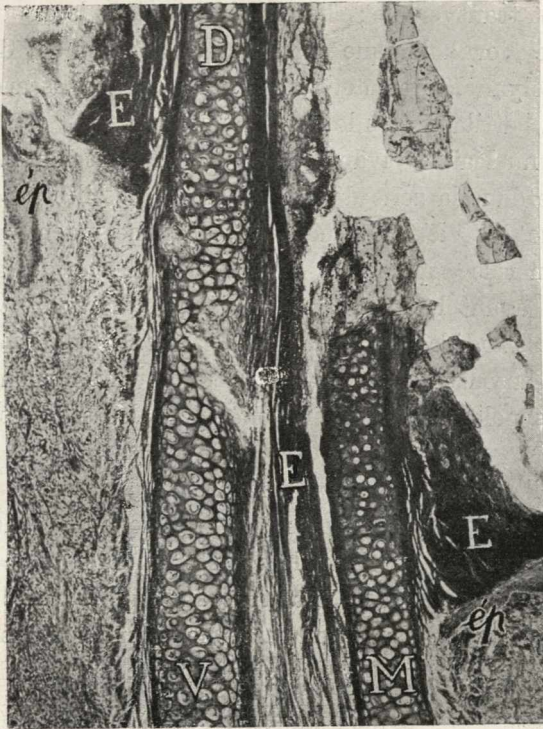


Fig. 120. — Première phase de l'élimination de l'escarre, au bout de 5 jours. Hémalun, v. Gieson. Grossissement de 50 diamètres.

V, portion vivante du cartilage auriculaire; D, portion dénudée et sèche; E, E, E, escarres sèches des parties molles, contenant une très grande quantité de polynucléaires; *ep.*, *ep.*, rebords épidermiques s'avancant vers le cartilage; M, greffon de cartilage mort (alcool à 90°, 19 jours) placé, au moment de l'opération, de telle sorte que son extrémité reste découverte. La section de ce greffon et l'élimination de sa portion sèche sont retardées.

Pendant tout ce temps les cellules cartilagineuses vivantes du voisinage restent complètement inertes, en apparence. Les capsules sont d'abord dissociées et mises en liberté sur le trajet du trait de section, puis toute la substance attaquée disparaît. L'épiderme s'engage très vite dans la brèche, souvent même avant qu'elle soit achevée, et il se réunit à l'épiderme du côté opposé. Bientôt il se

forme un nouveau derme épais, de telle sorte que la surface de section du cartilage se trouve refoulée dans la profondeur des tissus.

La direction du trait de destruction est toujours très exactement déterminée par la situation des bourrelets cutanés ; si la section de la peau a été faite au même niveau de chaque côté, la coupure du cartilage est transversale ; elle est oblique dans le cas contraire.

L'analyse morphologique démontre que le ferment digestif provient des polynucléaires morts accumulés dans les escarres qui sont accolées au cartilage vers le point de section.

Des polynucléaires vivants, toujours en petit nombre, peuvent s'introduire dans la zone de liquéfaction ; mais il est parfaitement évident que ces éléments, non constants, ne jouent individuellement aucun rôle appréciable dans le phénomène de la digestion, qui débute avant leur arrivée. En réalité, *la section du cartilage résulte d'une modification locale du milieu intérieur* et cette modification est amenée par la diffusion des ferments mis en liberté par la mort des polynucléaires renfermés dans les escarres situées au voisinage.

Il est facile de mettre en évidence le rôle de la dessiccation dans ce processus, qui évolue seulement dans la zone de transition entre le cartilage desséché et le cartilage resté humide.

On comprend aisément la netteté de la coupure du côté du cartilage sec, puisque la dessiccation empêche la diffusion des substances solubles. Mais la même netteté se retrouve du côté du cartilage resté vivant et ici se pose un problème intéressant, dont la solution sera donnée par l'expérience suivante.

Je me suis demandé si les phénomènes de nécrose et d'élimination qui viennent d'être décrits se reproduiraient identiques au cas où l'on dénuderait une portion de greffe cartilagineuse morte. Deux procédés peuvent être employés : 1° la greffe est pratiquée immédiatement après la dénudation du cartilage auriculaire, en soulevant une lèvre de la plaie et en introduisant une languette de cartilage, fixé dans l'alcool, dont on laisse dépasser l'extrémité ; 2° on dénude une portion d'une greffe cartilagineuse morte, faite plusieurs semaines auparavant, et en même temps on pratique sur la face opposée de l'oreille une dénudation du cartilage auriculaire adjacent, de façon que les deux cartilages sèchent ensemble.

Dans le premier cas, on constate d'abord que, déjà au bout de quarante-huit heures, la greffe morte est suffisamment reprise pour que l'on ne puisse plus l'arracher qu'avec peine. Ensuite on observe que le cartilage mort et desséché s'élimine comme le cartilage auriculaire vivant, mis dans les mêmes conditions, tandis que la portion du



Fig. 121. — L'escarre est éliminée. Une greffe de cartilage mort (alcool à 30°, 34 jours) a été déposée dans l'oreille; 19 jours plus tard on a provoqué, par dénudation, l'escarrification d'une partie de ce greffon et de la portion adjacente du cartilage auriculaire. L'élimination des deux cartilages s'est faite simultanément; altération de l'extrémité du greffon mort, section nette du cartilage auriculaire vivant; disparition de la basophilie de ce dernier, sur une certaine étendue. Hémalun.

greffon mort introduite dans l'épaisseur de l'oreille devient adhérente et se comporte comme le cartilage vivant.

Toutefois deux différences apparaissent entre le cartilage mort et le cartilage vivant : 1° La coupure du cartilage mort est fortement retardée ; 2° La surface de section n'est pas nette, mais la lame cartilagineuse s'amincit et présente les signes d'une liquéfaction progressivement décroissante depuis le point où le cartilage a été coupé jusqu'à celui où il reprend son aspect normal.

Lorsqu'on a employé la seconde méthode, c'est-à-dire lorsque

l'on a provoqué la dessiccation d'une portion de greffe morte reprise depuis plusieurs semaines, le retard dans la section ne se produit plus, et il devient ainsi évident qu'une certaine modification, apportée par la fixation alcoolique de la substance cartilagineuse, s'est défait au contact des humeurs de l'organisme. Mais la différence morphologique entre les surfaces de section des cartilages mort et vivant persiste (fig. 121).

Ce dernier phénomène est très important ; il faut bien comprendre en quoi il consiste. Les ferments digestifs ont diffusé dans la substance cartilagineuse privée de cellules vivantes et ils continuent à agir pendant longtemps après la cicatrisation, si bien que la greffe morte fond progressivement à partir de la ligne de section, jusqu'au point où la diffusion des ferments s'est arrêtée ; au bout de plusieurs jours le bord de la greffe morte se trouve fortement en retrait sur celui du cartilage vivant, quoique la section se soit produite sur tous deux au même niveau (fig. 122).

On notera qu'aucun phénomène de phagocytose n'intervient ici ; la substance fondamentale du cartilage se dissout simplement dans les humeurs. Tout d'abord elle se trouve réduite à une dentelle de trabécules qui ne prennent plus la fuchsine acide ; puis cette dentelle s'amincit et s'effile par son bord en se dissolvant petit à petit pour disparaître complètement.

Pendant ce temps les capsules cartilagineuses se trouvent ouvertes et aussitôt un ou deux macrophages viennent dévorer chaque corps de cellule cartilagineuse ; au contraire, dans les parties persistantes de la greffe morte, ces corps cellulaires, enfermés dans les capsules intactes, persistent indéfiniment, comme je l'ai dit dans un mémoire précédent. La phagocytose est donc exclusivement réservée à l'enlèvement des protoplasmas morts, les substances conjonctives disparaissent par un autre mécanisme. Après enlèvement par phagocytose des cellules cartilagineuses mortes, les fibroblastes viennent s'installer à leur place.

Ces faits donnent la solution du problème posé plus haut : les ferments digestifs pénètrent bien dans l'épaisseur du cartilage sur une certaine étendue, mais dans le cartilage vivant leur action est annihilée par celle des cellules cartilagineuses, si bien que la digestion se

produit exclusivement sur les frontières de l'escarre et que la section reste nette du côté du cartilage vivant.

La preuve qu'il en est bien ainsi est fournie par deux constatations qu'il est aisé de faire : 1° au voisinage de la section du cartilage vivant, la basophilie s'altère sur une certaine étendue, ce qui montre qu'il y a eu une action pénétrante, bien que la digestion n'ait pu se propager dans la zone d'influence des cellules vivantes (fig. 121) ; 2° après une incubation de plusieurs jours il se développe toujours une petite ecchondrose irrégulière au niveau de la surface de section du cartilage vivant (fig. 122), et cette ecchondrose ne se produit jamais au niveau des surfaces de section par instrument tranchant, par exemple au niveau des surfaces de section de greffes cartilagineuses vivantes, reprises sans phénomènes inflammatoires¹.

En résumé, lorsqu'un cartilage auriculaire vivant ou mort est greffé, les surfaces de section par instrument tranchant restent nettes, sans subir aucune modification. Mais lorsque la section du cartilage est effectuée par digestion, sous l'influence des ferments produits par les polynucléaires, la surface se comporte différemment suivant

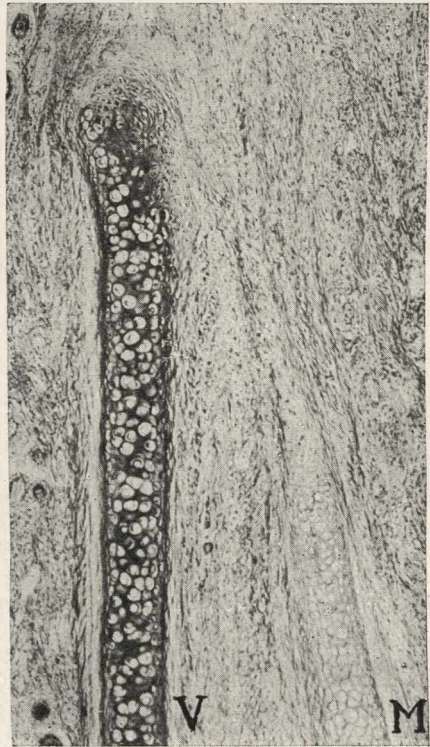


Fig. 122. — Aspect du cartilage auriculaire et d'une greffe cartilagineuse morte, 24 jours après l'opération. — La chute de l'escarre a laissé les deux cartilages sectionnés au même niveau, mais ultérieurement le cartilage mort a continué à être digéré, sur une certaine étendue, tandis que le cartilage vivant a produit une ecchondrose : l'effet est inverse.

1. Cf. fig. 114, p. 408.

que le cartilage est mort ou vivant ; dans le premier cas, la digestion, non entravée, continue à progresser de proche en proche après la cicatrisation ; dans le second cas, l'action digestive des ferments est arrêtée, mais ultérieurement il apparaît une réaction d'excitation, qui provoque la prolifération des cellules du cartilage après une phase d'incubation.

Cette action excitante secondaire due aux polynucléaires n'est évidemment pas limitée aux seules cellules cartilagineuses, le cartilage est simplement un objet d'étude favorable, qui permet de la mettre en évidence.

XIX

LES NÉVROMES PAR ÉCRASEMENT ET L'ATROPHIE SIMPLE DES NERFS ¹

Les écrasements de nerfs ont été étudiés par Cajal dans leurs effets précoces, sur des sciatiques imprégnés à l'argent et coupés longitudinalement. Nous voulons donner ici les résultats d'examen plus tardifs, pratiqués suivant d'autres méthodes.

Le sciatique d'un lapin est écrasé vers le milieu de la cuisse avec une pince hémostatique et l'animal conservé deux mois, au bout desquels il est sacrifié. A l'autopsie, on trouve sur le trajet du nerf, à l'endroit de l'écrasement, un névrome ovoïde au niveau duquel le nerf est adhérent aux tissus voisins. Le sciatique poplité interne est fixé au chloral par la méthode de Cajal, l'externe au liquide J, de Laguesse ; tous deux sont coupés transversalement ; les coupes sont montées en séries, celles de l'externe sont colorées à l'hématoxyline au fer.

Le névrome, au niveau duquel la surface de coupe du nerf a plus que doublé, est le siège à la fois d'un œdème et d'une prolifération nerveuse. L'œdème est analogue à celui qu'on observe d'une façon presque constante, mais avec une intensité variable, dans le bout supérieur des nerfs coupés, au voisinage de la section. La prolifération nerveuse affecte un aspect particulier dû au fait que les

1. Note de L. Guyon. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXX, 28 novembre 1917.

gainés de Schwann ont résisté au traumatisme. Cajal a beaucoup insisté sur cette continuité des gainés de Schwann qui placerait la prolifération nerveuse dans des conditions particulièrement favorables. Un certain nombre de fibres nerveuses ont été détruites à partir de l'écrasement, et au bout de deux mois ne se sont pas régénérées : on retrouve des gainés de Schwann vides, ou contenant des corps granuleux, au milieu desquels on ne distingue aucun axone. Mais la grande majorité des cylindraxes a résisté au traumatisme en perdant simplement cette sérosité abondante qui leur donne à l'état normal leur volume considérable et leur aspect de gelée sans consistance ; une fois débarrassés de ce liquide, les cylindraxes, réduits à leurs éléments solides, présentent au contraire une résistance à l'écrasement beaucoup plus considérable qu'on n'aurait pu se le figurer (Bethe).

Leur myéline a été brutalement détruite et ses débris se trouvent éliminés par le processus de névrite segmentaire périaxile de Gombault. Les cylindraxes présentent des phénomènes de régénération collatérale, rarement terminale, ce dernier mode seulement quand le cylindraxe a été sectionné par l'écrasement. Nous en avons trouvé des exemples dans un autre sciatique de lapin dont l'écrasement ne remontait qu'à huit jours. Nous en donnons une figure, où l'on voit à l'intérieur d'une gaine de Schwann, et à côté d'un ovoïde de myéline, plusieurs axones de différentes tailles, dont un, particulièrement gros, qui commence à se myéliniser (fig. 123, 1). Il se trouve à la *phase d'agrégation* décrite par M. Nageotte ¹.

Nous avons méthodiquement suivi quelques-uns des cylindraxes dans la série des coupes et nous donnons des figures de leurs aspects les plus caractéristiques. Au niveau de l'écrasement, nous trouvons le cylindraxe entouré des fibres auxquelles il a donné naissance (fig. 123, 4) et dont le nombre total peut s'élever jusqu'à 10 ou 12 (fig. 123, 2) ; il se distingue d'elles par son volume plus considérable, bien que moindre que celui qu'il possédait au-dessus de l'écrasement. Chacune des fibres qui l'entourent et lui-même possèdent une membrane de Schwann propre, mais se trouvent contenus à l'intérieur de la gaine de Schwann primitive, qui est devenue l'enve-

1. Cf. pp. 337 sqq.

loppe du faisceau de régénération. Deux mois après l'écrasement, ce faisceau se montre infiltré par la substance collagène, comme l'a décrit M. Nageotte¹, mais ne s'est pas encore dissocié en fibres nerveuses indépendantes. On trouve cependant des dispositions qui font prévoir cette libération (fig. 123, 5, b). Nous tenons à bien

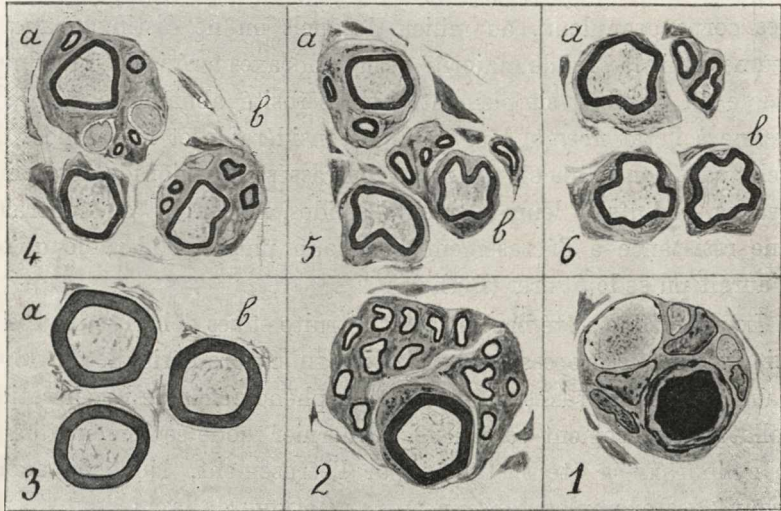


Fig. 123.

1. Ecrasement de sciatique datant de 8 jours. Un des axones, particulièrement gros, est en voie de myélinisation.

2. Ecrasement de sciatique datant de 2 mois; faisceau de régénération contenant le neurite ancien entouré des fibres collatérales auxquelles il a donné naissance.

3. Même cas. Fibres nerveuses *a* et *b* dessinées au-dessus du névrome (coupe n° 12).

4. Faisceau de régénération contenant ces mêmes fibres *a* et *b* et leurs fibres collatérales, au niveau du névrome (coupe n° 16).

5. Le faisceau de régénération *b* présente des signes de dissociation en fibres nerveuses indépendantes (coupe n° 17).

6. La dissociation du faisceau *a* est accomplie; on voit à côté de la fibre nerveuse ancienne les deux fibres collatérales qui viennent de se libérer. Les fibres collatérales du faisceau *b* n'existent plus à ce niveau (coupe n° 18).

(Grossissement de 1.100 diamètres. Coupes sériées à 1 millimètre d'écartement.)

faire remarquer le tropisme qui dirige uniformément les fibres collatérales vers la périphérie; aucune d'elles ne remonte vers la région supérieure. Cette disposition, qui paraîtrait toute naturelle dans un cas de régénération terminale d'axone sectionné, est beaucoup plus curieuse à observer au cours d'une régénération collatérale qui trouve les voies ouvertes aussi bien vers le haut que vers le bas.

1. Cf. pp. 350 sqq.

Trois millimètres plus bas (fig. 123, 6), la dissociation des faisceaux de régénération s'est effectuée. A côté de la fibre nerveuse ancienne et conservée *a*, restée seule dans une gaine de Schwann propre, nous voyons un faisceau de deux jeunes fibres qui viennent de se détacher d'elle. Le cylindraxe ancien du faisceau *b* se montre également seul dans sa gaine au niveau de la figure 123, 6. On ne retrouve plus les fibres collatérales issues de lui qui l'entouraient au niveau de la figure 123, 5. Cette disparition est un phénomène assez général. Les collatérales, après avoir accompagné sur une certaine étendue le cylindraxe ancien lésé, mais non sectionné, s'arrêtent bientôt ; néanmoins un certain nombre d'entre elles poursuivent leur trajet, se libèrent des faisceaux de régénération et continuent sous la forme de fibres isolées. C'est ce que montrent les numérations que nous avons pratiquées : dans notre observation, le sciatique poplitée externe contient, dans sa partie supérieure à l'écrasement, 4.600 fibres ; au niveau du névrome, 8.200 ; au-dessus, à un niveau où il n'y a plus de faisceaux de régénération et où toutes les fibres paraissent libérées nous avons compté 5.300 fibres, soit une augmentation de 15 p. 100.

En suivant la série des coupes, nous avons pu nous convaincre que les fibres nerveuses présentent, dans la zone d'écrasement et dans une certaine étendue au-dessous de cette zone, des segments interannulaires de nouvelle formation dont le calibre est toujours moindre que le calibre antérieur des fibres correspondantes. Parfois le calibre est variable d'un segment à l'autre d'une même fibre, fait qui a été observé dans des dissociations par Gombault. Il y a là *atrophie causée par un processus de dégénérescence suivi de réparation*. Plus bas, le traumatisme a cessé de se faire sentir et les fibres nerveuses ont gardé leur morphologie normale ; mais on peut alors remarquer qu'elles ont un volume moindre que celui qu'elles possédaient dans leur portion supérieure normale : les fibres *a* et *b*, qui mesuraient respectivement 12 et 10 μ au niveau de la figure 123, 3, ne mesurent plus que 9 et 8 μ au niveau de la figure 123, 6 ; l'épaisseur de la myéline est tombée de 1 μ 8 et 1 μ 5 à 1 μ . A ce niveau, les fibres ont donc subi une atrophie, mais cette atrophie s'est produite sans bouleversement, par transitions insensibles : c'est une *atrophie simple*.

L'écrasement d'un nerf, bien que ne provoquant pas en général la section du cylindraxe, est donc cependant un traumatisme assez grave pour déterminer, outre l'œdème local, qui persiste longtemps, et le névrome interstitiel, un état d'infériorité du nerf, par diminution du calibre de ses fibres. D'après ce que nous savons des cicatrices nerveuses en général, il est permis de supposer que cette diminution de volume n'est pas destinée à se modifier beaucoup dans les phases ultérieures.

XX

REVIVISCENCE DES GREFFES CONJONCTIVES MORTES ¹

Dans les greffes de cartilage mort, la substance fondamentale ne peut pas se repeupler de cellules vivantes ; de simples raisons mécaniques suffisent à expliquer cette incapacité, car lorsqu'il se forme, au contact de ces greffons, des cellules cartilagineuses jeunes, suivant un processus que je me propose de décrire bientôt, ces cellules ne s'introduisent pas dans le tissu greffé et ne prennent pas la place des cellules cartilagineuses mortes.

Il en résulte que la substance cartilagineuse reste privée de certains apports qu'elle doit, dans les circonstances normales, à l'activité continue des cellules qui l'habitent, et qu'elle se trouve exposée à certaines causes de destruction, étudiées dans ma dernière note (Cf. p. 431).

Les greffes cartilagineuses mortes ne redeviennent donc pas vivantes ; leur persistance dans l'organisme est précaire et l'intérêt théorique qu'elles présentent ne se double pas d'une utilité pratique incontestable.

Il n'en est pas de même pour les greffes mortes de tissus conjonctifs perméables, tels que les tendons, les aponévroses et les membranes d'enveloppe. *Ces greffes mortes, même hétérogènes, sont entièrement revivifiées au bout de peu de jours, grâce à l'immigration de nouvelles cellules qui s'installent dans la demeure des anciennes, et grâce au rétablissement de la circulation sanguine, dans un réseau vasculaire néoformé.*

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXX, 24 novembre 1917.

Dans mes dernières notes, j'ai indiqué sommairement ces phénomènes, qui impliquent la réversibilité complète des modifications provoquées, dans les substances conjonctives, par l'action des trois fixateurs essayés jusqu'ici : l'alcool à 90°, l'éther, le formol. Il me



Fig. 124. — Greffe morte homoplastique, dans l'oreille du lapin, d'un tendon fixé par le formol (14 jours). Reviviscence du tissu tendineux avec persistance de la forme primitive du greffon; pièce prélevée au bout de deux mois.

Liquide de Zenker; grossissement de 250 diamètres.

faut revenir, avec plus de détails, sur ces notions nouvelles qui méritent d'être établies sur des bases inattaquables.

La figure 124 représente un fragment de tendon de lapin ¹ conservé pendant quatorze jours dans une solution de formol à 10

1. J'ai choisi ce cas, parce que les coupes étaient particulièrement favorables à la reproduction photographique, mais je possède des greffes de tendon de chien sur lapin, qui se sont comportées exactement de la même façon.

p. 100, et inséré sous la peau de l'oreille d'un lapin ; la greffe a été prélevée au bout de deux mois. On voit que les fibres tendineuses sont restées absolument intactes ; leur surface de section s'est rattachée au système des fibres collagènes de l'oreille par un réseau conjonctif délicat, contenant des cellules étoilées nombreuses, et richement vascularisé. Entre les fibres tendineuses ont pénétré des cellules conjonctives, qui ont pris exactement l'aspect des cellules tendineuses, vues sur des coupes longitudinales ; c'est le même protoplasma, longuement effilé à chaque extrémité, le même noyau en bâtonnet très allongé, à réseau chromatique délicat ; souvent, le noyau est double et constitué par deux segments placés bout à bout.

La répartition de ces cellules est moins régulière que dans le tendon normal ; ainsi, par exemple, dans le point représenté par la figure 124, les cellules sont beaucoup trop nombreuses ; mais cela tient à ce que les cellules conjonctives pénètrent dans le greffon principalement par ses extrémités sectionnées ; aussitôt que cette zone d'entrée est dépassée, le nombre des cellules s'abaisse et les parties centrales du greffon ne sont pas plus riches en éléments figurés que les tissus normaux du tendon, auquel l'emprunt a été fait.

Un point est à mettre tout particulièrement en relief : ces cellules, qui proviennent des cellules conjonctives banales de la région, ont pris la morphologie spéciale des cellules tendineuses qu'elles ont été appelées à remplacer. Dans le tendon auquel le greffon a été emprunté, les fibres se sont modelées et l'édifice s'est construit sous l'influence de facteurs locaux. Ces facteurs ont disparu par le fait même de la transplantation, mais l'édifice a persisté, sans modification, ce qui prouve que, dans sa nouvelle situation, le greffon n'a été soumis à aucune action plastique nouvelle. Or, cet édifice conjonctif a emporté avec lui et a conservé intact, malgré l'action du formol, le pouvoir d'imposer à ses hôtes nouveaux la forme des anciens : de fibroblastes banaux, il a fait des cellules tendineuses. Faut-il voir là une simple action mécanique ? C'est peu probable.

Le greffon de tendon mort est donc redevenu vivant. On pourrait objecter, contre toute vraisemblance d'ailleurs, que cet assem-

blage artificiel de cellules vivantes dans une gangue morte ne présente que les apparences anatomiques de la vie, sans posséder les propriétés physiologiques d'un tissu véritablement vivant. La démonstration complète de la reviviscence intégrale est donnée par les expériences où un greffon mort de substance conjonctive est

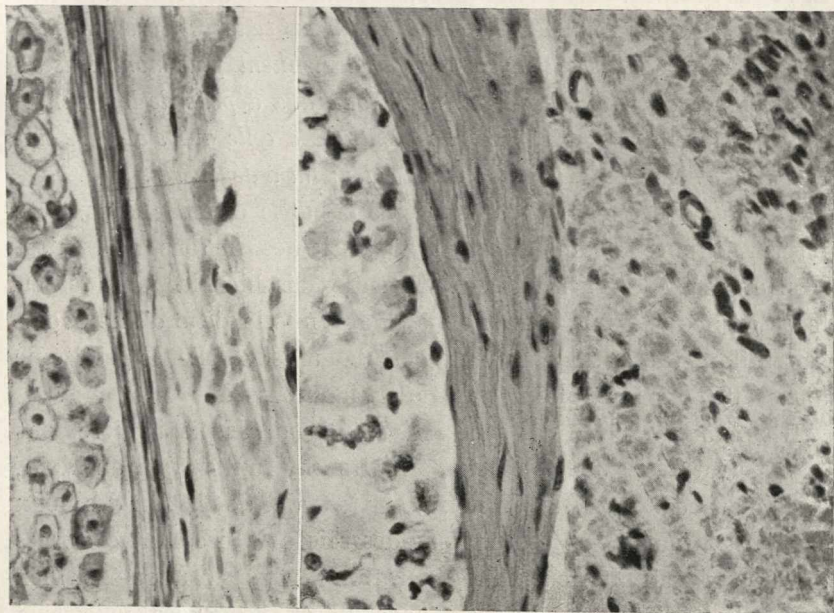


Fig. 125. — Greffe morte hétéroplastique de nerf fixé par l'alcool (lapin sur chien). A gauche : le greffon avant la mise en place ; gaines conjonctives, tissu périfasciculaire et gaine lamelleuse. A droite : le greffon nerveux en place, au bout de 37 jours, portion non encore neurotisée : reviviscence et hyperplasie inflammatoire des gaines conjonctives ; une petite partie seulement du tissu périfasciculaire, qui est fortement épaissi, est comprise dans les limites de la figure ; dans l'intérieur des fascicules, les fibres nerveuses sont remplacées par des corps granuleux.

exposé à un voisinage irritant, et où l'on voit sa structure subir une modification progressive identique à celle qu'aurait subie un tissu homologue vivant, placé dans les mêmes conditions.

Si l'on greffe sur le chien un fragment de nerf emprunté au lapin ou au veau, et traité pendant plusieurs jours par l'alcool à 90°, et si, pour une cause quelconque, la neurotisation de cette greffe ne se fait pas, les enveloppes conjonctives sont revivifiées pendant que les fibres nerveuses mortes deviennent la proie des macrophages.

On assiste alors à un phénomène curieux : *la gaine lamelleuse et le tissu périfasciculaire qui, ainsi qu'on le sait, présentent chacun une structure caractéristique, se repeuplent de cellules et se comportent ensuite comme les enveloppes vivantes d'un nerf en voie de dégénération wallérienne, c'est-à-dire que, tout en gardant leur individualité et en conservant leurs caractères morphologiques distinctifs, ils subissent une hypertrophie considérable. Leurs lamelles et leurs fibres se multiplient et s'épaississent, leurs cellules deviennent plus nombreuses ; en un mot les greffons nerveux morts font, aux dépens de leurs enveloppes revivifiées, une périnévrite identique à celle qui s'observe autour des nerfs vivants, lorsque ceux-ci viennent à dégénérer.*

Je me suis assuré qu'il n'y a aucune cause d'erreur dans cette interprétation ; la gaine lamelleuse épaissie des greffons morts n'est pas une néo-membrane d'enkystement, mais bien la gaine lamelleuse greffée elle-même, revivifiée et devenue le siège d'une évolution inflammatoire. A aucun moment la gaine lamelleuse greffée ne disparaît, pour faire place à une formation nouvelle.

Les figures 125 et 126 sont relatives à un cas particulièrement démonstratif. Il s'agit de greffons morts empruntés, l'un au lapin, l'autre au veau mort-né, et insérés sur le trajet de chacun des deux sciatiques d'un même chien. Pour des raisons qui seront exposées dans un travail ultérieur, la régénération nerveuse a avorté, si bien qu'au lieu d'être envahis par des fibres nerveuses jeunes et complètement bouleversés dans leur structure, comme c'est le cas habituel, les fascicules nerveux ont conservé leur forme générale, et leurs gaines conjonctives sont restées en place. Ces greffes sont âgées de trente-sept jours.

Les fibres nerveuses mortes ont en partie disparu, et ont été remplacées par des corps granuleux. Les enveloppes conjonctives revivifiées, soumises à l'irritation qui résulte des phénomènes de phagocytose évoluant à leur contact, ont réagi suivant le mode habituel : elles se sont épaissies, tout en gardant leur type structural, et elles ont pris l'aspect que revêtent les gaines conjonctives dans toute dégénération wallérienne de fascicules nerveux vivants.

Leurs cellules sont des cellules de chien ; leurs lamelles et leurs fibres sont apparues et se sont modelées dans des humeurs de lapin ou de veau, puis, après avoir été traitées pendant plusieurs jours

par l'alcool à 90°, elles ont été plongées dans des humeurs de chien, en un lieu où elles se trouvaient exposées à de nouvelles influences plastiques. Là, elles ont pris une nouvelle croissance, et cette croissance s'est faite par intussusception, exactement comme si elles avaient appartenu à une membrane vivante de chien, placée dans les mêmes conditions. De telle sorte que, dans la substance

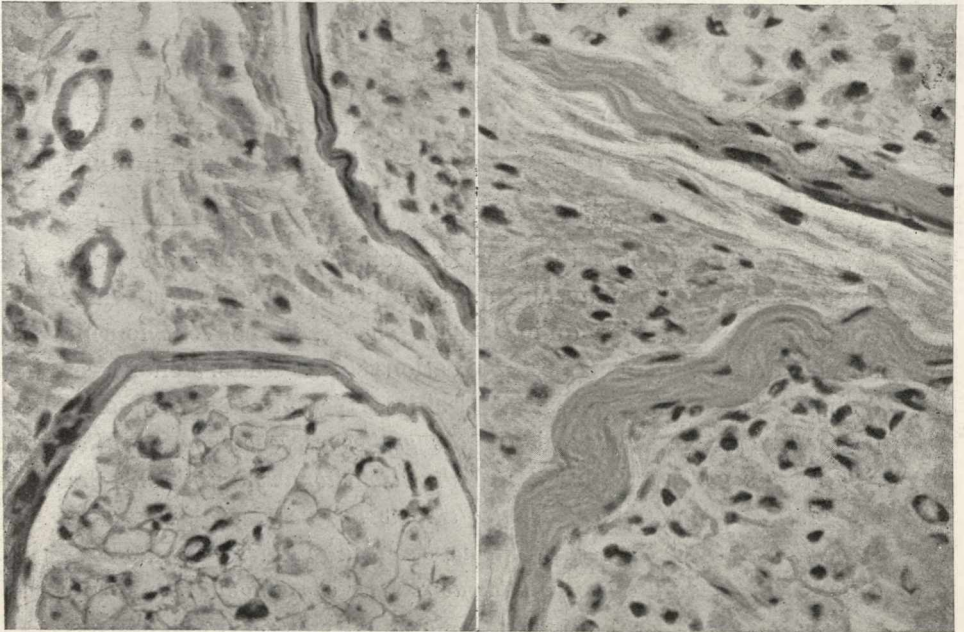


Fig. 126. — Même expérience, sauf que le greffon nerveux mort provient du sciatique d'un veau mort-né. A gauche : nerf normal de veau mort-né. A droite : greffon nerveux au bout de 37 jours, portion non encore neurofisée ; hyperplasie inflammatoire des gaines revivifiées.

conjunctive de ces enveloppes fasciculaires, il n'existe absolument aucune démarcation entre ce qui provient des humeurs du lapin ou du veau, et ce qui provient des humeurs du chien : l'origine des matériaux est double, la structure est une.

La reviviscence des tissus conjonctifs greffés morts ne se produit pas seulement lorsque le greffon devient le siège d'un processus inflammatoire aseptique, comme c'est le cas dans l'observation précédente ; elle se manifeste aussi lorsque les greffes sont infectées ; on voit alors les cellules conjonctives se réinstaller dans le greffon,

en même temps que s'y déroulent des accidents inflammatoires, dont la terminaison sera la destruction par phagocytose du tissu transplanté, ou son élimination à l'état de substance nécrosée.

La nécrose d'une portion de tissu conjonctif est donc le résultat d'un processus qu'il ne faut pas confondre avec la simple destruction aseptique des éléments vivants contenus dans ce tissu.

XXI

SUR LA POSSIBILITÉ D'UTILISER DANS LA PRATIQUE CHIRURGICALE LES GREFFONS DE NERFS FIXÉS PAR L'ALCOOL ; TECHNIQUE A EMPLOYER¹.

Les recherches poursuivies sur les greffes nerveuses mortes ont donné des résultats nouveaux qu'il est utile d'exposer dès maintenant parce que, bien qu'incomplets encore, ils peuvent fournir un point de départ pour des applications chirurgicales. J'énoncerai d'abord ces résultats, puis je décrirai les expériences sur lesquelles ils reposent et je montrerai que *des greffes nerveuses mortes hétéroplastiques peuvent donner des résultats fonctionnels aussi bons que des greffes autoplastiques vivantes d'égale longueur, pratiquées avec la portion réséquée du nerf lui-même, c'est-à-dire faites dans des conditions idéales, qu'il est impossible de réaliser chez l'homme.*

Dans mes premières expériences, je ne me suis servi que de greffons empruntés au lapin ; on peut, avec certains avantages et certains inconvénients, prendre des nerfs de fœtus de veau fixés et conservés dans l'alcool. Ceux que j'ai employés, dans les expériences que je vais relater, provenaient d'un fœtus de veau presque à terme.

Les cicatrices que j'ai obtenues diffèrent notablement de celles que fournit le greffon de lapin ; mais ces différences tiennent uniquement à la constitution anatomique du nerf de veau et nullement aux propriétés chimiques des substances qu'il contient : *pas plus que le nerf mort du lapin, le nerf mort du veau ne détermine aucun phénomène d'intolérance dans les tissus de l'hôte.*

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXX, 8 décembre 1917.

L'espèce animale qui fournit le greffon semble donc être indifférente, pour ce qui concerne une action toxique que l'on aurait pu craindre *à priori*. Il y a lieu, par suite, d'espérer que les greffes de nerfs morts hétérogènes ne causeront pas plus d'accidents chez l'homme que chez le chien.

Le choix du greffon doit s'inspirer plutôt de considérations physiques et anatomiques. D'une façon générale, les greffons de nerf de veau sont beaucoup plus faciles à manier que ceux de nerf de lapin et ils donnent, aussi bien que ces derniers, des tractus cicatriciels libres d'adhérences avec les tissus environnants. Mais ces tractus nerveux, tout en étant très beaux au point de vue de la réparation morphologique de l'organe, sont inférieurs à ceux que fournissent les nerfs de lapin, parce qu'ils contiennent beaucoup plus de tissu fibreux (fig. 127 et 129), — ce qui ne les empêche pas, comme on le verra plus loin, de permettre, dans les cas favorables, une restitution fonctionnelle très satisfaisante.

Cette différence entre les résultats obtenus avec les deux sortes de greffons tient, en premier lieu, à des différences de structure. On sait que le sciatique du lapin comprend deux fascicules seulement, les deux sciatiques poplités, et possède un névrilemme d'une délicatesse extrême, ce qui le rend difficile à suturer ; celui des ruminants, au contraire, est constitué par une infinité de petits fascicules, pourvus chacun d'un névrilemme épais, plongés dans un tissu interfasciculaire abondant et dense. Ces dispositions sont représentées dans la partie gauche des figures 125 et 126 (pp. 445 et 447). Chez le ruminant adulte, le tissu interfasciculaire contient, de plus, des lobules adipeux qui peuvent être d'une résorption difficile ; il faut donc rejeter les nerfs de ces animaux.

Une telle structure fasciculée permet de cliver facilement le nerf du veau et de donner au greffon le volume convenable dans chaque cas ; elle rend la suture très facile. Ces avantages sont compensés par les inconvénients dus à la quantité beaucoup plus grande de tissu fibreux contenue dans le greffon. Le tissu fibreux des gaines du greffon est revivifié, comme je l'ai montré, et subit de plus une hyperplasie sous l'influence des phénomènes physiologiques dont la région est le siège. Plus la substance collagène contenue dans le greffon est abondante et plus la cicatrice sera fibreuse. C'est ce qui

explique la supériorité du nerf de lapin. Ce nerf il est vrai, est grêle ; mais le greffon peut être doublé ou triplé au besoin.

Le nerf du chien est construit sur le même type que celui du lapin, tout en possédant des gaines plus solides et des dimensions plus grandes : il est probable que, greffé sur l'homme, il donnerait de bons résultats, et il est probable aussi que l'on utiliserait avec avantage le nerf du fœtus de veau très jeune.

Après la question du choix de l'espèce animale, se pose celle du volume du greffon à employer. Dans mes expériences récentes, si l'état fibreux des tractus cicatriciels a atteint parfois un développement peut-être incompatible avec le rétablissement correct de la fonction nerveuse, cela tient, pour une part aussi, à ce que j'ai employé des greffons trop gros et disproportionnés avec la puissance de régénération du nerf.

Quoi que l'on fasse, le tractus cicatriciel réunissant les deux bouts d'un nerf largement réséqué sera toujours plus étroit que le nerf lui-même. Cette disposition est due aux lois qui régissent la croissance du bourgeon nerveux¹. Si donc on offre à ce bourgeon un logement trop large, il ne pourra pas l'occuper tout entier, le surplus deviendra fibreux, et cela d'autant plus que la substance collagène sera plus abondante dans le greffon employé.

Dans les expériences sur le lapin et sur le chien que j'ai relatées précédemment², et où la réparation nerveuse avait été si parfaite, j'avais employé soit un greffon de même volume que le nerf à réparer (lapin sur lapin), soit un greffon plus petit des deux cinquièmes (lapin sur chien). Dans le premier cas, le greffon était revenu sur lui-même et avait donné un tractus cicatriciel grêle, mais nullement scléreux. Dans le second cas, le greffon s'était légèrement dilaté et il était parfaitement évident, d'après la structure du tractus cicatriciel, que cette dilatation, opérée sans effort, grâce à la délicatesse du névrilemme chez le lapin, n'avait porté aucun préjudice aux tissus du nerf néoformé.

Au contraire, dans mes expériences nouvelles, j'ai placé des greffons plus gros que le nerf à réparer, et il s'est produit un phénomène

1. Cf. p. 357.

2. Cf. pp. 413 et 416.

que j'avais déjà observé dans les greffes de colonnettes musculaires ; le bourgeon nerveux est resté à peu près bien groupé dans une région du greffon où la cicatrice est assez bonne, mais il existe de grandes étendues de tissu fibreux privées d'éléments nerveux, ou contenant seulement quelques travées nerveuses dissociées et éparses, étouffées par la sclérose ; ces travées dispersées sont nuisibles, car les produits de la régénération nerveuse, lorsqu'ils ne sont pas étroitement groupés, deviennent des agents très actifs de sclérose pour les tissus qu'ils envahissent.

La conclusion est claire : *il faut prendre toujours un greffon plus petit que le nerf à réparer, et même d'autant plus petit que la régénération paraît devoir être moins vigoureuse. En outre, ce greffon doit être aussi pauvre que possible en substance collagène.*

Pour ce qui concerne le manuel opératoire, j'ai toujours fixé mes greffons par un minimum de fils : deux fils à chaque extrémité pour greffon unique, un seul fil par greffon lorsque j'en ai mis deux côte à côte. Les cicatrices obtenues ainsi ne sont presque pas ou pas du tout adhérentes aux tissus environnants au niveau des lignes de suture.

Je considère que c'est une grosse erreur que de faire des sutures nerveuses serrées et compliquées, qui mettent dans le nerf de nombreux corps étrangers et qui gênent le gonflement nécessaire de ses fascicules pendant la réparation. Les jeunes travées nerveuses trouvent dans leurs sécrétions tout ce qu'il faut pour se frayer un chemin, et pour franchir, plus ou moins facilement, les obstacles les plus résistants ; au lieu de chercher à les enfermer, il vaut mieux leur offrir un greffon perméable ; lorsque cette condition est remplie, très peu de fibres s'échappent au niveau de la surface de section, même lorsque la coaptation est très imparfaite ; elles ont toutes tendance à s'engouffrer dans le nerf mort et, une fois captées, pas une ne s'écarte des limites du greffon : c'est la raison pour laquelle il ne s'établit aucune adhérence, dans les plaies aseptiques, entre le greffon et les tissus environnants.

Il ne faut donc pas chercher à renforcer la barrière que l'on a cru établir par la suture au niveau des surfaces de section, en doublant cette suture d'un engainement quelconque ; plus ou moins, suivant qu'il est plus ou moins étendu et pratiqué avec une substance plus ou moins perméable, tout engainement est nuisible aux cicatrices

nerveuses. Un tube imperméable, de collodion par exemple, empêche absolument la formation du tractus cicatriciel entre les bouts écartés d'un nerf sectionné, comme je m'en suis assuré, alors que sans artifice d'aucune sorte ces bouts peuvent très bien se réunir, même à grande distance, par l'établissement d'un pont jeté entre eux.

Obs. I. — Le chien XXVII, âgé de six mois, chétif, de formes grêles, subit une résection du sciatique à droite et à gauche, sur une étendue de 23 millimètres ; à droite on greffe un fragment de nerf de veau à terme,

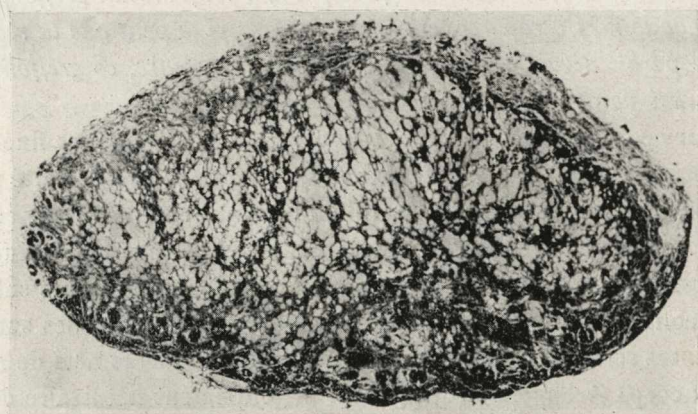


Fig. 127. — Coupe de la cicatrice nerveuse droite du chien XXVII. Greffe morte de nerf de veau à terme sur le sciatique. Le tissu conjonctif est abondant et dense ; le bourgeon nerveux, dont les fascicules sont de teinte claire, ne remplit pas complètement le tractus cicatriciel. Picro-noir naphtol. Grossissement de 35 diamètres.

conservé dans l'alcool, le greffon ayant une épaisseur notablement supérieure à celle du sciatique ; à gauche, on pratique une autogreffe vivante, à l'aide du fragment réséqué, qui est remis en place sans avoir été retiré de la plaie.

L'animal étant très peu vigoureux, il s'établit une déformation des membres inférieurs qui consiste dans une hyperextension des cous-de-pied avec pieds bots ; l'appui se fait sur le dos des orteils repliés. Cette attitude vicieuse, acquise et fixée pendant la période paralytique, n'a pas été modifiée par la suite. Au bout de cent trente-huit jours, l'animal, qui avait été atteint de la gale, est sacrifié dans un état de cachexie extrême.

A l'autopsie, les cicatrices nerveuses sont parfaites, à droite comme à gauche ; il n'y a pas la plus petite adhérence des lignes de suture, ni la plus légère induration des tissus voisins ; les deux greffons ont presque le même volume que le nerf lui-même et le névrome qui marque leur extrémité supérieure est à peine visible.

A la section des nerfs, il se produit une violente secousse dans les muscles, à droite comme à gauche. Par l'excitation mécanique des branches du sciatique, on constate que tous les muscles de la jambe se contractent de chaque côté dans toute leur épaisseur. Ces muscles sont très grêles, mais ne paraissent pas atrophiés relativement aux autres muscles du corps. A droite (greffe morte), le triceps pèse 9 gr. 08, les muscles antéro-externes 4 gr. 22 — total 13 gr. 30. A gauche (autogreffe vivante), le triceps pèse 7 gr. 49, les muscles antéro-externes, 4 gr. 68 — total 12 gr. 17. Il y a donc une légère différence en faveur du côté de la greffe morte.

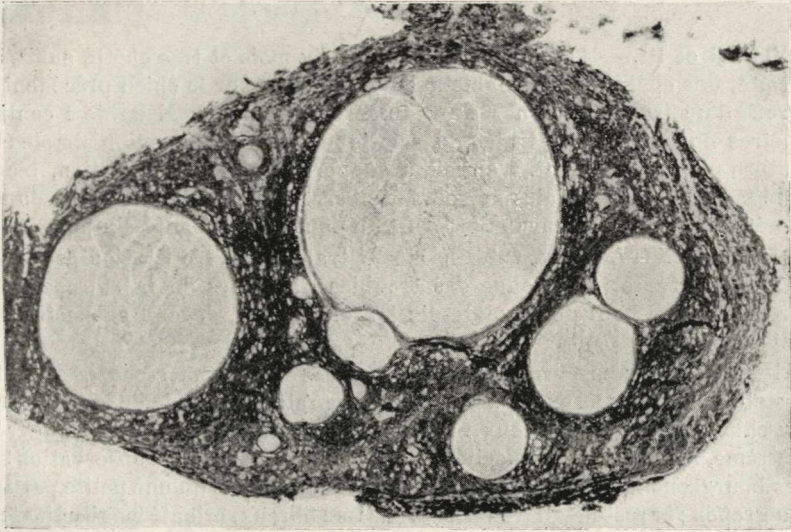


Fig. 128. — Coupe de l'autogreffe vivante pratiquée sur le sciatique gauche chez le même chien. Sclérose annulaire épaisse autour des fascicules nerveux, étendue à toute la hauteur du greffon.

La figure 127 montre l'état du greffon de nerf de veau vers le milieu de sa longueur : le tissu fibreux, coloré en noir, est très abondant, et il existe à la périphérie une zone presque complètement privée d'éléments nerveux ; dans cette zone, on trouve des blocs fibreux arrondis, en forme de colonnettes, qui proviennent de la transformation de ceux des fascicules nerveux du greffon qui n'ont pas été neurotisés. La figure 128 montre l'épaississement scléreux des gaines de l'autogreffe vivante ; cet épaississement est constant. Les pièces ont été fixées au liquide J, de Laguesse. Au-dessous des greffes, le sciatique poplité externe droit contient 2.600 fibres dont 500 grosses (5 à 8 μ) et 950 moyennes (3 à 4 μ) ; le sciatique poplité externe gauche, 3.600 fibres dont 800 grosses (5 à 9 μ) et 1.500 moyennes. Le sciatique poplité interne droit contient 12.700 fibres, dont 3.800 grosses (6 à 9 μ) et 5.700 moyennes ; le sciatique poplité interne gauche 13.500 fibres, dont 3.400 grosses (8 à 10 μ) et 9.200 moyennes.

En résumé, un chien jeune, mais en très mauvais état de santé, a réparé d'une façon entièrement satisfaisante, en quatre mois et demi, deux pertes de substance de 23 millimètres, portant sur les sciatiques droit et gauche. A gauche, une autogreffe vivante a donné lieu à une réparation anatomique un peu meilleure qu'à droite; ou un peu plus avancée dans son évolution. Mais, à droite, une greffe morte de nerf de veau a procuré une récupération fonctionnelle tout aussi bonne, sinon un peu meilleure qu'à gauche.

OBS. II et III. — Le chien XXV, âgé de six mois et très chétif, subit, à droite, une opération semblable à celle pratiquée sur le chien précédent : greffe d'un fragment de nerf de veau assez volumineux, long de 2 centimètres environ, sur le trajet du sciatique ; à gauche, section simple et suture par affrontement. L'animal a supporté très mal l'opération, bien que la guérison des plaies se soit faite correctement ; il est tombé dans un état de cachexie grave et est mort au bout de cinquante-six jours.

Le chien XXIV, vieux, subit le même traitement. L'opération est très mal supportée et occasionne des troubles ataxiques de la marche très accentués. Au bout de soixante-dix jours, l'animal, devenu cachectique, est sacrifié.

Dans ces deux cas, les cicatrices nerveuses étaient macroscopiquement excellentes ; mais à l'examen histologique, pratiqué à l'aide de la méthode au chloral de Cajal, les deux greffons présentaient, poussées à un degré extrême, les mêmes déficiences que celles signalées dans l'observation I : les bourgeons nerveux, très peu fournis, n'occupaient qu'une petite partie du greffon ; le reste était transformé en tissu fibreux, orienté longitudinalement, avec colonnettes résultant de la transformation des fascicules non neurotisés du greffon.

Chez le chien XXV, la plus grande partie du bourgeon nerveux s'était trouvée amenée dans l'axe du sciatique poplité externe, de telle sorte que ce nerf s'était abondamment neurotisé, aux dépens de son voisin, dont la neurotisation était médiocre. Chez le chien XXIV, la neurotisation du bout inférieur, bien que plus uniforme que dans le cas précédent, était relativement pauvre. Les sutures par affrontement des sciatiques gauches, chez les deux chiens, avaient donné lieu à une excellente neurotisation des bouts inférieurs.

Ici, en raison de conditions générales mauvaises, la disproportion entre le volume du greffon et la puissance de régénération du nerf s'est accusée d'une façon particulièrement instructive, il en est résulté, chez le chien XXV, une inégalité de répartition des fibres régénérées dans le bout inférieur, qui aurait eu évidemment les conséquences fonctionnelles les plus fâcheuses.

Obs. IV. — Le chien XL, âgé de cinq mois, aussi chétif que les précédents, subit, à droite et à gauche, une résection du sciatique sur une longueur de 2 centimètres; à droite, on pratique une greffe de nerf de veau; à gauche, une greffe de nerf de lapin. La cicatrisation se fait sans incidents, mais l'animal meurt cachectique au bout de trente-sept jours.

Les cicatrices ne contiennent aucune lésion inflammatoire, mais les bourgeons nerveux et névrogliaux étaient si pauvres qu'ils n'ont pénétré dans les greffons que sur une étendue de quelques millimètres. Toute la partie moyenne des greffons est restée privée de régénération nerveuse. Les phénomènes, dont ces greffons sont le siège, ont été décrits et figurés précédemment (fig. 125 et 126, pp. 443 et 447).

Ce qui est intéressant dans cette observation, au point de vue qui nous occupe actuellement, c'est que, intercalés entre les extrémités de nerfs dont la puissance régénératrice est tombée au minimum pour des raisons purement individuelles, les greffons de nerfs de lapin et de veau se sont comportés d'une manière identique; ils n'ont pas déterminé plus de réaction l'un que l'autre dans les tissus de l'hôte, et la pénétration des bourgeons nerveux affaiblis a été exactement aussi limitée dans l'un que dans l'autre.

On remarquera aussi le contraste qui existe dans la rapidité des phénomènes de phagocytose, suivant que les travées nerveuses sont présentes ou absentes; dans la minime portion du greffon qui a été neurotisée, ces phénomènes sont achevés, tandis qu'ailleurs ils n'ont même pas commencé. Marinesco a signalé, il y a quelques années, une influence locale semblable de la régénération nerveuse sur la rapidité du processus de la dégénération wallérienne. Ces faits montrent bien l'action prépondérante qu'exercent les ferments sécrétés par les travées de régénération sur la vie des tissus qu'elles envahissent.

L'observation suivante, où la réparation anatomique est déjà si puissante, au bout d'un temps si court, chez un animal vigoureux, servira de terme de comparaison avec les observations fournies par des animaux malingres ou trop vieux.

Obs. V. — Le chien XXXII subit, à droite, une excision du sciatique sur une longueur de 2 centimètres, avec greffe de deux sciatiques de lapin accolés; à gauche, autogreffe de même longueur.

Cet animal, adulte et vigoureux, supporte très bien l'opération et ses plaies se cicatrisent normalement, mais il se mord les orteils au bout de peu de jours, surtout à gauche. Il finit par se dévorer toute la moitié anté-

rière du pied gauche, du côté de l'autogreffe, tandis qu'à droite, du côté de la greffe morte, il ne se fait que des éraflures insignifiantes. On le sacrifie au bout de trente-cinq jours.

A l'autopsie, les cicatrices sont excellentes ; à gauche, la sclérose périfasciculaire de l'autogreffe est complètement développée et aussi marquée que dans l'observation I (fig. 128) ; à droite, les deux greffons accolés sont déjà neurotisés dans toute leur hauteur. La figure 129 représente l'aspect des coupes vers la partie moyenne de la greffe ; on distingue encore les limites de chacun des deux greffons ; plus haut ces limites sont effacées ; plus bas, au contraire, on distingue dans le territoire de chaque greffon la place des deux branches du sciatique. Le tissu conjonctif, à fibres toutes

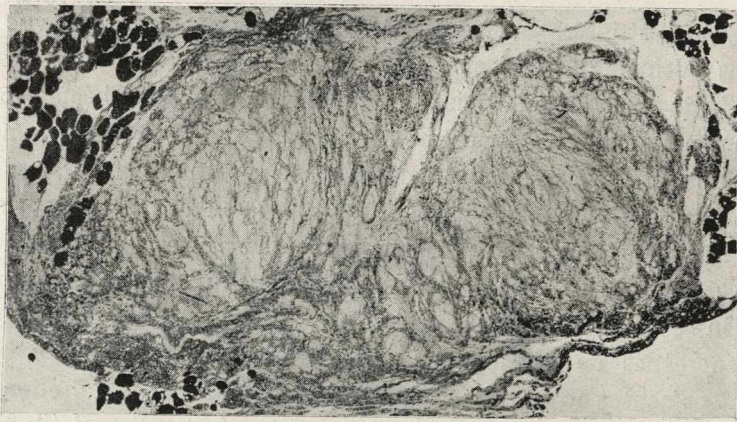


Fig. 129. — Coupe de la cicatrice nerveuse droite du chien XXXII dans sa région moyenne. Greffe morte de deux sciatiques de lapin placés côte à côte sur le trajet du sciatique. Le tissu fibreux est peu abondant et peu dense.

longitudinales, est, comme on le voit, peu abondant et beaucoup moins dense que dans la greffe de nerf de veau (fig. 127) ; néanmoins dans son ensemble cette double greffe, bien que très richement neurotisée, paraît un peu plus fibreuse que ne l'était la greffe simple du chien XI, dont l'histoire a été rapportée dans les séances du 5 mai et du 16 juin 1917¹.

Un point très remarquable de cette observation est la différence qui a existé entre les réactions douloureuses des deux côtés ; c'est à droite, du côté de la greffe morte, que le processus de la régénération nerveuse a provoqué le moins de sensations anormales.

Dans le premier travail que j'ai publié sur les greffes nerveuses mortes, j'ai formulé des réserves relativement à l'application à

1. Cf. pp. 412 et 421.

l'homme d'un procédé encore insuffisamment étudié. Aujourd'hui, au contraire, m'appuyant sur les observations précédentes et sur celles qui sont encore en cours, je crois devoir conseiller cette application. Les questions qui restent à résoudre sont secondaires ; l'essentiel est que des greffes nerveuses mortes de fœtus de veau et surtout de lapin ont donné chez le chien des résultats fonctionnels excellents. Chez l'homme, dans la chirurgie de l'avant, qui tend de plus en plus à la stérilisation précoce des plaies par excision des parties souillées, il y a tout lieu d'espérer qu'il en sera de même ; des fragments de nerfs longs de quatre ou cinq centimètres, peut-être plus, pourront être remplacés par des greffons de veau, de lapin ou de chien (fixés à l'alcool et *non au formol*), et les résultats seront meilleurs qu'avec les minces autogreffes que l'on pratique actuellement. Dans la chirurgie de l'arrière, cette technique permettra l'excision plus large des nerfs altérés ; le bout supérieur pourra être réséqué jusqu'au point où s'arrêtent les lésions rétrogrades dont il est le siège, condition essentielle pour la réussite de l'opération ; les résultats seront probablement moins bons que dans les plaies fraîches, en raison de l'amoindrissement de la vitalité du nerf, causé par une première régénération vicieuse, mais il est permis d'espérer qu'ils seront encore supérieurs à ceux que l'on pourrait obtenir à l'aide de tout autre procédé.

XXII

FORMATION DE PIÈCES SQUELETTIQUES SURNUMÉRAIRES, PROVOQUÉE PAR LA PRÉSENCE DE GREFFONS MORTS DANS L'OREILLE DU LAPIN ADULTE ¹.

Les facteurs qui interviennent dans la formation du squelette, aux dépens des tissus mésodermiques, nous échappent encore complètement. Au cours d'expériences sur les greffes mortes de substances conjonctives, j'ai vu apparaître, dans l'épaisseur des parties molles de l'oreille du lapin, des pièces squelettiques cartilagineuses ou osseuses, affectant des rapports constants avec le cartilage auricu-

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, LXXXI, 9 février 1918.

laire d'une part et avec le greffon d'autre part. Je laisserai de côté pour l'instant la question de savoir dans quelle mesure ces néoformations pourraient être rapprochées des *super-régénérations*, qui paraissent se faire par un mécanisme différent.

Le phénomène se produit plus de trois fois sur quatre avec des rondelles de cartilage de lapin (plus de 20 cas), et presque constamment avec des fragments d'aorte après fixation alcoolique (11 greffes sur 12 dans une expérience). Je ne l'ai pas obtenu avec des rondelles de cartilage fixé par le formol, ni avec des greffes de tendons, quel que soit le mode de fixation, mais mes expériences, dans ces deux cas, sont encore relativement peu nombreuses¹.

Des expériences de contrôle ont prouvé que les greffes de cartilage vivant sont complètement inactives à ce point de vue, sauf lorsque le tissu a subi, avant d'être greffé, des conditions capables d'abaisser sa vitalité, par exemple le séjour dans le liquide de Locke pendant 24 heures. Dans ce dernier cas, j'ai eu quelques ébauches de néoplasie cartilagineuse. Mais dans plus de dix cas où j'ai greffé du cartilage bien vivant, il n'est rien apparu, même au bout de neuf mois.

Les pièces squelettiques néoformées sont habituellement cartilagineuses ; souvent le cartilage est pur, mais il peut être entremêlé de noyaux osseux. Rarement le néoplasme est entièrement osseux. D'une greffe à l'autre, sur le même animal, avec des tissus de même provenance, la proportion entre l'os et le cartilage varie énormément.

La forme générale de ces pièces est déterminée, bien qu'elles présentent dans les détails de grandes irrégularités ; l'ensemble forme une lame parallèle au cartilage auriculaire, sur lequel la pièce s'insère par une de ses extrémités.

Si le greffon est cartilagineux, la pièce néoformée tapisse celle de ses faces qui est tournée vers le cartilage auriculaire, jamais l'autre ; tant que la néoplasie reste cartilagineuse, le greffon est respecté ; il est, au contraire, érodé et plus ou moins détruit par les néoformations osseuses.

1. Le phénomène ne se produit pas non plus lorsque l'on introduit dans les tissus du pavillon de l'oreille des rondelles de substances inorganiques, argent, verre, ébonite, caoutchouc, collodion (Cf. p. 75).

Si le greffon est un fragment d'aorte, la lame cartilagineuse, ou osseuse, se forme dans l'épaisseur des tuniques artérielles, mais reste le plus souvent rapprochée de la face qui regarde le cartilage auriculaire. La figure 131 représente une disposition particulièrement instructive. La lame néoplasique, après s'être détachée à angle droit du cartilage auriculaire vers l'une des extrémités du

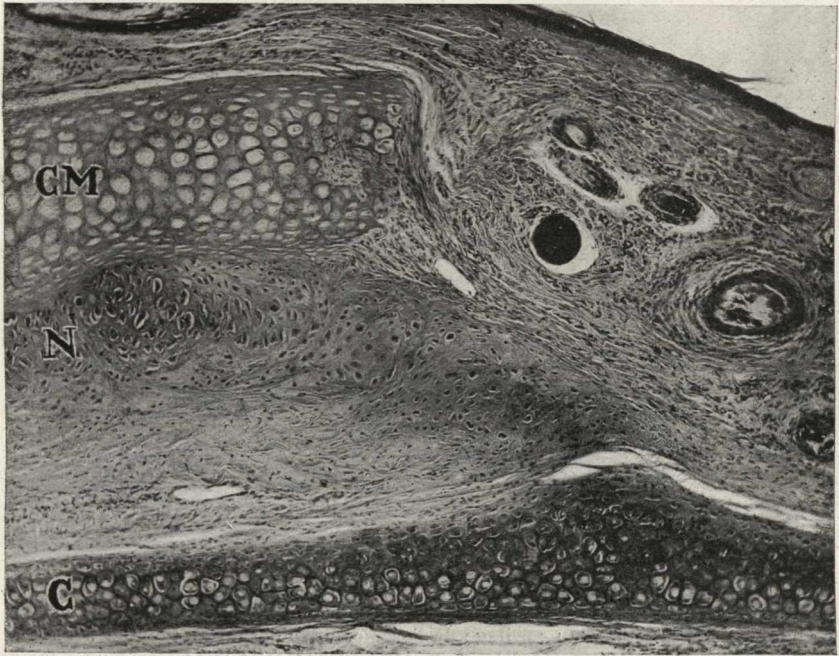


Fig. 130. — Greffe homoplastique, dans l'oreille d'un lapin, de cartilage auriculaire conservé un jour dans l'alcool absolu. Apparition d'une lame cartilagineuse néoplasique appliquée contre le greffon et rattachée au cartilage de l'oreille. Durée de l'expérience : 52 jours.

C, cartilage auriculaire; CM, greffon de cartilage mort; N, lame cartilagineuse néoplasique. — Grossissement de 75 diamètres.

greffon, se recourbe pour tapisser le greffon sur une certaine étendue, puis s'engage dans son épaisseur; arrivée à un pli du greffon, elle poursuit son chemin tout droit en passant directement d'un bord à l'autre et en formant ainsi un pont tendu à la base du pli; puis elle continue son trajet dans l'épaisseur des tuniques artérielles jusqu'à l'autre extrémité.

Cette description, destinée à faire mieux comprendre la forme de

la néoplasie squelettique achevée, ne répond en réalité pas au mode de développement de cette néoplasie. Il ne s'agit pas, en effet, d'une ecchondrose partie du cartilage auriculaire. L'étude de l'évolution, faite dans des cas favorables à l'aide de coupes sériées, m'a démontré, d'une façon absolument certaine, que *la jonction avec le cartilage auriculaire est secondaire et que la néoplasie apparaît*

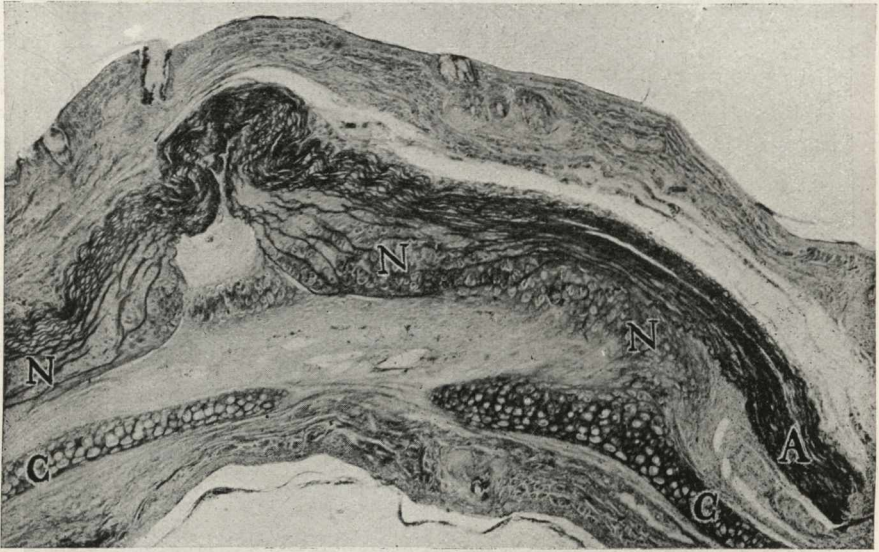


Fig. 131. — Greffe homoplastique, dans l'oreille d'un lapin, d'un fragment d'aorte conservé un jour dans l'alcool absolu. Apparition d'une lame cartilagineuse néoplasique rattachée au cartilage de l'oreille, envahissant la tunique artérielle dont elle dissocie les lames élastiques conservées; cette lame forme un pont à la base d'un pli du greffon, pour passer directement d'un bord à l'autre sans contourner le pli. La portion contenue dans les limites de cette figure représente environ la moitié de la lame cartilagineuse néoformée. Durée de l'expérience : 69 jours. Voir la figure 4, p. 74, qui représente l'ensemble de la pièce, à un plus faible grossissement.

C, C, cartilage auriculaire, présentant une perforation normale; A, greffon d'aorte morte; N, N, N, lame cartilagineuse néoplasique. — Grossissement de 40 diamètres.

primitivement, dans sa portion principale, par transformation sur place du tissu conjonctif adulte en tissu cartilagineux ou osseux. C'est là ce qui fait tout son intérêt.

De plus, il ne s'agit pas d'une réaction inflammatoire. La reprise des greffons morts ou vivants est extrêmement rapide quand l'opération est aseptique et ce n'est que lorsque les tissus sont revenus entièrement à leur état normal que la transformation s'opère. *Ja-*

mais les greffes tant soit peu infectées ne donnent naissance à ces néoplasies.

Mes expériences, quoique déjà assez nombreuses, ne me permettent pas encore de discuter si les facteurs qui interviennent ici sont de nature physique ou chimique, mais ce que je puis dire, c'est que, *consécutivement à l'introduction dans l'oreille de certains greffons, il apparaît dans un territoire déterminé, dont les limites sont jusqu'à un certain point indépendantes de la configuration des tissus, une influence qui provoque la transformation de ces tissus en cartilage ou en os.* L'indépendance relative à l'égard de la configuration des tissus est mise en évidence par mes photographies, où l'on voit, en particulier, comment la direction du pédicule, qui relie la lame néoplasique au cartilage auriculaire, est perpendiculaire à celle des assises parallèles du périchondre et des tissus fibreux qui le doublent.

La transformation se fait sur place, et il n'y a pas de migration de cellules cartilagineuses. S'il s'agit d'un greffon de cartilage, ce sont les cellules conjonctives les plus rapprochées qui prennent progressivement l'aspect de cellules cartilagineuses, en même temps que la substance conjonctive adulte qui les entoure se transforme elle-même en substance cartilagineuse. Puis, avec les progrès de la néoplasie, il se forme autour des îlots de cellules cartilagineuses, devenues adultes et multipliées, de la substance cartilagineuse nouvelle ; car toute substance cartilagineuse ne provient pas nécessairement d'une substance conjonctive pré-existante sous une autre forme, pas plus que toute cellule cartilagineuse ne naît par métaplasie d'un fibroblaste. S'il s'agit de greffons d'aorte, ce sont des cellules conjonctives immigrées qui se transforment en cellules cartilagineuses et les lames élastiques persistantes de l'artère, écartées les unes des autres, se trouvent prises dans la substance cartilagineuse qui se forme en abondance.

Dans les cas où il se fait de l'os, les oséoblastes se développent par transformation des cellules conjonctives préexistantes et l'ostéogénèse se produit avec une richesse de formes qui la rend particulièrement intéressante. -

Je reviendrai plus tard sur ces points qui méritent une étude détaillée. Pour l'instant je me limiterai à des généralités.

On observe, dans la même pièce, à la fois l'ossification dite fibreuse et l'ossification haversienne, qui apparaissent ici comme n'étant en réalité que des variétés d'un seul et même processus.

Dans l'ossification fibreuse, ou périostée, on assiste à la formation d'un réseau de travées directrices dont la substance est fournie par la métamorphose sur place et par le remaniement de portions du tissu fibreux préexistant : c'est là une notion classique ; on sait, en effet, que les fibres de Sharpey n'ont pas d'autre origine.

Mais le point intéressant, que mes expériences me permettent de résoudre, est de savoir quel est le *primum movens* de cette trans-

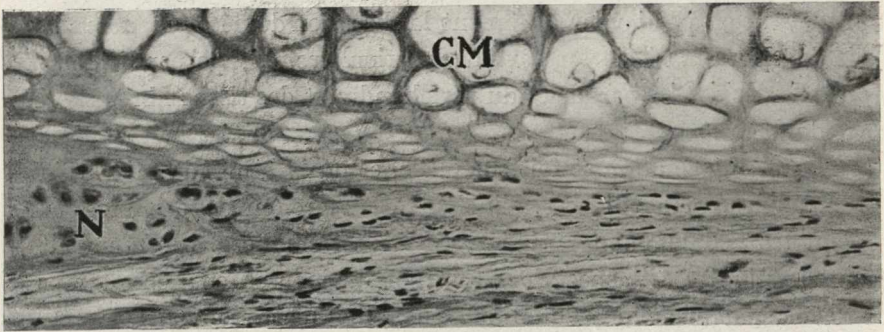


Fig. 132. — Même cas que figure 130.

Un noyau cartilagineux néoplasique N, appliqué contre le greffon de cartilage mort CM, se développe par métaplasie de cellules conjonctives situées immédiatement au contact du cartilage mort et par métamorphisme de la substance conjonctive qui entoure ces cellules. — Grossissement de 200 diamètres.

formation. Suivant une théorie récente, celle de v. Korff, ce serait la substance osseuse qui évoluerait pour son propre compte, les ostéoblastes (ou les odontoblastes lorsqu'il s'agit des dents) jouant seulement, en quelque sorte, le rôle de spectateurs, au moins pour ce que l'auteur appelle la « partie fibrillaire de la substance fondamentale ». Cette théorie, bizarre en apparence, est appuyée, en réalité, par le contraste évident qui s'observe, dans bien des cas, entre le volume de la substance intercellulaire formée, ou transformée, et la faible importance relative des unités protoplasmiques qui sont présentes à l'endroit où ce travail s'accomplit.

Les idées que j'ai exposées récemment sur la genèse des substances conjonctives me paraissent de nature à lever cette contradiction

apparente. En montrant comment cette genèse se rattache à des phénomènes plus directement accessibles à l'expérimentation, et dont la nature diastasique est certaine, je crois avoir donné une explication plausible des faits où la masse des substances élaborées est évidemment très supérieure à la puissance de sécrétion des éléments protoplasmiques qui gouvernent cette élaboration. En effet, l'activité d'un processus de coagulation, qui évolue aux dépens des albumines du milieu intérieur, continuellement renouvelé, peut être provoquée et entretenue par des quantités infinitésimales de ferment spécifique. Je ne prétends d'ailleurs pas, bien au contraire, que les coagulums non vivants, ainsi formés, ne possèdent pas des propriétés morphogènes spéciales, dues à leur constitution physique et complètement indépendantes de l'agent figuré qui a donné le ferment nécessaire à leur formation.

Dans le cas qui nous occupe en ce moment, celui de la formation de l'os fibreux, il se passe d'ailleurs un phénomène qui est très caractéristique : les cellules conjonctives, ou fibroblastes, ne se transforment pas directement en cellules osseuses ; elles ne prennent cette forme atrophiée que lorsqu'elles sont englobées dans la substance osseuse, c'est-à-dire lorsque cette substance est achevée autour d'elles ; mais auparavant elles se différencient en *ostéoblastes*, c'est-à-dire en éléments volumineux à protoplasma abondant et basophile, d'aspect épithélial, qui, à l'inverse du corpuscule osseux, donnent l'impression d'une activité sécrétoire ; et rien, dans les images observées, ne permet de supposer que la substance sécrétée soit un « ciment interfibrillaire » qui viendrait achever la construction de la substance osseuse, commencée par une « partie fibrillaire de la substance fondamentale » (v. Korff).

Pour la clarté de l'exposition nous appellerons, suivant l'usage, *métaplasie* la transformation des unités protoplasmiques, et nous réserverons le nom de *métamorphisme* à la transformation de la substance conjonctive préexistante. Nous dirons donc que la *métaplasie précède le métamorphisme*.

Cette assertion est rendue très vraisemblable, pour l'os, par l'analyse des images obtenues dans mes expériences. Elle est absolument démontrée pour le cartilage.

En effet, si l'on examine les points où la pièce squelettique com-

mence à se différencier, on constate que le métamorphisme et la métaplasie semblent marcher de pair. Le métamorphisme commence à se produire là où les cellules conjonctives se sont encore à peine modifiées. Mais il est un détail qui prouve qu'à ce moment déjà ces cellules à peine modifiées ont pris les propriétés spécifiques des cellules cartilagineuses : à leur voisinage, la substance cartilagineuse en voie de formation est déjà légèrement imprégnée de cette substance, acide chondroitinsulfurique suivant Hansen, qui se colore par l'hématéine et qui est, comme je l'ai montré, caractéristique de l'activité des cellules cartilagineuses, car elle disparaît dans les greffes mortes.

XXIII

FORME DE TISSU FIBREUX A *fibroglia fibrils* DE MALLORY, TROUVÉE, DANS LES CICATRICES NERVEUSES EXPÉRIMENTALES ¹.

Nous voulons ici attirer l'attention sur une forme particulière de tissu fibreux qui existe, en plus ou moins grande abondance, dans certaines cicatrices nerveuses expérimentales, et sur l'existence, dans ce tissu, de *fibroglia fibrils* de Mallory.

Cette fibrose, où la substance collagène peut être très développée et très dense, se caractérise par l'extrême abondance des fibroblastes qui ont conservé, à une période très avancée de la cicatrisation (9 semaines et 4 mois), l'aspect des fibroblastes jeunes, tels qu'on les trouve dans les cicatrices nerveuses de 10 à 15 jours. Après fixation au liquide J, de Laguesse, le noyau est volumineux, clair, avec un ou deux nucléoles ; il est entouré d'un protoplasma abondant, finement granuleux, très difficile à bien fixer ; nos préparations ne nous permettent pas de décrire le chondriome, mais il existe certainement de nombreux grains de sécrétion. Ces fibroblastes sont disposées en longues travées, orientées parallèlement les unes aux autres. Sur des coupes transversales, ces travées apparaissent logées dans la lumière de canaux réservés dans les masses collagènes, qui ont, de ce fait, un aspect vermoulu. Le point sur lequel nous voulons insister est la présence, dans ce tissu fibreux,

1. Note de L. Guyon. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, t. LXXXI, 13 avril 1918.

de fibrilles qui se colorent par l'hématoxyline au fer et l'hématoxyline de Mallory. Il ne s'agit pas de fibrilles élastiques, ainsi que nous nous en sommes assuré par une coloration de contrôle à l'orcéine. Leurs caractères de forme, de situation, de colorabilité correspondent exactement à ceux des *fibroglia fibrils*, décrites et figurées par Mallory dans le tissu conjonctif, où elles lui ont paru sous la dépendance étroite des fibroblastes : abondantes quand ils sont abondants et actifs, rares quand ils sont peu nombreux ou

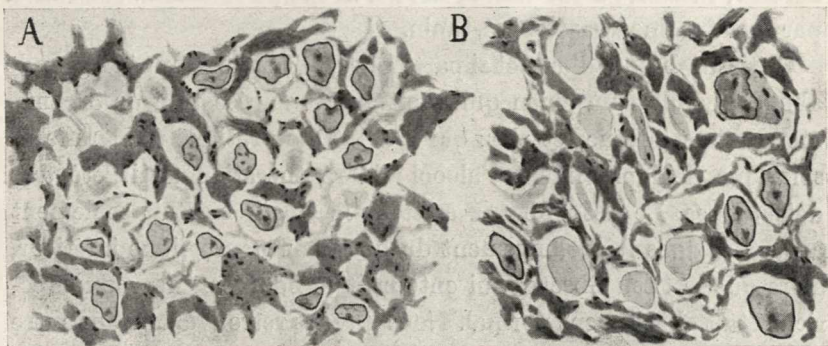


Fig. 133. — Tissu fibreux à « *fibroglia fibrils* », dans une cicatrice nerveuse expérimentale de 66 jours, chez le chien. Bout inférieur, 4 millimètres au-dessus de la surface de section).

En A, les « *fibroglia fibrils* » sont nombreuses et situées au sein et sur le pourtour des masses collagènes.

En B, les « *fibroglia fibrils* » sont moins abondantes et situées, soit sur le bord des masses collagènes, soit dans le protoplasma des fibroblastes.

Liquide J, de Laguesse. — Hématoxyline de Mallory. — Grossissement de 1.500 diamètres.

revenus à l'état de repos. Mallory les a également vues dans les membranes basales des glandes, des artères et des plus grosses veines. Dans les cicatrices nerveuses que nous avons étudiées, nous avons trouvé ces fibrilles distribuées d'une façon très irrégulière, nombreuses dans certains endroits, rares dans d'autres ; elles sont situées soit dans l'épaisseur des masses collagènes, soit sur le pourtour des loges que ces masses réservent aux fibroblastes, soit encore dans l'intérieur ou sur le bord du protoplasma des fibroblastes ; elles sont donc intraprotoplasmiques dans une partie de leur trajet, puis deviennent extraprotoplasmiques. Elles affectent ainsi avec le protoplasma des fibroblastes exactement les mêmes rapports que les fibrilles de la névroglie avec le protoplasma des cellules névrogli-

ques. Nous avons pu les colorer avec la plus grande netteté par la méthode de Mallory à la fuchsine acide, permanganate de potasse ; son autre méthode pour le tissu conjonctif (fuchsine acide ; acide phosphomolybdique ; orange G, wasserblau, acide oxalique) ne nous a donné que de médiocres résultats ; il est vrai que nos pièces étaient fixées au liquide J, de Laguesse. Nous avons essayé les méthodes de Unna pour la coloration du « collagène basophile ». Nous avons pu colorer très purement ces fibrilles par le bleu polychrome, fuchsine acide-tanin ; nous n'avons pu réussir la coloration par la safranine, wasserblau-tanin.

Ce tissu fibreux, d'aspect si particulier, s'était développé en grande abondance chez un chien qui avait subi une résection de 3 centimètres de sciatique, et chez qui il avait été pratiqué une greffe de sciatique de lapin fixé à l'alcool ; la régénération avait été très défectueuse. Le tissu fibreux à *fibroglia fibrils* existait seulement autour et dans le prolongement du bourgeon névroglie inférieur, alors que le tissu fibreux qui entourait le bourgeon nerveux supérieur était absolument normal. Nous l'avons retrouvé dans un autre cas de greffe nerveuse morte, où la régénération était bonne ; mais il était alors localisé en des endroits où précisément la prolifération nerveuse faiblissait et où les travées névroglie ne s'étaient pas développées ou s'étaient mal développées et en petit nombre, c'est-à-dire sur le pourtour et vers l'extrémité du bourgeon névroglie inférieur, alors que celui-ci arrive à fin de croissance. Il est bon de remarquer cette localisation en des endroits où la névroglie a commencé son développement à l'abri de l'influence régulatrice directe des jeunes axones et où sa vitalité décroît. On peut, par conséquent, supposer que cette forme de tissu fibreux répond à une influence irritante émanée de la névroglie dans certaines conditions. Il est possible aussi qu'il s'agisse d'une infection spéciale ; nous ferons cependant remarquer que ce tissu existe dans des points très localisés, toujours dans la partie inférieure des cicatrices nerveuses, jamais dans la partie supérieure, et qu'il n'y a aucun signe morphologique d'infection autre que cette turgescence et cette abondance des fibroblastes ; il n'y a, en effet, ni cellules migratrices ni lésions vasculaires.

XXIV

LA VALEUR DE L'ULTRAMICROSCOPE DANS L'INVESTIGATION HISTOLOGIQUE¹.

Deux tendances opposées se font jour actuellement dans les travaux concernant le protoplasma.

Les histologistes décrivent avec une précision de plus en plus grande des formations multiples dans l'édifice cellulaire. Pour eux il existe, entre les structures moléculaires et les structures anatomiques, une série continue de systèmes d'organisation qui s'emboîtent les uns dans les autres et dont les caractères diffèrent pour chaque ordre de grandeur.

Par contre, les physiiciens voudraient réduire la substance protoplasmique aux seules lois de la physique moléculaire, telles qu'ils peuvent les étudier *in vitro*, sur des colloïdes ou des lipoides non organisés. Les détails observés dans l'intérieur de la cellule seraient, pour la plupart, d'origine artificielle et résulteraient de l'action coagulante des fixateurs.

A cette manière de voir on peut objecter qu'il est possible de distinguer certaines structures, dans des éléments en état de survie, avec une netteté suffisante pour conclure à la sincérité des images plus complètes et plus claires, données par la technique histologique, par exemple la chromatine du noyau quiescent, les détails de la caryocinèse, les mitochondries.

Par contre, certaines structures, parmi les plus importantes, échappent complètement à tout examen pratiqué sur les éléments vivants : telles sont les neurofibrilles.

Lorsqu'on dissocie avec soin un nerf survivant de lapin, on peut obtenir des fibres nerveuses intactes complètement isolées. Le cylindraxe se présente sous la forme d'un espace large de plus de 15 μ , limité de chaque côté par deux bandes réfringentes, qui dessinent la coupe optique de la gaine de myéline. Cet espace est optiquement vide. A l'ultramicroscope, comme à l'éclairage par transparence, on n'y observe que des mitochondries très fines, immobiles, disséminées en très petit nombre. Une telle

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXVI, 3 juin 1948.

apparence peut suggérer l'idée que le protoplasma du cylindraxe est un « gel » et que sa substance est homogène.

Si l'on fixe le nerf dans un liquide approprié, on constate que la forme générale des fibres nerveuses est respectée; la gaine de myéline et ses incisures n'ont pas subi de déformations graves; les mitochondries sont restées semblables à ce qu'elles étaient avant la fixation. Mais la préparation montre dans le cylindraxe un réticulum ou spongioplasme très délicat et des neurofibrilles dont l'ultramicroscope ne permettait pas de soupçonner l'existence.

Il semble donc qu'il faille choisir entre deux alternatives : ou bien ces structures, à l'état vivant, ont toutes les deux exactement le même indice de réfraction que la sérosité intracellulaire, ce qui est peu vraisemblable; ou bien elles ne préexistent pas à l'action des fixateurs.

L'argument est d'autant plus troublant que les conditions optiques sont excellentes dans l'exemple choisi. Mais avant de l'accepter, il convient de mettre à l'épreuve la valeur de l'ultra-microscope, pour cet ordre d'études en particulier.

C'est ce que j'ai cherché à faire, en m'adressant à un objet sur la structure duquel aucune incertitude ne peut exister.

Un tendon placé dans un acide très dilué subit, comme l'a montré Zachariadès, un gonflement considérable. Son tissu devient transparent; lorsqu'on l'examine dans l'eau, il paraît légèrement opalescent. Cette gelée, portée sous le microscope après dissociation légère et coloration au bleu de méthyle, se montre formée de fibrilles collagènes gonflées et tassées les unes contre les autres; sur les bords des faisceaux il existe de nombreuses fibrilles complètement isolées, ce qui permet de les étudier parfaitement; les plus volumineuses atteignent un diamètre de $1\ \mu$, mais il en est de beaucoup plus grêles. Tous ces faits, et d'autres plus délicats, concernant la structure intime des fibrilles tendineuses, ont été parfaitement observés et décrits par Zachariadès¹.

Si, au lieu de colorer la préparation, on l'examine telle quelle par transparence, on distingue nettement, même avec un grossissement moyen (obj. apochr. de 8 millimètres, oc. 12), la structure

1. ZACHARIADÈS. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1900-1902; Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1903; Comptes rendus de l'Association des anatomistes, 1903.

fibrillaire de cette gelée. Par conséquent, il existe des variations de l'indice de réfraction soit à la périphérie, soit dans l'épaisseur même des fibrilles collagènes gonflées.

On substitue alors un miroir parabolique au condensateur ordinaire, sans bouger la préparation, et l'on s'éclaire avec une source lumineuse puissante (lampe Nernst). Dans ces conditions, un réseau lâche et délicat de fibres élastiques, qu'on voyait déjà fort bien par transparence, s'illumine vivement et brille sur le fond noir de la préparation, mais la striation due aux fibrilles collagènes, facile à distinguer dans l'image négative (par transparence), a complètement disparu dans l'image positive (par éclairage sur fond noir). L'ultramicroscope ne permettrait donc pas de distinguer la substance collagène d'un tendon, encore organisée malgré sa déformation par l'acide, de la même substance qui aurait été transformée par la chaleur en gélatine amorphe.

C'est là le point sur lequel je désirais attirer l'attention. Il est facile de vérifier le phénomène que je viens de décrire, à la condition toutefois d'observer certaines précautions, sans quoi on voit apparaître un autre phénomène, dont l'étude m'entraînerait bien loin au delà des limites de cette note, mais que je dois néanmoins signaler en raison des confusions auxquelles il pourrait donner lieu.

Pour obtenir, dans les régions de la préparation occupées par des fibrilles collagènes, un fond noir, il faut que le tissu n'ait pas été écrasé. Une mince couche de tendon gonflé, détachée avec des ciseaux bien tranchants, doit être étalée et légèrement dissociée sur une lame, puis recouverte d'une lamelle sur laquelle on appuie doucement.

Si l'on appuie trop fort et à plus forte raison si l'on écrase intentionnellement, il apparaît dans la substance collagène des bâtonnets rectilignes, qui s'illuminent plus vivement encore que les fibres élastiques. Ces bâtonnets peuvent être rares et courts si la pression n'a pas été forte ; mais, à un degré plus avancé, ils se multiplient et s'allongent en filaments extrêmement grêles, qui présentent successivement, mais sans aucune régularité, des portions très éclairées et des portions très pâles, à peine visibles. Il peut s'y mélanger des nébuleuses et des granulations indépendantes, et le tout remplit certains faisceaux collagènes dont les limites se trouvent ainsi mises en évidence. Ailleurs la distribution irrégulière de ces filaments indique que les faisceaux collagènes sont écrasés complètement.

De ce qui précède il me paraît résulter que, si l'ultramicroscope

peut rendre de grands services dans la recherche histologique, il peut aussi donner des résultats négatifs, même dans des cas où l'examen par transparence laisse apercevoir des structures à l'intérieur de la substance étudiée sans coloration. Comme d'autre part l'examen à la lumière transmise ne permet plus de rien savoir, dans les mêmes conditions, au-dessous d'un certain degré de finesse lorsque les différences de réfringence ne sont pas très considérables, on peut conclure que l'invisibilité d'une structure histologique à l'état vivant ne crée absolument aucune présomption contre la réalité de son existence.

XXV

DIFFÉRENCES PHYSIOLOGIQUES ENTRE LA NÉVROGLIE DES FIBRES MOTRICES ET CELLE DES FIBRES SENSITIVES, DANS LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES, MISES EN ÉVIDENCE PAR LA RÉGÉNÉRATION ¹

Lorsqu'un nerf est sectionné, les fibres nerveuses régénérées se mélangent dans la cicatrice, et, par suite, il se produit un bouleversement complet dans la distribution des différentes catégories de fibres aux branches périphériques du nerf.

Néanmoins on peut observer que toujours, et d'une façon très précoce, les branches motrices, qui contiennent à l'état normal de grosses fibres nerveuses, se distinguent des branches sensitives, après la régénération, par le calibre plus considérable de leurs fibres.

Ce fait peut être aisément constaté sur le nerf du jumeau interne et sur le saphène externe. Ces deux nerfs se prêtent parfaitement à l'observation et à l'expérimentation ; ils naissent en commun du sciatique poplité interne à un niveau très élevé de la cuisse et ils parcourent un long trajet avant de se rendre à destination ; le nerf du jumeau interne est plus grêle que le saphène externe. Même chez le lapin, ces deux nerfs peuvent être très facilement sectionnés isolément et suturés ; on peut aussi greffer un fragment de l'un sur le trajet de l'autre, ou bien pratiquer une suture croisée, le bout

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXI, 8 juin 1918. En collaboration avec L. Guyon.

supérieur de l'un étant raccordé au bout inférieur de l'autre. Dans cette dernière expérience il faut prendre des précautions particulières pour éviter les communications entre les deux cicatrices.

Le nerf du jumeau interne est facile à reconnaître à ses grosses fibres, du calibre presque uniforme de 14 à 15 μ , sur les pièces fixées aux mélanges osmo-chromo-acétiques. Il contient, en outre, un petit nombre de fibres très grêles, irrégulièrement disséminées.

Le saphène externe, sensitif, est formé d'un mélange de fibres de tous les calibres, entre 10 et 2 μ . Sept à huit mois après la section complète du sciatique, on trouve, au-dessous de la cicatrice, un nerf du jumeau interne qui ressemble beaucoup à ce qu'était le saphène externe avant la blessure ; pourtant les grosses fibres y sont un peu plus nombreuses, et leur calibre est légèrement supérieur. Par contre, les fibres régénérées contenues dans le saphène externe sont notablement plus grêles, de telle sorte que, malgré l'amointrissement général des deux nerfs et le changement de type qui se produit dans le nerf du jumeau interne, le contraste reste très net et chaque nerf est facilement reconnaissable.

Cette constatation présente une certaine importance non seulement au point de vue de la réinstallation des fonctions motrice et sensitive dans le nerf réparé, mais aussi à un point de vue général et plus élevé. En effet, notre expérience montre qu'il existe des différences entre les propriétés physiologiques des gaines névrogliales motrices et sensitives, considérées en elles-mêmes et indépendamment des neurites qu'elles contiennent à l'état normal.

On pourrait, il est vrai, objecter que les différences observées entre le calibre des fibres nerveuses tiennent à ce que, la fonction se rétablissant pour les fibres motrices qui ont rejoint un nerf moteur, ces fibres se développent mieux et reprennent des dimensions considérables, en rapport avec leurs aptitudes propres, tandis que les fibres motrices qui se sont perdues dans un nerf sensitif s'atrophient ne pouvant redevenir fonctionnelles.

On pourrait encore supposer que, dans un nerf moteur dont les gaines névrogliales sont plus volumineuses, en raison du calibre des fibres qu'elles contenaient à l'état normal, les fibres immigrées,

quelle que soit leur nature, ont la possibilité de devenir plus grosses que dans les gaines plus grêles d'un nerf sensitif.

Ces deux objections se trouvent réfutées par l'observation de ce qui se passe dans les premières phases de la myélinisation des jeunes neurites. En effet, dès le moment où ils commencent à prendre leur myéline, et à une époque où aucun neurite moteur n'a pu encore devenir fonctionnel, les neurites contenus dans les deux nerfs en question contrastent déjà nettement entre eux par leur

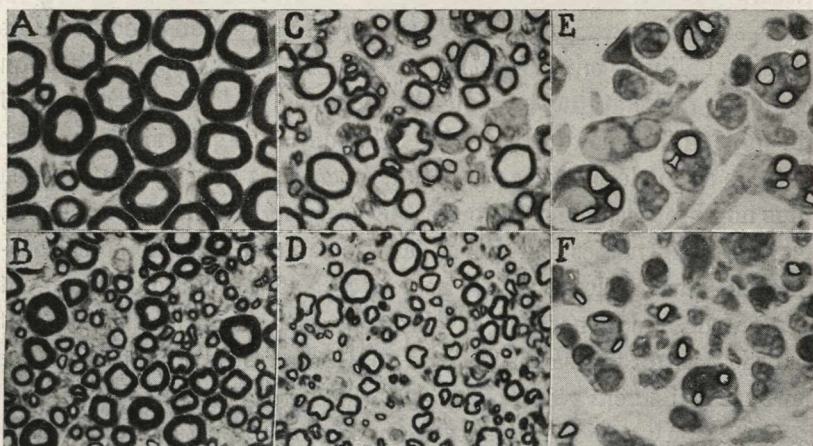


Fig. 134.

A, nerf du jumeau interne normal chez le lapin; B, nerf saphène externe; C, nerf du jumeau interne au-dessous d'une cicatrice totale du sciatique datant de 7 mois; D, saphène dans le même cas; E, nerf du jumeau interne au-dessous d'une cicatrice totale du sciatique, datant de 7 semaines; F, saphène dans le même cas.

volume (fig. 134, E, F). A ce moment, les neurites myélinisés sont encore très grêles et très au large dans les gaines névrogliales qui les contiennent; les dimensions de ces dernières ne peuvent donc pas influencer mécaniquement sur celles des neurites.

Dans la cicatrice, un grand réseau névroglial, établi à frais communs par la croissance des gaines motrices et sensitives, permet à chaque jeune neurite de se rendre à une gaine vide quelconque du bout inférieur du nerf; les voies d'entrée et de sortie, par où ce réseau anastomotique néoformé communique avec les deux bouts du nerf ancien, sont seules spécialisées.

On peut se demander si, vers la sortie, la spécialisation des gaines

ne favorise pas un tri des neurites, éminemment favorable au rétablissement correct de la fonction. Ou bien, on peut supposer que des neurites quelconques, introduits dans des gaines motrices ou sensibles, prennent des dimensions en rapport non pas avec leur propre origine, mais bien avec la nature du milieu névroglie dans lequel ils se trouvent.

Nos expériences, instituées pour trancher cette question, sont encore incomplètes et ne nous permettent pas de savoir exacte-

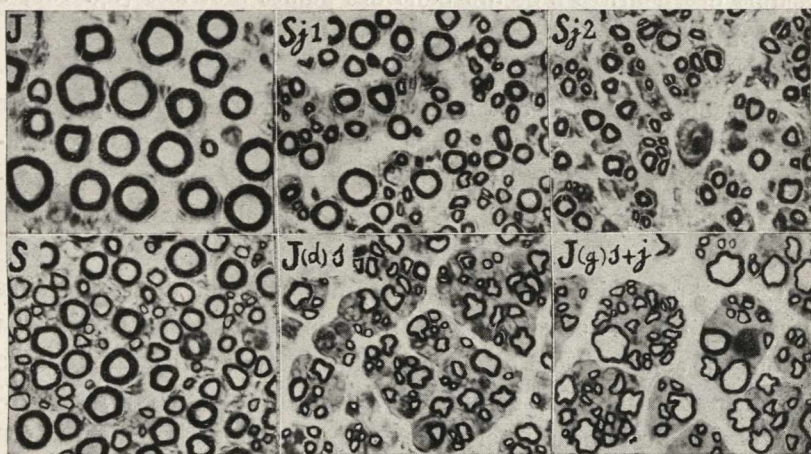


Fig. 135. — Le nerf du jumeau interne et le saphène externe ont été sectionnés à droite et à gauche ; le bout supérieur du nerf du jumeau a été suturé au bout inférieur du saphène et réciproquement. A droite les sutures sont restées indépendantes ; à gauche le bout inférieur du saphène s'est séparé et n'a pas été réinnervé ; le bout supérieur du nerf du jumeau s'est réuni à la cicatrice formée entre le bout supérieur du saphène et le bout inférieur du nerf du jumeau, de telle façon que ce dernier a reçu à la fois des fibres motrices et des fibres sensibles. Durée de l'expérience : 6 mois et demi.

J, et S, nerf du jumeau et saphène au-dessus des sutures ; Sj 1 et Sj 2, bout inférieur du saphène contenant les fibres régénérées du nerf du jumeau, immédiatement au-dessous de la suture et à quelques millimètres plus bas ; J (d) s, nerf du jumeau droit, contenant exclusivement les fibres régénérées du saphène ; J (g) s + j, nerf du jumeau gauche, contenant à la fois les fibres régénérées du saphène et du nerf du jumeau interne. Grossissement de 500 diamètres.

ment comment les choses se passent. Elles sont suffisantes néanmoins pour montrer que, en réalité, le problème se pose autrement.

Si l'on pratique des sutures croisées, on constate que les neurites du nerf du jumeau interne, envoyés dans le saphène, périssent au bout d'un court trajet et prennent un volume inférieur à celui

des fibres contenues dans le nerf jumeau interne après section du sciatique. Mais elles survivent et leur nombre ne paraît pas être diminué par le fait qu'elles croissent dans une névroglie sensitive.

Par contre, les neurites du saphène, envoyés dans le jumeau interne, acquièrent un volume au moins égal à celui qu'ils auraient présenté s'ils avaient poussé dans des gaines sensitives. Mais ce volume reste encore très notablement inférieur à celui qu'auraient acquis des neurites moteurs dans des gaines motrices (fig. 135, J (g) s + j).

La seule conclusion que nous puissions tirer de nos expériences est donc la suivante : la névroglie sensitive ne permet pas aux neurites moteurs régénérés d'acquérir leur plein développement, tandis que la névroglie motrice n'entrave pas celui des neurites sensitifs.

Ce fait pourrait inspirer des scrupules au sujet des autogreffes vivantes de nerfs sensitifs sur le trajet de nerfs moteurs. Mais nous avons pu constater, de la façon la plus nette, que des greffons de saphène et des greffons de nerf du jumeau interne, placés sur le trajet du nerf du jumeau interne, se comportent identiquement à tous égards. Dans le cas de la greffe, la névroglie sensitive s'adapte donc aux neurites moteurs qu'elle reçoit, au moins lorsque les greffons sont courts.

XXVI

UTILISATION DE GREFFES MORTES POUR LA RÉPARATION CHIRURGICALE DES TISSUS DE NATURE CONJONCTIVE ¹.

La connaissance de ces faits ² nous a amenés à rechercher si des greffons assez grands pour réparer des pertes de substances étendues d'organes formés de tissus conjonctifs tels que les tendons, se com-

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. CLXV4I, 21 octobre 1918. En collaboration avec L. Sencert.

2. Les faits relatifs à la reviviscence des greffons des tissus conjonctifs morts (Cf. pp. 405 et 442.).

portaient comme les minuscules fragments qui avaient servi à établir la réalité du processus. Nos tentatives ont été couronnées de succès. Elles ont porté sur les tendons, puis sur les gros troncs artériels. Dans la présente note, nous nous bornons à relater ce qui a trait au tendon.

Ayant prélevé sur le tendon extenseur commun des doigts d'un chien un segment de 2^{cm},5 de tendon, nous l'avons immédiatement remplacé par un morceau de tendon de chien, conservé depuis un mois dans l'alcool. Ayant sacrifié ce chien trois mois après l'opération, nous avons constaté que le greffon mort ne se distingue plus en quoi que ce soit du tendon vivant, dans la continuité duquel nous l'avions placé. L'examen histologique du tendon et du greffon montre que la réunion du greffon au tendon est parfaite, que la continuité de structure est établie entre eux sans qu'il reste la moindre ligne de démarcation, sans qu'il y ait la moindre trace de tissu cicatriciel, si bien qu'il est absolument impossible, à n'importe quel grossissement, de reconnaître où cesse le tendon et où commence le greffon. A part la présence des points de suture supérieurs et inférieurs, qui sont la trace irrécusable de l'opération,

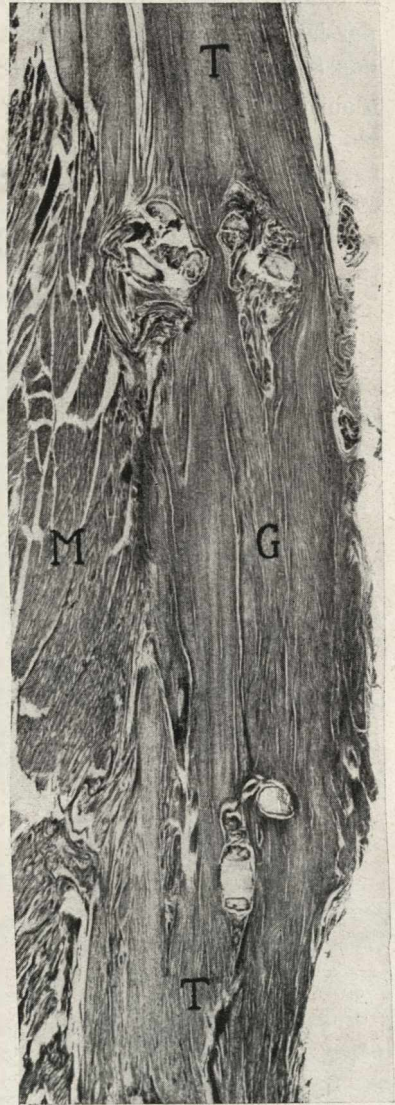


Fig. 136. — Greffe morte fonctionnelle de tendon.

Chien LVII. Greffe sur le trajet du muscle long abducteur et court extenseur du pouce, au bout de 3 mois. TT, tendon; G, greffon, dont les limites sont marquées uniquement par les lignes de suture supérieure et inférieure (les fils du catgut ne se sont pas résorbés); M, muscle qui affecte la disposition mi-pennée. Grossissement de 10 diamètres.

le tendon opéré ne diffère en rien d'un tendon normal (fig. 136), sauf par les signes d'une légère irritation portant sur le tendon et sur le greffon, état irritatif transitoire (fig. 137 et 138) et que nous n'aurions sans doute plus trouvé au bout d'un temps plus long.

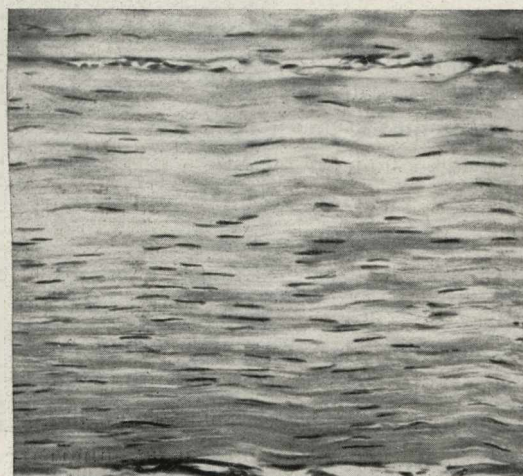
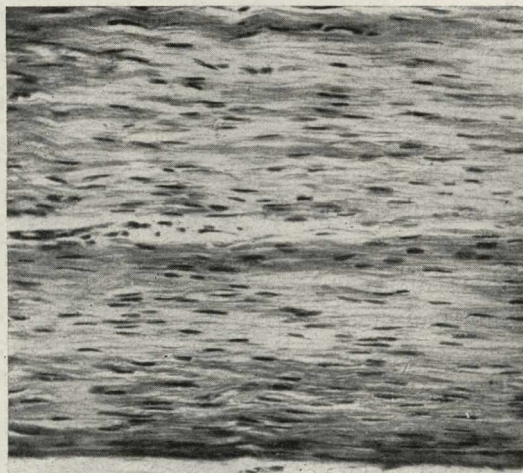


Fig. 138.

Fig. 137.

Fig. 137 et 138. — Détails histologiques de la pièce précédente, au grossissement de 200 diamètres. La figure 137 représente une coupe longitudinale du tendon, à quelques millimètres au-dessus de la suture ; les cellules tendineuses ont augmenté de nombre en certains points.

La figure 138 montre l'aspect du greffon ; la structure fibrillaire des gros faisceaux conjonctifs est très nettement visible. Une modification semblable du tissu tendineux s'est produite dans le tendon vivant lui-même, au voisinage des lignes de suture ; elle témoigne d'un état irritatif, dû au traumatisme, qui s'est manifesté sur le greffon mort comme sur le tendon vivant.

Ayant réalisé la même expérience sur d'autres chiens, mais ayant sacrifié ces chiens à des périodes de plus en plus rapprochées du moment de l'opération, nous avons pu suivre toutes les phases du phénomène. Nous avons pu voir que la trame conjonctive du greffon

s'est bien directement soudée à la trame conjonctive du tendon et que le repeuplement de cette trame par les fibroblastes s'est progressivement effectué des parties périphériques vers les parties centrales du greffon (fig. 139).

Tous ces faits nouveaux s'expliquent aisément à la lumière des idées théoriques qui ont dirigé nos expériences. L'absence de cic-

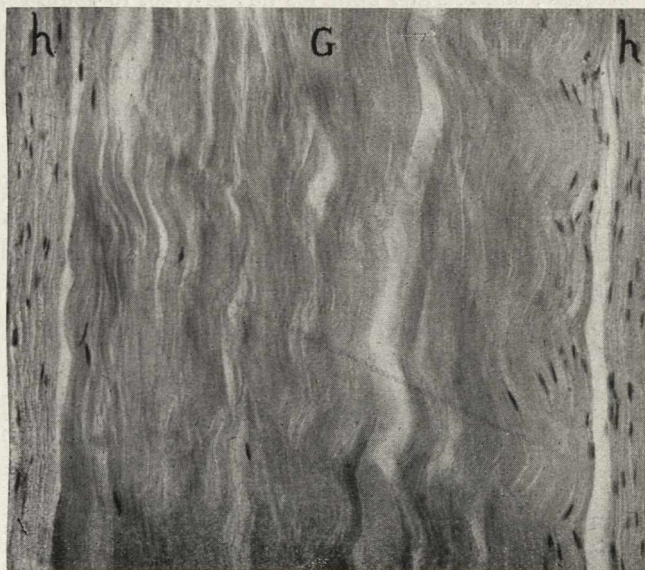


Fig. 139. — Greffe morte fonctionnelle de tendon pendant la phase de réhabilitation.

Chien LII ; greffe de tendon au bout de 20 jours ; *h, h*, tissu de l'hôte ; *G*, greffon dont les faisceaux conjonctifs sont restés intacts après disparition des cellules mortes. Les fibroblastes commencent à pénétrer dans les couches superficielles ; quelques-uns ont déjà atteint les parties centrales.

trice, si frappante ici, s'explique à son tour aisément. Quand on a greffé un fragment de tendon dans le tissu cellulaire de l'oreille d'un lapin, la surface de section persiste sans grande modification ; l'extrémité de chacun des gros faisceaux conjonctifs reste coupée net et ne donne insertion qu'aux très minces fibres du tissu conjonctif ambiant, qui n'ont aucune raison d'être épaissies au point où elles viennent prendre le contact. Ici, au contraire, le greffon tendineux étant placé sur le trajet d'un tendon, la soudure s'effectue entre faisceaux conjonctifs de même volume. C'est pourquoi la soudure de la greffe fonctionnelle de tendon est invisible.

Ces résultats expérimentaux nous semblent avoir un intérêt pra-

tique considérable et immédiat. Même en nous limitant pour aujourd'hui à la question de la réparation chirurgicale des pertes de substances des tendons, nous pouvons dire que la greffe morte des tendons apparaît comme une précieuse ressource. Les allongements, les dédoublements, les anastomoses sont des procédés trop souvent insuffisants. La greffe vivante, fraîche ou conservée par la méthode du cold-storage, semblerait, pour les cas graves, la seule ressource. Des expériences sont en cours pour étudier comparativement les processus biologiques de la greffe vivante, fraîche ou soumise au cold-storage, et de la greffe morte. Mais dès aujourd'hui, nous pouvons dire, en nous plaçant à un point de vue exclusivement pratique, que, tandis que la méthode du cold-storage est restée, depuis son origine, sans grande application pratique, la méthode des greffes mortes, basée sur des données théoriques très différentes de celles qui ont dirigé les chercheurs vers la greffe vivante, fraîche ou conservée, ouvre à la chirurgie réparatrice des horizons étendus et lui permet les plus grands espoirs.

XXVII

GREFFES FONCTIONNELLES D'ARTÈRES MORTES ¹

Nous avons réussi à obtenir, chez le chien, la reviviscence de greffes artérielles mortes avec résultat anatomique et fonctionnel parfait.

Comme conclusions simplement pratiques, et sans tenir compte aujourd'hui des problèmes biologiques supérieurs que soulèvent les constatations nouvelles que nous venons de rapporter, nous pouvons dire que nous avons obtenu, dans nos tentatives de greffes fonctionnelles d'artères mortes, des résultats aussi concluants que ceux que nous avons obtenus dans nos greffes fonctionnelles de tendons morts. Il n'y a rien d'étonnant à ce que, guidés par des idées théoriques précises et nouvelles dont la justesse avait été démontrée par les expériences antérieures de l'un de nous, nous soyons arrivés, dans le domaine de la greffe artérielle, à des résultats abso-

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXVII, 25 novembre 1918. En collaboration avec L. Sencert.

lument opposés à ceux auxquels étaient arrivés les quelques expérimentateurs qui nous ont précédés. Lewin et Larkin¹ ont, les premiers, tenté de remplacer les segments artériels par des segments d'artères dévitalisés et conservés dans le formol. Dans toutes leurs expériences, sauf une, l'artère s'oblitéra. L'examen histologique de la seule artère restée perméable montra, après dix semaines, une désintégration complète du greffon et la formation d'un tube conjonctif nouveau autour de lui.

Guthrie a réussi, une fois aussi, à conserver la perméabilité d'un greffon d'artère formaliné. Mais Carrel², qui rapporte ce fait sans détails, pense, lui aussi, que le greffon a servi uniquement d'une sorte d'échafaudage pour la construction d'une nouvelle artère. A son tour Carrel a essayé trois fois de transplanter des fragments d'artères tués ; dans les trois cas, ses greffons furent imperméables. Pourtant cet auteur a réalisé, *mais à son insu*, des greffes fonctionnelles d'artères mortes à l'aide d'artères desséchées et portées à 100°. Pour expliquer la réussite de l'opération, Carrel n'hésite pas à dire que ces segments artériels n'étaient évidemment pas morts et il ne craint pas d'attribuer aux tissus des animaux supérieurs la propriété qu'ont les Rotifères et certaines graines végétales de supporter, sans perdre leur vitalité, la dessiccation complète. Une telle interprétation montre bien que, sans le secours de notions théoriques exactes sur la constitution du tissu conjonctif, il était impossible aux expérimentateurs de reconnaître et de comprendre les faits de reviviscence en face desquels le hasard les avait amenés.

XXVIII

LES GREFFES MORTES DE TISSUS CONJONCTIFS DANS LA TECHNIQUE CHIRURGICALE ET DANS L'INVESTIGATION BIOLOGIQUE³.

Les greffes mortes de tissus conjonctifs commencent à entrer dans la pratique chirurgicale, grâce surtout aux efforts persévérants

1. LEWIN et LARKIN. *Transplantation of devitalised arterial segments; morphological changes in the implanted segments* (Journal of medical Research, vol. IX, 1909, p. 139).

2. A. CARREL. *Latent life of artères* (Journal of experimental Medicine, vol. XII, 1910, p. 460).

3. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 25 janvier 1919.

de L. Sencert, professeur à la Faculté de Strasbourg ; il ne fallait rien moins que la science, l'habileté audacieuse et l'autorité d'un chirurgien aussi éminent pour adapter cette méthode aux besoins de la clinique et pour la faire passer du laboratoire à l'hôpital. Je n'oublierai pas, non plus, l'aide de mon ami A. Long et les travaux de Leriche, de G. Roussy et Reverdin, qui ont pratiqué sur l'homme des greffes nerveuses mortes, dès le début de l'année dernière.

Avant que la méthode ne quitte mon domaine, au moins en ce qui concerne le nerf et le tendon, il me semble utile de préciser ou de rappeler certains points de théorie.

Je n'ai pas besoin de revenir, ici, bien longuement sur l'origine de la méthode, qui a été la conséquence logique de mes études sur la nature des substances conjonctives (1916), ni sur la preuve de la reviviscence des tissus conjonctifs greffés morts, que j'ai faite en mai et complétée en novembre 1917, ni sur les premières applications des greffes nerveuses mortes chez le chien, qui m'ont donné, en 1917, des résultats fonctionnels excellents.

Par contre, il me faut tracer nettement les limites d'efficacité de la greffe morte et insister sur les différentes modalités des résultats que, dans l'intérieur de ces limites, elle permet d'obtenir. Ceci est d'autant plus nécessaire qu'il s'est produit certaines exagérations, partant de milieux non scientifiques, il est vrai, susceptibles néanmoins de discréditer une méthode neuve, non encore consacrée par la pratique.

Tout d'abord, il est parfaitement évident que la greffe morte ne laisse rien espérer pour la réparation des parenchymes viscéraux. Mais lorsqu'il s'agit simplement de combler une perte de substance d'organes formés de tissu conjonctif, elle se montre supérieure dans ses résultats, même lorsqu'elle est hétéroplastique, à la greffe autoplastique vivante, pour des raisons physiologiques qu'il est facile de comprendre et que j'indiquerai plus loin. Son rôle est donc d'ordre exclusivement mécanique, et si parfois elle provoque certaines métaplasies, cette faculté est restreinte et n'entraîne vraisemblablement pas de conséquences notables au point de vue fonctionnel. Néanmoins, les résultats obtenus dans les greffes nerveuses mortes démontrent que, comme conducteur d'éléments nobles, la charpente conjonctive greffée peut, grâce à certaines

conditions accessoires favorables, constituer un facteur important pour la réparation de certaines fonctions supérieures ; dans cet ordre de faits, il y aura naturellement, suivant les cas envisagés, de grandes variations dans l'efficacité de la méthode.

Même lorsque le greffon mort est destiné à rester confiné dans son rôle mécanique, la modalité et la qualité du résultat varieront singulièrement suivant les propriétés spécifiques du tissu auquel il a été emprunté. Ce point est important. Deux grandes catégories de tissus conjonctifs doivent être distinguées à cet égard : les *tissus perméables aux migrations cellulaires* et les *tissus à interstices clos*.

Les premiers revivent entièrement lorsqu'ils sont greffés morts, et ils redeviennent ce qu'ils étaient avant l'opération ; pour eux, aucun doute ne peut être élevé sur la solidité du résultat obtenu, parce que le tissu greffé devient partie intégrante de son hôte ; il se trouve, à l'égard des causes de destruction, dans des conditions identiques à celles des tissus environnants, avec lesquels il s'unit si bien qu'aucune ligne de démarcation ne permet plus de reconnaître ses limites anciennes. Ce fait a été particulièrement bien mis en évidence par les expériences sur la greffe fonctionnelle des tendons que nous avons réalisée, Sencert et moi : la soudure est si parfaite que sur le tendon, redevenu vivant dans toute son étendue, il est impossible de retrouver les limites du greffon.

Les greffons de tissus à interstices clos, au contraire, s'ils se soudent parfaitement aux tissus de l'hôte, ne peuvent pas être considérés comme reviviscents, parce qu'ils restent indéfiniment déshabités. Leur situation est assez singulière : ils ne se comportent nullement comme des corps étrangers, et ne provoquent aucun trouble autour d'eux ; ils peuvent persister fort longtemps, et pourtant on ne doit pas se fier entièrement à eux, parce qu'ils sont incapables de résister à certaines causes de destruction contre lesquelles un tissu vivant se trouve protégé. Ce sont des édifices non habités, et par conséquent, non entretenus. Qu'un ferment vienne à passer, ils peuvent se dissoudre, alors que dans un tissu vivant les éléments protoplasmiques auraient détruit ou neutralisé le poison. J'ai déjà signalé ces faits, et j'en ai donné un exemple démonstratif pour le cartilage. Néanmoins ces craintes sont peut-être exagérées ; la pratique chirurgicale seule pourrait préciser d'une façon certaine la

valeur de la greffe cartilagineuse morte hétéroplastique par rapport à celle de la greffe cartilagineuse morte autoplastique.

Quant à l'os, il occupe une place à part : il ne saurait être réhabilité¹, mais il se comporte autrement que le cartilage. Les phénomènes qui se passent dans les greffes osseuses mortes sont connus depuis fort longtemps, car le tissu osseux est le seul qui ait été étudié à ce point de vue avant mes recherches ; ils sont d'une nature spéciale, et si l'on voulait généraliser aux autres variétés du tissu conjonctif les notions que l'on possède à leur sujet, on commettait une erreur complète. Je laisserai l'os de côté pour l'instant.

Il va sans dire qu'entre les tissus complètement perméables aux migrations cellulaires et les tissus complètement imperméables, il y a des intermédiaires.

De tout ceci il résulte que les différents organes sur lesquels on pratique des greffes mortes présentent, suivant les tissus qu'ils contiennent, des modes de réparation différents à tous les points de vue ; si l'on veut juger la valeur de la méthode, chaque catégorie de tissus doit donc être envisagée séparément.

Néanmoins, certaines considérations générales sont valables pour toutes les variétés de greffes mortes, particulièrement en ce qui concerne la facilité avec laquelle la reprise s'opère : jamais, lorsqu'elles sont aseptiques, elles ne déterminent de réactions dans les tissus au contact desquels on les met. Cela tient à ce que le processus mis en œuvre est très simple : la soudure des substances conjonctives, l'invasion des macrophages et la phagocytose des protoplasmas morts, enfin le repeuplement se font sans provoquer le moindre phénomène inflammatoire. Comparé à celui de la greffe vivante ce processus est moins complexe, car il y manque un élément important : la souffrance des protoplasmas vivants pendant toute la période où la circulation n'est pas encore rétablie dans le greffon vivant. Cette

1. Leriche et Policard décrivent comme phénomène de réhabilitation de l'os mort l'invasion de certaines portions nécrosées par des vaisseaux vivants qui viennent réoccuper les anciens canaux de Havers. Cette observation est très intéressante, mais très différente des faits que j'ai décrits, et l'on pourrait discuter dans ce cas la dénomination employée par les auteurs. Si, en effet, les éléments cellulaires peuvent être considérés comme les habitants des tissus — et cette assimilation m'a mis, je crois, dans une voie correcte — par contre, les vaisseaux jouent, par rapport aux tissus, un rôle entièrement différent de celui des habitants à l'égard d'un édifice.

souffrance amène l'élaboration de substances nuisibles, très vraisemblablement de la même nature que les ferments autolysants qui, dans les tissus morts lentement et abandonnés à eux-mêmes hors de l'organisme, amènent la dissolution des éléments. Ces poisons, au contact des tissus vivants, provoquent au contraire des phénomènes de coagulation d'où résulte l'hyperplasie de la substance conjonctive. La conséquence est particulièrement facile à constater dans les greffes de tissus riches en protoplasma : *la greffe nerveuse autoplastique vivante est toujours sclérogène, la greffe nerveuse hétéroplastique morte ne l'est jamais.*

Il s'ensuit qu'il faut toujours fixer brusquement, et le plus tôt possible après la mort de l'animal, les tissus destinés à être greffés morts, et qu'il ne faut pas considérer comme équivalente à une greffe morte la greffe d'un tissu vivant destiné à mourir lentement dans l'organisme de l'hôte, la greffe vivante hétéroplastique par exemple.

Quelques mots me suffiront pour marquer la place de la greffe morte dans l'investigation biologique. Par elle-même elle comporte déjà un enseignement d'ordre général et elle modifie, dans une certaine mesure, notre concept de la vie. Dans le détail, beaucoup de problèmes particuliers qu'elle soulève seront étudiés avec fruit, par exemple la cause de l'immigration des cellules et celle des métaplasies qui peuvent se produire dans les cellules immigrées. Mais en outre elle pourra servir à étudier, dans de bonnes conditions, l'action sur les éléments cellulaires de certaines substances introduites dans les greffons. Des expériences, dont j'espère pouvoir communiquer bientôt les premiers résultats, sont en cours sur ce sujet.

XXIX

SUR LES PHÉNOMÈNES BIOLOGIQUES MIS EN ÉVIDENCE PAR LES GREFFES FONCTIONNELLES D'ARTÈRES MORTES ¹.

Ayant réalisé des greffes fonctionnelles homoplastiques et hétéroplastiques d'artères mortes, nous avons observé, dans les tuniques des segments transplantés, des phénomènes qui, indépendamment

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 25 janvier 1919. En collaboration avec L. Sencert.

du fait même de la reviviscence, déjà étudié, présentent un intérêt d'ordre général. Dans une note à l'Académie des Sciences¹ nous avons insisté surtout sur le côté chirurgical de notre travail et sur l'historique de la question. Nous voulons donner ici quelques détails histologiques et dresser un rapide inventaire des principales données de physiologie tissulaire qui résultent de nos expériences.

Nous prendrons comme type l'observation d'un chien qui a subi l'opération suivante : un segment de la carotide, long de deux centimètres et demi environ, a été remplacé par un segment de carotide emprunté à un autre chien et conservé dans l'alcool. L'animal a été sacrifié au bout de 3 mois.

La région carotidienne est redevenue normale ; il n'y a aucune sclérose autour du greffon, qui ne se distingue du reste de l'artère que par la forme rubannée qu'il a prise après la mort, en raison de l'affaissement de ses parois privées de contractilité. Les lignes de suture sont très peu visibles. Le calibre de l'artère n'est rétréci en aucun point ; il ne semble pas non plus avoir été dilaté ; si le périmètre du greffon est, sur les coupes histologiques, plus long d'un tiers que celui de l'artère, cela tient évidemment à ce que cette dernière a été fixée en systole (fig. 140).

Nous étudierons successivement la paroi du greffon et la cicatrice.

L'endothélium vasculaire s'est reconstitué sur toute l'étendue du greffon ; il repose sur l'élastique interne et ses cellules sont égales entre elles et régulièrement disposées (fig. 141, C).

La média est le siège des phénomènes les plus intéressants. L'appareil élastique est conservé ; il s'est affaissé purement et simplement après la disparition des fibres lisses qu'il contenait, sans qu'aucune substance conjonctive nouvelle se soit formée dans ses mailles. *Ce tissu a donc perdu ses éléments nobles sans sclérose compensatrice* (fig. 141, B). Ceci est d'autant plus intéressant que, *dans la média de l'artère vivante, il s'est produit quelques îlots de sclérose*, où la lésion aboutissant à la mort des fibres musculaires lisses a été amenée évidemment par l'action directe de traumatismes exercés sur ces éléments ; mais dans ces foyers il n'y a

1. Cf. p. 478.

pas eu d'affaissement notable du tissu parce que la disparition des éléments a été compensée par une formation de substance collagène, suivant la loi de pathologie générale que chacun connaît.

Ce fait, joint à d'autres que nous avons observés au cours de nos recherches, contribue donc à montrer que *dans la sclérose des tissus*

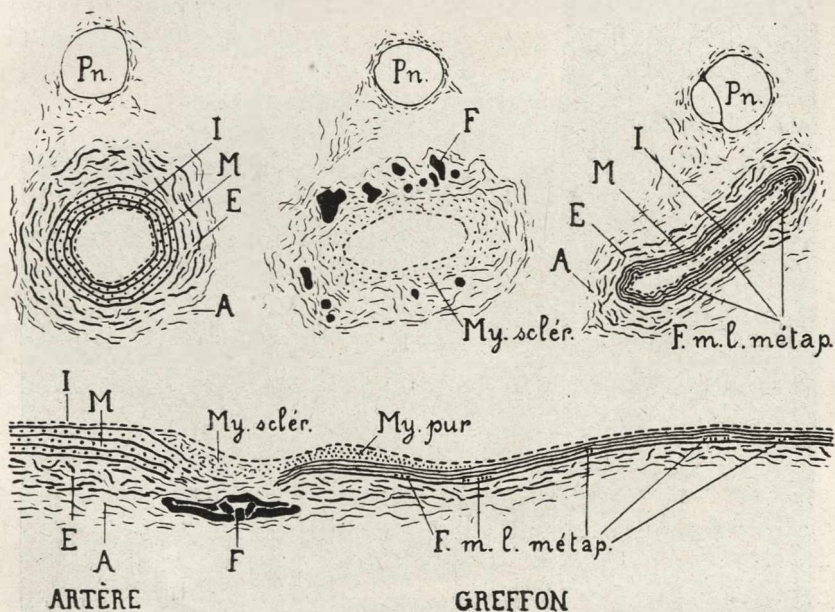


Fig. 140 (demi-schématique). — Greffe morte homoplastique de carotide sur le chien; 3 mois. En haut, coupes transversales de l'artère, de la cicatrice et du greffon. En bas, coupe longitudinale de la paroi comprenant l'artère et une moitié du greffon.

I, M, E, A., tuniques interne, moyenne, externe et adventive. *My. pur, My. sclér.*, portion pure et portion scléreuse du myome de régénération. *F, m. l. métap.*, fibres musculaires lisses apparues par métaplasie. *Pn.*, nerf pneumogastrique. *F.*, fils de suture.

ce ne sont ni les phénomènes de phagocytose consécutifs à la mort des protoplasmas, ni le vide laissé par la disparition des éléments, qui provoquent la formation exubérante de substance conjonctive; le processus scléreux est déclenché par la maladie des cellules vivantes, c'est-à-dire par la perversion de leur activité fonctionnelle, qui a pour conséquence la production de substances anormales.

La média affaissée n'est pas réhabilitée par des fibroblastes, au moins sous leur forme habituelle. On y trouve quelques cellules

migratrices, anciens phagocytes attardés, mais elle contient surtout, irrégulièrement disséminés sur toute sa hauteur, et uniquement dans ses couches les plus externes, des fascicules de fibres musculaires lisses peu nombreuses, à direction transversale. Ces éléments sont carac-

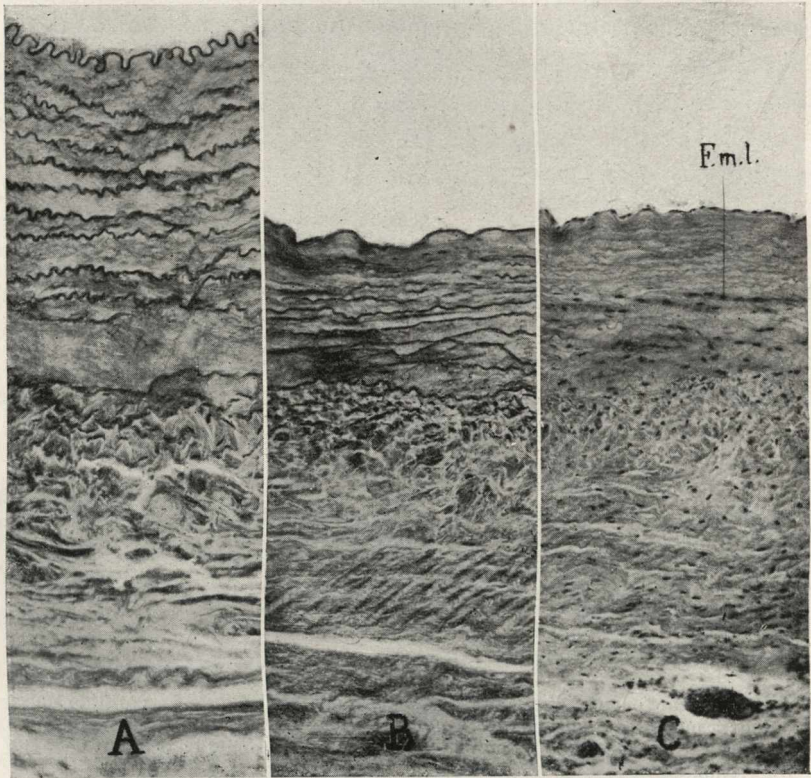


Fig. 141. — Obs. I. Coupes transversales, A, de l'artère, B et C, du greffon. L'élastique externe est mise au même niveau dans les trois coupes. A et B, coupes colorées à l'orcéine, C, coupe colorée à l'hémalun éosine. 120 diamètres.

F. m. l., fibres musculaires lisses apparues par métaplasie dans les couches externes de la média du greffon.

térisés par leur groupement, leur forme et la présence dans leur protoplasma de fibrilles différenciées, colorées électivement par l'hématoxyline ferrique et par l'hématoxyline de Mallory. Nous nous sommes assurés que ces fibrilles, exclusivement intraprotoplasmiques, ne sont pas des fibrogliia-fibrils; elles sont en quantité variable et toujours moins nombreuses que dans les fibres lisses de

l'artère normale, ce qui indique une évolution progressive dans la différenciation (fig. 142).

Une discussion approfondie nous a conduits à conclure que les éléments dont la métaplasie amène l'apparition sporadique de ces fibres musculaires lisses nouvelles ne sont autres que des fibroblastes vulgaires. Pour comprendre le mécanisme de cette évolution, il faut bien noter que la média ne contient aucune cellule ayant gardé la forme des fibroblastes et que, d'autre part, aucune cellule mus-

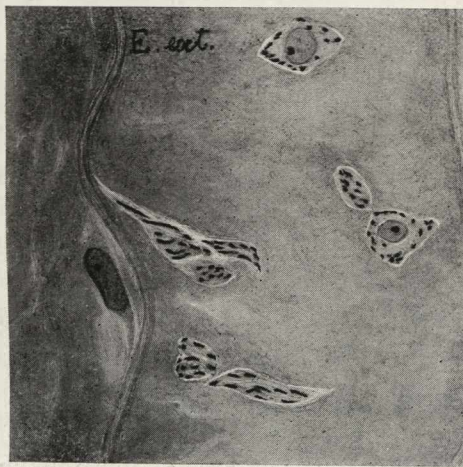


Fig. 142. — Obs. I. Coupe longitudinale du greffon : fibres musculaires lisses, coupées en travers, montrant leurs fibrilles spécifiques. Hématoxyline ferrique. 4.000 diamètres.

E. ext., élastique externe.

culaire lisse ne se trouve en dehors de l'élastique externe. Des fibroblastes peuvent s'accoler à la face externe de l'élastique externe, des cellules musculaires lisses peuvent se trouver appliquées contre sa face interne, mais la membrane elle-même forme une limite absolue entre les territoires de ces deux sortes de cellules. Dès lors, ne semble-t-il pas que les conditions mécaniques ne suffisent pas pour expliquer la métaplasie ? Ces conditions ne varient guère d'une face à l'autre de l'élastique externe ; et c'est uniquement au moment où les éléments arrivent dans l'ancienne demeure des fibres musculaires qu'ils changent de nature. Les choses se passent comme si une influence spécifique était restée attachée à la substance de

l'édifice construit par les fibres musculaires de l'artère. Néanmoins les facteurs de la métaplasie sont certainement complexes, car dans les fragments d'artères greffés sous la peau de l'oreille du lapin, non fonctionnels par conséquent, elle ne paraît pas se produire.

Ces faits, outre leur intérêt intrinsèque, montrent qu'il est impossible de reconnaître si un tissu greffé est simplement vivant, ou s'il est reviviscent. La base anatomique des travaux faits sur la conservation de la vitalité des greffons par le froid doit donc être complètement révisée.

De la tunique externe et de l'adventice, nous dirons seulement qu'elles ont repris tout l'aspect de tissus vivants normaux et conservé leur structure antérieure, la seconde étant à peine épaissie. Est-il besoin d'insister sur le contraste si frappant qui existe entre la rapidité avec laquelle se fait la réhabitation complète de ces tuniques par les fibroblastes vulgaires, qui étaient leurs hôtes normaux et la lenteur avec laquelle, pauvrement, se reconstitue la population différenciée de la média ?

L'étude des cicatrices nous offre encore un fait intéressant. Les points de suture perforants sont maintenant recouverts par une lame de tissu qui, partant de la cicatrice, s'étend en remontant vers l'artère et en descendant dans l'intérieur du greffon. Le premier prolongement est très court, le second long de plusieurs millimètres ; chacun d'eux est situé entre l'endothélium rénové et la lame élastique interne de l'artère pour le premier, du greffon pour le second (fig. 140).

Cette formation n'est pas du tout une plaque d'endartérite, c'est un myome qui naît de la tunique moyenne de l'artère, forme un tube sous-endothélial, à parois d'épaisseur décroissante dans le greffon, et se termine par un bord tranchant au delà duquel l'endothélium se réapplique directement sur l'élastique interne. Ce myome est formé de fibres musculaires lisses aussi parfaitement différenciées que celles de l'artère ; il est pur et muni d'une délicate armature élastique dans le domaine du greffon, très scléreux au contraire au niveau de la ligne de suture. Ses fibres musculaires sont transversales, sauf une très mince couche périphérique, où l'orientation des éléments est longitudinale. Nous lui avons donné le nom de *myome de régénération*, et nous avons supposé que sa

croissance n'était pas achevée au moment de l'examen, mais qu'il aurait fini par envahir toute la surface interne du greffon de façon à constituer une tunique musculaire complète de nouvelle formation. D'autres pièces nous ont montré que la première ébauche de ce myome se fait vraisemblablement dans l'épaisseur d'un mince caillot fibrineux pariétal.

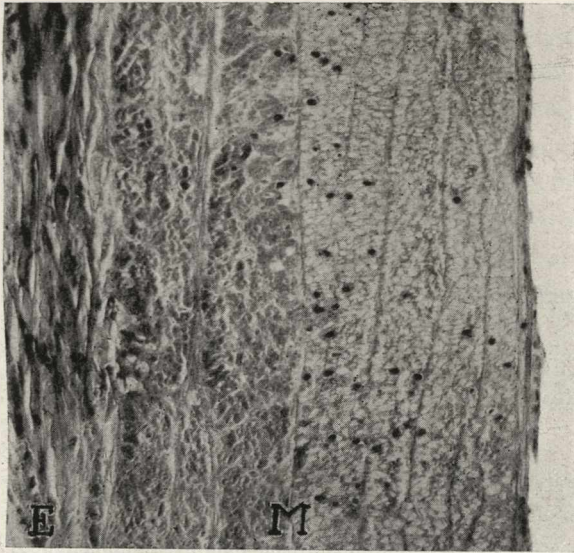


Fig. 143. — Obs. II. Greffe morte hétéroplastique de carotide de mouton sur chien ; trois semaines. Coupe longitudinale du greffon. 200 diamètres.

E, tunique externe reviviscente ; *M*, tunique moyenne, dans les couches internes de laquelle les fibres musculaires lisses mortes ont été détruites par des macrophages. La phagocytose n'a pas encore atteint les couches plus externes, où les fibres musculaires mortes sont restées en place.

Nous avons encore peu étudié les premières phases. Néanmoins une greffe morte de carotide de mouton sur chien, datant de 21 jours, nous a permis de voir comment se fait la phagocytose des éléments morts¹. Les phagocytes sont exclusivement des mononucléaires (macrophages de Metchnikoff, polyblastes de Maximoff). Fait remarquable, ils pénètrent pour la plupart par la face interne, c'est-à-dire qu'ils viennent directement du sang circulant dans

1. Dans cette pièce, il y avait quelques points légèrement enflammés et quelques filaments de fibrine flottants dans la cavité, qui était d'ailleurs perméable au sang. Les détails histologiques que nous donnons se rapportent exclusivement aux territoires non enflammés.

l'artère ; ils détruisent les cellules mortes case par case, en allant régulièrement de l'intérieur vers l'extérieur ; les limites de ces cases, c'est-à-dire les lames élastiques, paraissent arrêter les phagocytes pendant un certain temps ; mais une fois la case envahie, toutes les cellules mortes qu'elle contient sont détruites presque en même temps. Le réseau de la substance intercellulaire est encore béant et ne s'est pas affaissé (fig. 143).

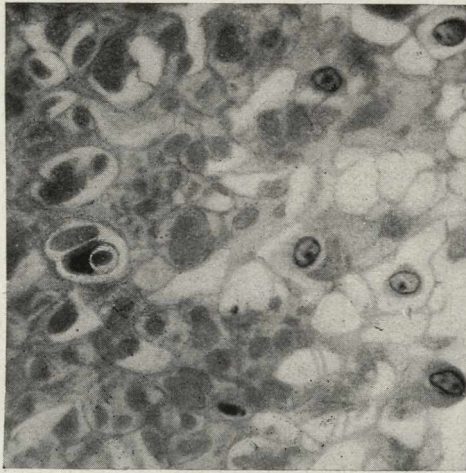


Fig. 144. — Obs. II. Même préparation : détails au niveau de la ligne d'attaque des macrophages ; à gauche, on voit une figure typique de digestion intracellulaire. 4 000 diamètres.

Les phagocytes sont peu nombreux et il est probable qu'ils agissent surtout par leurs sécrétions externes, car les figures de digestion interne, d'ailleurs parfaitement nettes, sont rares malgré la grande activité du processus (fig. 144).

Il y a en outre quelques points d'attaque à la face externe de la média, par des phagocytes venant des tissus ; mais le travail accompli sur cette face est infime relativement à celui qui a pour siège les régions internes.

Dans notre cas, où l'opération ne remonte qu'à trois semaines, la tunique externe et l'adventice sont déjà complètement revivifiées.

XXX

A PROPOS D'UNE COMMUNICATION DE M. G. BONNEFON, INTITULÉE :
« RÉGÉNÉRATION » N'ÉGALE PAS « REVIVISCENCE »¹

« Régénération » n'égalé pas « reviviscence », c'est pourquoi il faut établir une distinction entre la restauration d'un nerf dégénéré, mais resté vivant, et le processus par lequel certains greffons de tissu conjonctif, fixés par l'alcool ou le formol, récupèrent *toutes* les propriétés biologiques qu'ils possédaient avant d'avoir été tués. Le terme « reviviscence » a été considéré comme choquant ; en réalité il est exact et imposé par la nature même des faits. Notre conception de la vie renferme une si grande part de croyances et de sentiments que toute tentative scientifique faite pour la modifier est forcément choquante, d'autant plus choquante qu'elle vise davantage le fond des choses.

En fait, rien n'est plus vague que cette conception ; si tout le monde se croit qualifié pour discourir sur la « vie », personne ne se risque à la définir.

La « vie » de l'individu est autre chose que la « vie » du tissu ; et à son tour la « vie » du tissu n'est pas du tout la somme algébrique des manifestations de la « vie » individuelle de chacun de ses éléments. Ce sont là des notions devenues courantes.

Dans la vie du tissu les propriétés des substances intercellulaires jouent un rôle variable suivant la nature du tissu. Quand il s'agit d'un tissu conjonctif, ce rôle est considérable. Ce qui fait l'individualité d'un tendon, ce n'est pas l'élément cellulaire, banal et remplaçable à volonté, c'est la structure intercellulaire, qui ne saurait être refaite de toute pièce sur l'adulte lorsque le tendon vient à être détruit. Je greffe cet édifice privé de ses habitants ; il persiste, se relie aux restes du tendon lésé, puis la vie s'y réinstalle. J'ai le droit de dire qu'il *revit*, puisqu'il a gardé son individualité, n'a pas été remplacé par un autre édifice, et que pourtant cette portion de tendon qui manquait et que j'ai restituée ne se différencie plus en rien d'un tendon vivant.

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 8 février 1949.

Si je passe maintenant du tissu aux éléments, je suis obligé d'établir des distinctions. Les éléments cellulaires sont « vivants » — admettons-le sans pousser plus loin l'analyse. Quant aux substances intercellulaires, j'ai montré pourquoi il était *préférable* de dire qu'elles ne sont pas vivantes, prises isolément. Mais n'oublions pas que, en l'absence d'une définition naturelle de la « vie », il ne peut s'agir là que d'une *convention*, devenue légitime, il est vrai, parce qu'elle a été féconde.

Jusque dans ces derniers temps, les biologistes avaient d'excellentes raisons d'admettre, comme ils le faisaient généralement, la vitalité des substances intercellulaires. Les expériences de M. Bonnefon, d'ailleurs fort intéressantes, n'y pouvaient rien changer, et c'est pourquoi je n'avais pas à les citer dans les courtes notes et dans les articles essentiellement pratiques que j'ai jusqu'ici, seul ou en collaboration, publiés sur cette question.

M. Bonnefon a fait exclusivement des greffes cornéennes *vivantes* et il a constaté que les cellules conjonctives meurent — ce qui, notons-le bien, n'est pas le cas pour les greffons conjonctifs en général — mais que la substance intercellulaire persiste et se réhabite. De là il conclut que cette substance n'est pas vivante.

La conclusion est juste, mais le raisonnement est faux, aussi faux que celui qui consisterait à dire : la substance intercellulaire possède une vitalité relativement indépendante des cellules, puisqu'elle peut survivre pendant un certain temps, malgré la disparition de ces dernières, et attendre l'arrivée de nouveaux éléments cellulaires.

Que fallait-il donc pour éclairer la question ? Mettre préalablement la substance intercellulaire dans des conditions telles que toute idée de survie pouvait être écartée, au moins dans l'état actuel de nos connaissances ; en un mot il fallait faire des greffes *mortes*. C'est ce que n'a pas fait M. Bonnefon.

J'ajoute que la notion même de la migration des cellules conjonctives n'était pas nouvelle ; elle a été établie par Ranvier à propos de l'épiploon enflammé, mais Ranvier s'est bien gardé de conclure de sa découverte que les fibres conjonctives, momentanément abandonnées par les cellules, ne vivent pas ; il s'est contenté de montrer que ce fait renversait la théorie des territoires d'influence cellulaire de Virchow.

Pour ce qui concerne l'expérience de Sulzer, M. Bonnefon ne l'a pas toujours interprétée comme aujourd'hui, car il disait naguère : « Il ne saurait être question de survie dans ce dernier cas, puisqu'il « s'agit de tissus fixés, mais simplement d'une inclusion d'un corps « étranger toléré ¹ ». Même lorsque, pour une raison quelconque, un greffon mort n'est pas réhabité, il ne se comporte nullement, s'il est aseptique, comme un « corps étranger toléré ». Entre lui et les tissus de l'hôte, il s'établit une continuité de substance qui exclut toute identification avec un « corps étranger ».

Je profiterai de l'occasion pour dire quelques mots d'un travail intéressant, dont je n'ai eu connaissance que tout récemment ². A la suite d'expériences faites sur la greffe vasculaire à l'aide de greffons *vivants*, ou tout au moins *non expressément tués*, MM. E. Villard, L. Tavernier et E. Perrin arrivent à cette conclusion : « Les « vaisseaux longtemps conservés au frigorifique ne vivent pas « réellement, on ne greffe que leur squelette élastique, susceptible « toutefois d'être envahi par des éléments cellulaires qui, venus du « porte-greffe, lui fournissent une vitalité d'emprunt suffisante « pour lui permettre d'assurer la continuité du vaisseau sur lequel « il est implanté. » Les auteurs se rapprochaient certainement de la vérité, autant au moins que M. Bonnefon. Ils auraient compris exactement la signification des faits observés par eux et seraient arrivés à la méthode des greffes mortes s'ils avaient eu à leur disposition des notions théoriques plus exactes sur la nature et la genèse des substances conjonctives, celles-là mêmes que je crois avoir apportées dans mes notes de 1916.

XXXI

L'ORIGINE DE LA SUBSTANCE CONJONCTIVE ³

La critique si pénétrante qu'a faite Laguesse, de mes travaux sur le tissu conjonctif, ne laisse pas seulement apparaître des diver-

1. BONNEFON. *Étude des greffes cornéennes; introduction à l'étude expérimentale du problème biologique des transplantations de tissus vivants*. Lyon chirurgical, septembre-octobre 1917.

2. VILLARD, TAVERNIER et PERRIN. *Recherches expérimentales sur les greffes vasculaires*. Lyon chirurgical, août 1911.

3. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 22 mars 1919.

gences d'opinion sur quelques points particuliers ; elle montre aussi en quoi diffèrent nos conceptions générales et nos méthodes d'investigation. C'est pour cela qu'elle est particulièrement intéressante et c'est à ce point de vue que je me placerai pour répondre.

I. — Tout d'abord, je crois utile de m'expliquer sur la façon dont on peut délimiter actuellement les phénomènes de la vie, c'est-à-dire comment on peut se figurer leur répartition dans les tissus.

Les notions que nous possédons sur les substances intercellulaires — et j'ai signalé dans mes notes l'importance des travaux de Laguesse en pareille matière, — nous poussent à considérer ces substances non seulement comme douées de *vie*, mais encore comme possédant une *vie relativement autonome*. Pourquoi ? C'est parce que, entre autres propriétés que nous avons l'habitude de considérer comme *vitales*, les ensembles coordonnés que forment les substances en question possèdent celle de s'adapter continuellement aux conditions ambiantes.

Nous savons très bien que la matière dont ces structures sont faites est rassemblée d'une façon ou d'une autre par l'activité des protoplasmas cellulaires ; mais nous constatons dans leur agencement des dispositions qui sont difficilement explicables par l'effet d'actions cellulaires pures — sans parler des cas où les cellules sont absentes au moment où l'édifice se construit — et notre foi dans la toute-puissance des « propriétés vitales » trouve naturellement ici une occasion de se manifester.

En fait, la conception d'une vie propre des substances intercellulaires paraît acceptable à la plupart des histologistes et c'est à elle qu'Achucarro semble aboutir dans son étude sur les réseaux fibrillaires interstitiels.

Mais comment faut-il caractériser cette « vie » ? Existe-t-il, comme le voudrait Laguesse, « des degrés de vitalité très divers... qui relie la substance vivante à la substance morte » ? Certainement pas. La « vie » des substances intercellulaires, si nous convenons d'appeler ainsi l'ensemble des phénomènes qui se passent dans ces substances, n'est pas un échelon dans une gradation progressive, c'est une catégorie essentiellement différente de la « vie »

des protoplasmas. Lipoïdes ou complexes lipo-protéiques d'une part, albuminoïdes d'autre part, voilà, d'une façon générale, la répartition des agents figurés de la « vie » que le microscope nous montre dans les deux territoires de nos tissus, le protoplasma et les substances interprotoplasmiques. Cette répartition entraîne fatalement une différence capitale dans le mode d'activité des deux territoires : dans l'un, nous savons que se produisent par synthèse les espèces chimiques qui constituent nos tissus et qui sont nécessaires à leurs fonctions ; dans l'autre, nous entrevoyons une série d'actions moléculaires infiniment complexes, encore très obscures, mais dont la coagulation de la fibrine m'apparaît comme l'exemple le plus accessible à l'heure actuelle, bien que cette coagulation n'ait jamais passé pour le prototype d'un phénomène vital.

Il n'est pas douteux que les manifestations de la *vie d'un individu* ne soient dues pour une part considérable aux actions moléculaires qui se passent dans les albuminoïdes ; je parle ici non pas seulement des albuminoïdes des territoires intercellulaires qui constituent la trame des tissus, mais aussi de ceux, beaucoup plus délicatement organisés, qui sont interposés aux granulations et constituent la trame du protoplasma.

Pourtant, que vaut cette vie des albuminoïdes dont, pour un instant, je suppose l'existence ? L'expérience prouve que, conservées dans le formol ou l'alcool, les substances intercellulaires ne sont pas « tuées », mais restent pendant très longtemps, et sans doute indéfiniment, capables de reprendre exactement et entièrement leur rôle physiologique. Voilà, n'est-il pas vrai ? une sorte de « vie » bien singulière.

En réalité le mot « vie » est ici inutile et dangereux. Convenons une fois pour toutes d'user de ce terme seulement au sens commun, qui est précis, et notre raisonnement ne fera qu'y gagner.

Nous dirons alors que les substances intercellulaires en elles-mêmes ne vivent pas, mais qu'elles sont capables de manifester leurs propriétés physiques tant que leur organisation n'est pas détruite, et que ces propriétés jouent un grand rôle dans la vie des tissus et de l'individu, de même que les propriétés des albuminoïdes intracellulaires jouent un grand rôle dans la vie du protoplasma.

II. — L'expérience de la reviviscence des tissus conjonctifs greffés morts vérifie une série de déductions. Le point de départ est la constatation de la transformation *in situ* de la fibrine en substance conjonctive dans les cicatrices, par un processus de *métamorphisme* qui évolue, suivant toute vraisemblance, sous l'action de ferments spéciaux. Laguesse, qui a fort bien étudié l'évolution de la fibre collagène, continue à soutenir la théorie de la formation exoplastique de la substance conjonctive dite amorphe — qui n'est en réalité pas amorphe du tout.

Pour ma part, j'ai reçu de mes devanciers la notion de l'exoplasme et progressivement j'ai vu cette notion s'effriter sous mes yeux, si bien qu'il ne m'en reste aujourd'hui pas grand'chose. J'ai pu me convaincre que l'imprécision de la fixation, l'insuffisance de la coloration, les difficultés d'observation inhérentes aux images fournies par des coupes obliques ou parallèles à la direction des fibres, sont autant de causes d'erreur qui toutes agissent dans le même sens, car, toutes, elles amènent des confusions entre les territoires protoplasmiques et les territoires interprotoplasmiques.

Pour ce qui concerne les descriptions si nettes et si détaillées de Laguesse, je crois y voir une part très grande donnée à l'interprétation ; et lorsque dans sa dernière note l'éminent histologiste s'appuie sur l'examen de pièces fixées simplement à l'alcool, je ne puis me défendre d'un certain scepticisme.

Au contraire dans les objets que j'ai choisis, la part de l'interprétation est nulle ; dans un même champ microscopique le réseau fibrillaire est continu, mais d'un côté il présente tous les caractères de la fibrine, et de l'autre tous ceux de la substance conjonctive ; entre les deux le passage se fait par degrés insensibles. Trois alternatives seulement sont possibles : ou bien il s'agit d'une disposition définitive, ou bien il se fait une évolution de la substance conjonctive vers la fibrine, ou bien l'évolution est en sens inverse ; personne, je crois, n'hésitera à choisir la dernière.

Cela signifie-t-il qu'il faille éliminer complètement tout autre mode de formation de la substance conjonctive ? Pas le moins du monde ; j'ai eu soin de dire que « la substance coagulable vient — ou peut venir — telle quelle de l'extérieur de la cellule, c'est-à-dire du milieu intérieur de l'organisme », voulant bien indiquer par

là, et j'en ai donné des exemples, qu'elle pouvait être fournie par la cellule elle-même, sans toutefois qu'il se forme un exoplasme, au sens précis du mot.

Rien ne s'opposerait même, dans la théorie que j'avance, à ce qu'une partie de cellule, ou une cellule toute entière après disparition de ses granulations, ne fût traitée comme une simple caillot fibrineux et transformée par les ferments en substance conjonctive¹. J'ai montré en effet les parentés d'organisation et les relations morphologiques qui existent entre les albuminoïdes intra et extracellulaires (*Scientia*, décembre 1918). Mais, à mon avis, cette apparition, même accidentelle, de la substance conjonctive par transformation partielle ou totale d'éléments cellulaires, reste encore à démontrer.

III. — Je n'ai pas hésité à généraliser les résultats obtenus par l'étude des cicatrices parce que j'ai pu constater que les lois de l'histogénèse sont identiques dans la réparation chez l'adulte et dans le développement chez l'embryon. Si les résultats diffèrent au point de vue de l'anatomie microscopique, cela tient à ce que les conditions dans lesquelles les facteurs entrent en jeu sont modifiées, mais la structure élémentaire reste inchangée. Et il y a un grand avantage, j'ai eu l'occasion de le bien voir pour le nerf, à utiliser pour l'étude les cicatrices, où les phénomènes de l'histogénèse sont infiniment plus faciles à observer et à comprendre que chez l'embryon.

La réparation ne va pas « au plus pressé » et les « moyens de fortune » qu'elle utilise ne font que mieux apparaître le mécanisme de l'histogénèse. La fibrine, par exemple, ne se forme pas ou n'apparaît pas dans la genèse du tissu conjonctif chez l'embryon, où la substance fondamentale se montre d'emblée, aussi les parentés intimes qui existent entre la fibrine et les substances conjonctives ne pourraient pas être démasquées sans ce « moyen de fortune » amené par l'expérimentation. Livrée à ses seules ressources, l'embryologie descriptive serait restée impuissante : elle n'aurait même pas pu poser correctement le problème. Là, comme partout, l'expérimentation l'emporte sur l'observation pure.

1. Cette hypothèse s'est vérifiée ; j'ai pu obtenir expérimentalement la transformation d'une cellule morte en un feutrage de fibres collagènes (Cf. p. 314).

XXXII

SUR LA DURÉE DE CONSERVATION DES GREFFONS NERVEUX MORTS ¹

Lorsqu'il s'agit de greffons morts de tissu fibreux, le temps pendant lequel ces greffons ont séjourné dans l'alcool ne paraît pas avoir d'influence sur le résultat chirurgical. En effet, tant que la substance conjonctive n'est pas *désorganisée*, elle est capable de se greffer et il ne semble pas que la *désorganisation* résulte du contact de l'alcool, si prolongé qu'on le suppose.

Pour le nerf, la question se pose un peu autrement ; les gaines conjonctives ne sont pas seules à jouer un rôle dans le processus de la réparation du nerf lésé.

Les substances lipoides des fibres nerveuses contenues dans le greffon interviennent aussi, et, comme ces substances sont altérables, on peut se demander si les altérations qui se produisent en elles, avec le temps, ne sont pas nuisibles.

L'expérience montre que dans les greffons nerveux morts, après leur mise en place sur l'animal vivant, il se produit des phénomènes de phagocytose qui rappellent de très près ce qui se passe dans la dégénération wallérienne. Comme dans cette dernière, il se forme des corps granuleux chargés de substances lipoides ; la seule différence est que, dans la dégénération wallérienne, les corps granuleux sont contenus dans des gaines vivantes formées par le syncytium de Schwann persistant, tandis que dans les greffons morts, les corps granuleux, qui ont dévoré la névroglie en même temps que les neurites, sont libres à l'intérieur de la gaine conjonctive propre de chaque fibre nerveuse et forment, au moins au début, une série de files linéaires, séparées les unes des autres par les minces lamelles de l'endonèvre.

Or, on sait que les corps granuleux, dans la dégénération wallérienne, restent fort longtemps en place lorsqu'ils ne sont pas chassés par l'invasion des neurites de régénération. Dans la greffe des nerfs morts il en est de même, et cette circonstance est favorable, car elle contribue à maintenir béantes les voies par lesquelles pas-

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 7 juin 1919.

seront ultérieurement les éléments nobles qui croissent à partir du bout supérieur et qui sont destinées à repeupler les régions dégénérées du nerf lésé.

Une modification chimique des substances lipoides du greffon peut-elle amener une perturbation dans ce processus ? Cette question, qui se posait tout naturellement, et qui ne pouvait être résolue que par une longue expérimentation, m'avait obligé à conseiller, jusqu'à plus ample informé, l'usage de greffons nerveux fraîchement préparés.

On pouvait chercher à empêcher cette altération, qui se traduit par un changement de couleur des greffons ; on pouvait, par exemple, soustraire les greffons au contact de l'oxygène ; mais mes recherches n'ont pas été dirigées de ce côté et je me suis borné à comparer entre eux, sur le même animal, des greffons d'âges différents, conservés simplement dans des tubes de verre scellés, à moitié remplis d'alcool faible.

Ces expériences ont montré que, jusqu'à 4 mois tout au moins, la durée de conservation n'influe pas sur le résultat fonctionnel.

Obs. I. — Le chien LX est opéré le 2 août 1918 ; on place sur le trajet du sciatique poplité interne droit un greffon de nerf de fœtus de veau, long de 32 millimètres, conservé dans l'alcool depuis quatre mois ; à gauche, on pratique la même opération, mais avec un greffon conservé depuis sept jours seulement. Les sciatiques poplités externes sont laissés intacts.

Le 23 septembre, on constate une légère ulcération du talon droit. Le 3 octobre, on note une ulcération plantaire avec petite escarre talonnière à droite. Néanmoins, la guérison s'opère correctement, et lorsque l'on sacrifie l'animal, le 27 mai 1919, soit dix mois environ après l'opération, la motilité est redevenue entièrement normale des deux côtés. Les seules traces de l'opération sont : 1° l'abolition des réflexes achilléens (les réflexes tendineux dans mes expériences n'ont jamais réapparu) ; 2° une cicatrice cutanée au niveau du talon droit, sans épaissement de l'os.

Les poids des muscles sont les suivants :

Triceps sural droit	42 gr. 6	gauche	37 gr. 9
Muscles antéro-externes droits .	23 gr. »	gauches	22 gr. 2

D'un côté comme de l'autre le résultat est satisfaisant, et il y a même un léger avantage pour le côté où avait été placé le greffon conservé pendant 4 mois. Il faut noter que de ce même côté avaient existé quelques légers troubles trophiques qui avaient complètement guéri. Ce sont là des détails dont le déterminisme exact ne peut être précisé ; cette observation prouve simplement qu'un greffon nerveux mort peut être conservé 4 mois sans inconvénients.

Obs. II. — Le chien LXI subit, le 5 août 1918, la même opération que le précédent ; les greffons, longs de 30 millimètres, sont âgés de dix jours à gauche et de quatre mois à droite. Les suites de l'opération sont normales : il n'y a pas eu de troubles trophiques, sauf, au cours de l'hiver, une légère ulcération des deux talons qui ont été abaissés vers le sol pendant un certain temps ; au moment où le chien a été sacrifié, le 26 mai 1919, la marche est redevenue entièrement normale ; la force et l'agilité des deux pattes ne laissent rien à désirer.

Poids des muscles :

Triceps sural droit	55 gr. 6	gauches	55 gr. 1
Muscles antéro-externes droits .	21 gr. 5	gauches	20 gr. 5

Ici la restauration des muscles dans le domaine du nerf lésé a dépassé le but et il s'est produit une hypertrophie notable. En effet, le rapport 2,58, entre le poids des muscles antéro-externes, restés intacts, et celui du triceps sural restauré est trop élevé ; le rapport entre les poids de ces deux groupes musculaires oscille à l'état normal entre 1,5 et 2,2 ; sa valeur moyenne est 1,8, suivant les pesées que j'ai faites sur 11 chiens normaux venant de la fourrière.

Des hypertrophies analogues ont été observées chez l'homme à la suite de blessures nerveuses ; le procédé employé pour la restauration du nerf n'entre pas, ici, en ligne de compte, et ce qu'il faut retenir de cette observation c'est seulement la symétrie parfaite des résultats à droite et à gauche malgré l'âge différent des greffons employés.

XXXIII

DÉCROISSANCE ET DISPARITION DE LA SUBSTANCE CONJONCTIVE DANS L'ORGANISME ¹

La décroissance et la disparition de la substance conjonctive au cours de processus évolutifs normaux ou pathologiques sont des phénomènes encore mal étudiés, bien que fréquemment observés. Chacun sait que des masses fibreuses cicatricielles peuvent « se résorber » et disparaître plus ou moins complètement, lorsque les facteurs qui leur avaient donné naissance ont cessé d'agir ; mais les modalités de la résorption restent obscures.

Cette question, pourtant, est importante ; sa solution nous permettrait d'achever l'histoire du cycle évolutif de la substance conjonctive, dont nous connaissons déjà les phases ascendantes.

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 28 juin 1919. En collaboration avec L. Guyon.

L'impossibilité d'établir des repères précis fait que l'investigation des cicatrices scléreuses n'est pas favorable à cette étude. De plus la persistance, en pareil cas, de reliquats inflammatoires en résolution, au moment même où la substance conjonctive commence à se détruire, entraîne une cause d'erreur qui ne peut être évitée : si la résorption de la substance collagène est indépendante du processus inflammatoire, il sera impossible de le savoir.

Pour ces raisons, nous avons employé une voie indirecte ; nous nous sommes adressés à la méthode des greffes, qui échappe aux deux inconvénients signalés et qui présente des avantages considérables.

En effet, on sait que les greffes vivantes ou mortes sont susceptibles de se résorber et de disparaître dans certaines conditions, indépendamment de toute lésion inflammatoire ; et, d'autre part, en choisissant judicieusement le greffon, on peut introduire dans l'expérience des points de repère extrêmement précis, — ainsi, par exemple, un fragment de tunique artérielle, qui contient une charpente élastique très résistante, permettra d'apprécier sans difficulté les moindres changements quantitatifs survenus dans les faisceaux collagènes mêlés aux fibres élastiques de la tunique externe.

Il nous faut tout d'abord bien préciser les conditions de l'expérience.

L'un de nous a montré que lorsque l'on greffe un fragment de tissu conjonctif mort, la substance interstitielle se réhabite, le tissu redevient vivant ; mais ce n'est là, bien souvent, qu'une première phase d'une évolution qui commence. Si l'introduction d'un tissu nouveau dans la région n'amène aucun facteur morphogène et si le milieu intérieur local n'a pas d'action sur le greffon introduit, les choses en restent là ; c'est ainsi qu'un fragment de tendon mort greffé dans l'oreille du lapin et reviviscent, garde fort longtemps, et peut-être indéfiniment, les dimensions et la forme qu'il avait au moment de l'opération.

Dans d'autres cas, au contraire, il se produit au voisinage du greffon une évolution de tissus nouveaux qui finissent par intéresser le greffon lui-même, et alors il y a lieu de supposer que l'équilibre de la région a été modifié par l'apparition de facteurs nouveaux d'une nature encore indéterminée, mais qui sont

certainement liés à la présence anormale du tissu introduit et à la perturbation produite par ce tissu dans le milieu intérieur local : des rondelles de cartilage ou des fragments de parois artérielles introduites dans l'oreille entraînent la formation de pièces squelettiques surnuméraires, qui, nées en dehors du greffon, envahissent bientôt sa substance ¹.

Enfin, — et c'est l'éventualité qui nous intéresse dans notre étude actuelle — le greffon placé dans certaines régions peut s'atrophier sans qu'à aucun moment une complication inflammatoire, due à une infection, se soit manifestée. On est alors en droit de supposer que le milieu intérieur local de la région exerce une action destructive sur le greffon. Dans cet ordre de faits, nous avons observé que les greffes mortes se comportent exactement comme les greffes vivantes ; leur décroissance ne se produit d'ailleurs qu'après la phase de reviviscence.

Nous avons constaté que les greffes de parois artérielles dans le tissu conjonctif lâche qui entoure le sciatique finissent par disparaître ; un fragment d'aorte n'est évidemment pas « à sa place » dans une région qui ne contient pas normalement de tissu fibreux dense.

C'est dans les pièces obtenues par cette méthode qu'on peut le mieux saisir la nature intime du processus de décroissance, qui aboutit à la disparition de la substance conjonctive ; il faut, toutefois, avoir soin d'éliminer tous les cas où une infection est venue compliquer les choses.

Ceci est un point important, car l'infection des greffons est fréquente, quelques précautions que l'on prenne. Nous ne pouvons ici nous étendre sur cette question, qui mérite d'être étudiée de plus près. Nous dirons seulement que les infections observées présentent des degrés très variables de gravité, depuis la destruction massive du tissu par l'action brutale de macrophages et de cellules géantes, jusqu'à la simple infiltration de cellules migratrices, qui reste parfois cantonnée dans des points limités du greffon, et qui persiste pendant fort longtemps ².

1. Cf. p. 457.

2. Nous n'avons ici en vue que les greffes non fonctionnelles ; pour les greffes fonctionnelles de nerfs et de tendons, la résistance aux infections semble infiniment plus grande ; par contre les greffes d'artères, fonctionnelles ou non, y sont excessivement sensibles, qu'elles soient mortes ou vivantes.

Nous étudierons seulement ce qui se passe dans la décroissance de greffons complètement aseptiques, c'est-à-dire dans lesquels on n'observe aucun phénomène inflammatoire.

La figure ci-contre représente un cas de ce genre. Un segment d'aorte de lapin, fixé au formol et conservé dans l'alcool, a été greffé dans le tissu cellulaire lâche de la cuisse, au voisinage du sciatique. La pièce a été prélevée au bout de 4 mois.

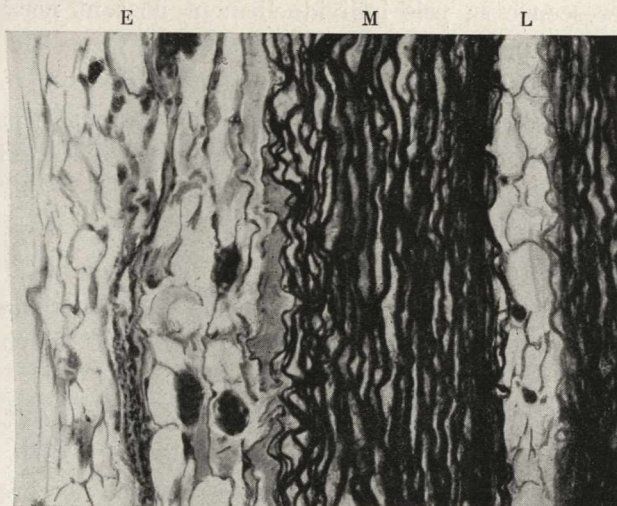


Fig. 145. — Aorte de lapin fixée au formol et conservée dans l'alcool, greffée dans le tissu cellulaire lâche de la cuisse d'un lapin au voisinage du sciatique. — Pièce prélevée au bout de 4 mois. Coupe longitudinale; orcéine.

L, lumière du vaisseau, oblitérée par des cellules adipeuses. — M M, tunique moyenne, dont les lamelles élastiques sont intactes.

E, tunique externe, dont la substance collagène a disparu en grande partie et a été remplacée par des cellules adipeuses. Les fibres élastiques conservées permettent de repérer exactement le territoire de la tunique en voie de dissolution.

L'appareil élastique du greffon a résisté; seule la substance collagène s'est atrophiée et, fait très remarquable, a été remplacée par des cellules adipeuses. Dans les greffes de cette espèce la lumière du vaisseau est toujours oblitérée, au début, par du tissu fibreux; ici elle ne contient plus que du tissu adipeux qui s'est substitué au tissu fibreux formé primitivement (L).

En dehors de la tunique moyenne (M), dont les lamelles élastiques persistent intactes, on voit la place de l'ancienne tunique externe (E), formée à l'état normal par des fibres collagènes au milieu desquelles les fibres élastiques dessinent une charpente de forme

déterminée. Ici, la charpente est restée et sert de point de repère ; les fibres du réseau élastique se sont affaissées par suite de la disparition presque complète des fibres collagènes interposées ; elles forment maintenant des paquets épars séparés les uns des autres par des cellules adipeuses et par les rares faisceaux collagènes conservés.

Ces faisceaux, il faut bien le noter, ne présentent aucun signe de « dégénérescence » ; pris individuellement ils sont normalement organisés. Le phénomène de liquéfaction qui intervient dans la décroissance est l'inverse du phénomène de coagulation qui a présidé à la croissance du tissu : la croissance s'est faite par intussusception — la décroissance s'opère par un processus qui n'a pas reçu de nom, mais qui est facile à comprendre, parce qu'il est symétrique de l'intussusception.

Et pourtant on ne peut pas dire que la décroissance soit une réversion de la croissance ; les phases de la première ne se trouvant pas reproduites dans la seconde : le cycle est en réalité, irréversible.

Pendant que la substance conjonctive décroît de cette façon, que se passe-t-il dans les cellules qui l'habitent ? Rien que des phénomènes d'atrophie. Les fibroblastes sont peu nombreux dans les plages collagènes persistantes ; ils sont petits et ne présentent aucun signe d'activité ; certains, même, sont en voie de disparition, comme le montre l'état pyknotique de leur noyau. Mélangés à ces cellules conjonctives on ne voit que quelques clasmatoctes, des cellules adipeuses adultes et quelques cellules adipeuses en voie de développement. Il n'y a aucun phénomène inflammatoire, aucune marque d'activité physiologique ; tout, dans ce processus, présente un caractère de passivité complète, aussi bien du côté de la substance conjonctive que du côté des éléments protoplasmiques.

Nous concluons des faits observés que les greffes conjonctives, placées dans des régions qui ne comportent pas la présence de tissu fibreux dense, se dissolvent par l'action décoagulante du milieu intérieur local de ces régions.

XXXIV

CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES AU SUJET DES GREFFES MORTES ¹

Lorsque j'ai parlé ici pour la première fois de « greffes mortes » ², cette dénomination a été critiquée comme formée de deux termes contradictoires.

La critique était fondée, si l'on s'en tenait aux idées courantes ; elle tombait devant les faits nouveaux que j'apportais : l'établissement d'une continuité entre la substance conjonctive du greffon et celle des tissus de l'hôte — la réhabitation du greffon par des éléments protoplasmiques nouveaux, au moins dans une certaine catégorie de tissus — enfin la reviviscence complète du tissu ainsi réhabité, dans lequel les substances conjonctives reprennent exactement leurs fonctions, sans qu'il se produise aucune substitution, et continuent le cycle de leur évolution, un instant arrêté par la mort du tissu.

La théorie, qui dérive de considérations sur la genèse des substances conjonctives, était nouvelle ; mais un certain nombre des faits qu'elle permettait de prévoir et de classer aisément avaient été déjà découverts depuis longtemps, d'une façon empirique pour la plupart. Avant d'exposer brièvement les grandes lignes de l'historique de cette question, il importe d'en bien préciser les termes.

Lorsqu'un fragment de substance, momentanément séparé de l'organisme ou étranger à lui, a été introduit dans une plaie et y est resté après la guérison, on doit considérer deux cas : ou bien la substance reste étrangère et la guérison se fait *par inclusion* (Einheilung des auteurs allemands) ; ou bien il établit une continuité avec les tissus de l'hôte et la guérison se fait *par réunion* (Anheilung) ; c'est le cas pour les fragments de tissus vivants, et l'on donne alors le nom de « greffe » à l'opération pratiquée, à la condition toutefois que les tissus introduits continuent à vivre. Or les faits que j'ai apportés prouvent que la vie du greffon au moment de l'opération n'est pas nécessaire à la *reprise* des tissus introduits,

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 19 juillet 1919.

2. Cf. pp. 405 sqq.

et que le greffon mort, une fois repris, peut, au point de vue de la vitalité, ne plus se distinguer en rien d'un greffon placé vivant et resté vivant. Et, d'autre part, j'ai montré qu'il existe des intermédiaires (tunique moyenne des artères) entre les cas où la vie réapparaît complètement (tissu conjonctif) et ceux où le tissu reste privé d'éléments vivants (cartilage, os). En réalité, la catégorie des faits qui nous occupent est plus complexe qu'on ne le supposait ; il en résulte que le domaine de ce que l'on peut appeler « greffe animale » se trouve agrandi.

Les faits anciens que je voudrais rapidement passer en revue se groupent en plusieurs catégories, suivant que les auteurs ont su qu'ils implantaient dans l'organisme des substances mortes, ou bien qu'ils ont cru greffer des tissus vivants — suivant qu'ils ont cherché à faire une simple prothèse (implantation de dents mortes), ou bien à obtenir un certain résultat mécanique temporaire à l'aide d'une substance facile à « résorber » (catgut) — suivant, enfin, qu'ils se sont bornés à la pratique, ou bien qu'ils ont cherché à tirer de leurs expériences des données théoriques sur l'essence de la vie (P. Bert).

Les premières tentatives concernent les dents. La replantation des dents est fort ancienne (A. Paré). En 1633, Dupont guérissait le mal de dent par l'avulsion suivie de replantation. Au XVII^e siècle, quelques dentistes arrachaient les dents pour les plomber à leur aise et les replantaient ensuite. Naturellement, la replantation conduisit à la transplantation et bientôt on s'aperçut que le résultat pouvait être aussi bon avec des dents sèches [Bourdet (1757), Fauchard (1786), Mitscherlich (1863)]. Tout le monde connaît l'expérience célèbre de Hunter qui réussit l'implantation d'une dent humaine dans la crête d'un coq et constata le rétablissement de la circulation dans la cavité de cette dent.

En réalité, toutes ces opérations relèvent de la greffe morte, car Scheff a montré expérimentalement que, même dans la replantation, la pulpe se nécrose. Il se produit du côté de l'ivoire des phénomènes comparables à ceux observés dans les implantations d'os morts : c'est dire que les résultats définitifs restent précaires.

L'histoire des greffes osseuses est plus récente et elle a suivi à peu près les mêmes phases. Depuis l'observation de Merrem (1810), la greffe de l'os, vivant ou mort, a été l'objet de recherches extrêmement nombreuses, qui se poursuivent encore actuellement. Beaucoup de points ont été élucidés, mais beaucoup d'autres restent obscurs, particulièrement en ce qui concerne le rôle excitateur que semblent jouer les greffons à l'égard des tissus osseux vivants au contact desquels ils sont placés : l'ostéogenèse est un processus excessivement compliqué et difficile à saisir.

Je ne puis naturellement pas entrer ici dans les détails de cet historique, dans lequel les travaux de Flourens, Ollier, Bidder, Lannelongue et Wignal, Poncet, Buscarlet, Duplay et Cazin, Cornil et Coudray tiennent une place importante.

Très tôt on s'est demandé si les greffons d'os vivant, en apparence repris, restent réellement vivants et si l'os vivant, que l'on retrouve après guérison, n'est pas un tissu nouveau substitué au greffon. Nous savons maintenant, surtout par les travaux d'A. Barth (1893), qu'en réalité le greffon osseux vivant meurt, au moins en grande partie, et qu'il s'y substitue pièce à pièce un os nouveau, au fur et à mesure de la résorption de l'os ancien. La greffe osseuse morte est donc à peu près équivalente à la greffe osseuse vivante. Aussi a-t-on, depuis longtemps, pratiqué des greffes osseuses mortes sous toutes les formes possibles : os macéré, bouilli, décalcifié et même calciné.

L'os est un cas tout particulier dans la série des tissus conjonctifs ; il est, sur le vivant, en voie de reconstruction perpétuelle et l'expérience montre que, après sa mort, sa substance, introduite dans un organisme vivant, garde cette instabilité. Si l'on réfléchit, en outre, à ce fait que l'os, tissu à cavités pratiquement closes, ne peut se réhabiter d'ostéoplastes, et par conséquent ne peut pas revivre, on comprend aisément ce qui se passe dans les greffes osseuses, où les phénomènes de dissolution et de résorption, dont les systèmes de Havers sont le siège, ne peuvent être compensés que par l'apport d'un tissu osseux nouveau, formé de toutes pièces à partir des tissus vivants du voisinage (Cf. p. 527).

L'observation de ces faits est facile, grâce à la possibilité de distinguer nettement le tissu osseux mort du tissu osseux vivant, et

de suivre pas à pas l'invasion de ce dernier dans les lacunes qui résultent de la fonte du premier. Mais les notions acquises sur l'os, exactes en elles-mêmes, ne peuvent conduire qu'à des généralisations erronées, en ce qui concerne les autres variétés de tissus conjonctifs.

Et, de fait, à l'exception de P. Bert, tous les expérimentateurs qui se sont trouvés en face de faits de reviviscence du tissu conjonctif ont cru à la substitution.

Lister, en 1868, étudiant avec le plus grand soin les transformations de son catgut dans l'organisme, éprouve tout d'abord un désappointement lorsqu'il constate que des fils de ligatures en catgut, loin de se résorber, comme il s'y attendait, persistent dans leur forme. Mais l'explication est vite trouvée : ces fils sont « présents en apparence, mais absents en réalité » ; ce qui existe à leur place, ce sont des « bandes de tissu vivant », formées à leurs dépens par un « processus d'organisation » comparable à l'organisation du caillot. Et en quoi consiste cette organisation ? « Le tissu mort du catgut, le vieux tissu, est absorbé par le nouveau et, à mesure de l'absorption de l'ancien, du tissu nouveau est mis à sa place. »

Cette même interprétation se retrouve chez tous les auteurs qui ont employé des tissus morts pour remplir un rôle de prothèse provisoire, à l'aide de substances bien tolérées ; tous considèrent le greffon comme un échafaudage qui facilite la construction du nouvel édifice, définitif, mais qui est destiné lui-même à disparaître.

C'est ce qui se passerait pour les greffons vasculaires morts (Lewin et Larkin, Guthrie) ou pour les greffons vasculaires conservés trop longtemps à la glacière, considérés comme vivants, en réalité morts (Fleig, Villard, Tavernier et Perrin) ¹.

J'arrive maintenant aux travaux de P. Bert (1866), qui ont une portée scientifique bien autrement grande, parce qu'ils ont pour but d'élucider la nature essentielle des phénomènes de la vie ; ces travaux sont actuellement fort oubliés ; seules les notions relatives au rétablissement de la sensibilité dans la queue du rat greffée ont

1. Pour ce qui concerne les greffes d'artères desséchées, mortes par conséquent, mais considérées comme vivantes par Carrel, à l'exemple de P. Bert, voir p. 479.

échappé à cet oubli immérité ; ce ne sont pas, de beaucoup, les plus importantes.

P. Bert emploie la greffe comme méthode générale d'investigation physiologique. « Notre but, dans nos recherches, dit-il, n'a « pas été seulement d'apporter de nouveaux matériaux à la « démonstration de l'indépendance vitale des tissus, mais surtout « d'étudier l'action des milieux divers sur l'existence de leurs « propriétés, ou, si on l'aime mieux, la résistance de ces propriétés « à l'influence de milieux divers. »

Pour juger de l'action exercée par ces milieux divers, il greffe les tissus après les y avoir exposés ; il peut ainsi voir si la vie continue ou si elle a été arrêtée et, dans les cas où la greffe reprend, si le tissu continue le cycle de son évolution normale ou bien s'il en a été dévié.

Après avoir étudié l'action du temps qui s'écoule depuis le prélèvement jusqu'à l'opération de la greffe, l'auteur a recours successivement au froid, au chaud, à l'électricité, au séjour dans les gaz et dans des liquides divers, enfin à la dessiccation complète.

Et il voit, non sans étonnement, qu'après la dessiccation complète, après l'action prolongée de l'eau distillée, de l'eau alcoolisée, de l'eau phéniquée, de la glycérine au tiers, etc., les queues de rats greffées peuvent encore « survivre ». Ses examens histologiques sont naturellement un peu rudimentaires et en rapport avec l'état de la science à ce moment ; pourtant il constate nettement l'existence de « cellules plasmatiques » dans les tendons d'une queue greffée, depuis un mois, après séjour de six heures dans de l'eau alcoolisée à 2 p. 100.

Appréciant les résultats de ses expériences, P. Bert dit : « Il « paraît donc difficile de nier que la vitalité ait persisté après la « dessiccation complète des éléments anatomiques qui constituent « la queue d'un rat, au moins dans les éléments du tissu conjonctif et de la moelle des os » « Cependant, en présence d'un fait « qui paraîtra extraordinaire, nous n'osons nous avancer jusqu'à « une affirmation complète. »

En ce qui concerne le « principe vital », l'auteur n'y voit que « des « propriétés spéciales à la matière organisée et des conditions de « milieu... les conditions intrinsèques sont nécessaires ; les conditions

« extrinsèques sont contingentes, en ce sens qu'elles peuvent être
 « supprimées sans que les précédentes aient pour cela disparu (*vie*
 « *latente* après dessiccation des Rotifères, des queues de Rat, etc.) ;
 « mais les conditions des deux ordres sont nécessaires pour que
 « les phénomènes continuent à se produire sans interruption (greffe
 « simple), ou se manifestent de nouveau après avoir été suspendus
 « (eau rendue aux Rotifères desséchés) ».

Il était impossible de mieux dire, en l'absence de notions morphologiques précises, que P. Bert, au temps où il travaillait, ne pouvait pas posséder, mais qui, aujourd'hui, doivent être à la base de toute doctrine relative à la vie des tissus.

XXXV

OSTÉOGENÈSE DANS LES GREFFES DE CARTILAGE MORT¹

Ce processus a été observé dans des rondelles de cartilage auriculaire de lapin, fixées dans l'alcool et greffées dans l'oreille d'animaux de même espèce. Il est ébauché dans tous les cas, mais ne se développe que dans un petit nombre d'expériences.

En règle générale, les capsules closes des greffons de cartilage mort conservent indéfiniment dans leur cavité les corps des cellules cartilagineuses, tuées par le fixateur, et elles ne se laissent pénétrer par aucune cellule vivante. La cause de cette résistance à l'invasion des éléments vivants est purement mécanique, car en réalité les cellules conjonctives de l'hôte sont attirées par les cavités de la substance cartilagineuse morte, qu'elles remplissent aussitôt qu'une fissure leur permet d'y pénétrer. La pénétration s'observe toujours dans les capsules entamées par l'instrument tranchant, au niveau des surfaces de section.

Les petits bourgeons conjonctifs, qui s'introduisent dans les capsules ouvertes, présentent des caractères qui les distinguent nettement du tissu cellulaire lâche ambiant, d'où ils proviennent : leurs cellules sont proportionnellement plus nombreuses et ont une forme générale légèrement différente de celle des fibroblastes

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXIX, 27 octobre 1919.

ordinaires ; de plus, le feutrage de leurs fibrilles collagènes est infiniment plus délicat que la trame du tissu cellulaire lâche (fig. 146).

Le plus souvent les choses s'arrêtent là, et rien, alors, ne permet de deviner que ces petits bourgeons conjonctifs sont en réalité des



Fig. 146. — Greffe morte du cartilage auriculaire de lapin, sous la peau de l'oreille d'un lapin ; 267 jours. Bord et surface de section du greffon ; 400 diamètres.

En haut, on voit des capsules closes qui contiennent encore les cadavres des chondroplastes. En bas des fibroblastes nombreux se sont installés dans des capsules entamées, le long de la surface de section du greffon, et se sont entourées de fibres collagènes très fines. C'est une ébauche avortée de moelle osseuse, comme le montre la comparaison avec les cas où l'évolution métaplasique s'est poursuivie et a donné naissance à des aiguilles d'os dans l'épaisseur du greffon de cartilage.

ébauches de moelle osseuse, ce qui devient évident lorsque l'évolution se poursuit.

En pareil cas, les bourgeons conjonctifs pénètrent dans la profondeur du cartilage mort, en dissolvant sur leur passage la substance fondamentale. Lorsqu'ils sont arrivés au centre du greffon, leur pouvoir destructeur à l'égard de la substance cartilagineuse semble s'exalter, car ils se creusent une loge relativement volumineuse, qu'ils remplissent complètement. Bientôt apparaît, adossée à la substance cartilagineuse épargnée et lui adhérent, une aiguille osseuse qui est séparée du reste du bourgeon conjonctif par une

rangée épithélioïde d'ostéoblastes ; ces éléments, qui sont destinés à se transformer en ostéoplastes, proviennent eux-mêmes par mé-

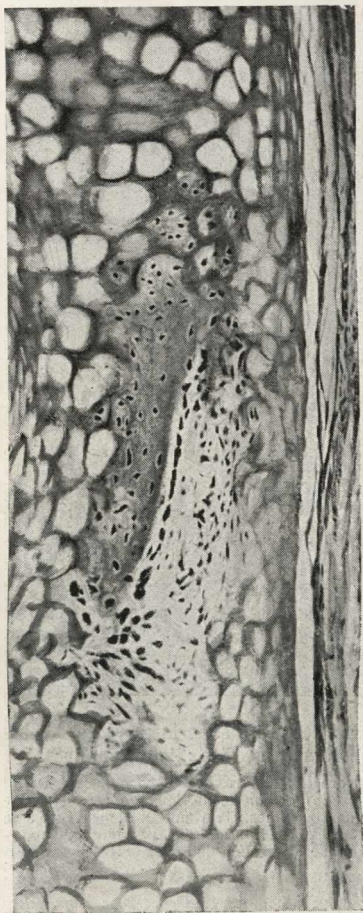


Fig. 147. — Aiguille osseuse dans la profondeur d'un greffon de cartilage auriculaire mort, deux mois après l'opération.

taplasie de cellules conjonctives du bourgeon. Le reste du bourgeon, qui se vascularise, prend de plus en plus l'aspect d'une moelle du type fibreux. La formation de ces noyaux osseux a lieu toujours dans les parties centrales du greffon et jamais à la périphérie.

L'analogie du processus qui vient d'être décrit avec l'ossification enchondrale de l'embryon se poursuit jusque dans certains détails. Ainsi l'on peut voir, en quelques points, des portions de cloisons persister incluses entre de petits nodules osseux qui se sont formés à l'intérieur de capsules cartilagineuses en partie conservées, de même qu'il persiste des travées de substance cartilagineuse dans l'épaisseur des lamelles osseuses, au cours de l'ossification enchondrale normale.

Ce qui manque seulement ici, c'est l'orientation des travées osseuses et leur groupement suivant une architecture définie. Les canaux de Havers ne se constituent pas ; il ne se forme qu'un peu de tissu osseux et non un os.

En un mot, le processus est simplement histogénétique et non organogénétique. Par là ce phénomène se distingue essentiellement d'un autre phénomène décrit précédemment¹, qui aboutit à la

1. Cf. p. 457.

formation d'une pièce squelettique surnuméraire au contact d'une greffe morte de cartilage ou de paroi artérielle.

L'ostéogenèse enchondrale dans les greffes mortes se rattache à un ordre de faits nouveaux. J'ai montré précédemment ¹ que les tissus morts greffés attirent les fibroblastes et peuvent provoquer leur métaplasie. S'il s'agit du tissu conjonctif lâche, le repeuplement est très rapide et aucune métaplasie ne survient : au bout de peu de jours, la tunique externe d'une artère morte a repris ses habitants normaux et ne diffère plus en rien de ce qu'elle était avant d'avoir été tuée. Pour le tendon, le repeuplement est un peu plus lent, en raison de la difficulté du cheminement dans le tissu fibreux dense ; une métaplasie se produit, puisque les fibroblastes migrants prennent les caractères des cellules tendineuses. Mais la façon dont se comporte la tunique moyenne des artères mortes, greffées et redevenues fonctionnelles, est particulièrement instructive : un très petit nombre d'éléments sont attirés, quoique les voies soient largement béantes dans la trame élastique au moment où se fait la phagocytose des fibres musculaires mortes, et tous les éléments immigrés se transforment en fibres musculaires, c'est-à-dire en éléments identiques à ceux qui habitaient le tissu avant sa mort ².

Dans le cartilage mort, l'attraction des fibroblastes est évidente ; lorsque l'ossification se produit, leur métaplasie est progressive ; les cellules qui ont pu pénétrer se transforment successivement en cellules conjonctives de la moelle osseuse, en ostéoblastes, enfin en ostéoplastes. Cette métaplasie aboutit donc à la formation de cellules non pas identiques, mais supérieures d'un degré aux éléments qu'elles doivent remplacer ; de même que chez l'embryon, ce sont des ostéoplastes qui se substituent aux chondroplastes. Naturellement il en résulte la nécessité d'un bouleversement complet de la substance interstitielle, qui fait contraste avec l'intégrité persistante de la trame conjonctive dans les autres catégories de greffes mortes.

1. Cf. p. 405.

2. Cf. p. 483.

XXXVI

FORMATION DE FIBRES CONJONCTIVES EN MILIEU CLOS NON VIVANT,
AUX DÉPENS DE PROTOPLASMA MORT ¹

Ayant observé, dans les plaies expérimentales, la transformation de la fibrine en substance fondamentale, puis en fibres collagènes par une action purement extérieure des cellules conjonctives, j'ai tenté de provoquer le même phénomène dans des espaces clos, séparés des tissus par une membrane permettant la filtration, mais excluant tout contact direct avec les éléments vivants. Dans cette intention j'ai introduit dans les tissus des sacs de collodion contenant du plasma ; mais le résultat fut négatif, même au bout d'un temps fort long. La cause de cet échec doit être cherchée soit dans l'imperméabilité de la membrane aux substances capables d'effectuer la transformation, soit dans le défaut de réaction des tissus au voisinage du sac de collodion, ce qui fait que les substances actives ne sont pas sécrétées en quantité suffisante.

Dans les greffes de cartilage mort une expérience semblable se trouve fortuitement réalisée, et elle donne des résultats positifs. Le fait est d'autant plus intéressant que, dans cette nouvelle expérience, la substance albuminoïde transformée en un feutrage de fibres collagènes n'est pas de la fibrine, mais bien la substance protoplasmique des cellules mortes, enfermées dans les capsules closes du cartilage.

D'une part, cette expérience confirme la théorie que j'avais avancée au sujet du mode de formation des substances intercellulaires ² ; et d'autre part elle met en évidence une étroite parenté entre les substances albuminoïdes du protoplasma et celles de la trame conjonctive des tissus. Dans un travail antérieur j'ai signalé cette parenté et j'ai montré que « dans un ordre de grandeur différent, la cellule est construite sur le même type que l'organisme tout entier ». La substance intergranulaire ou substance filaire du protoplasma, considérée dans la cellule, est par sa structure l'ana-

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXIX, 10 novembre 1919.

2. Cf. p. 366.

logue de la substance intercellulaire ou substance conjonctive, considérée dans l'organisme entier ¹.

Le fait expérimental que je me propose de décrire se présente dans des conditions particulièrement démonstratives. Le cartilage auriculaire du lapin est formé, dans ses couches centrales, de cellules très grandes séparées les unes des autres par des cloisons rela-

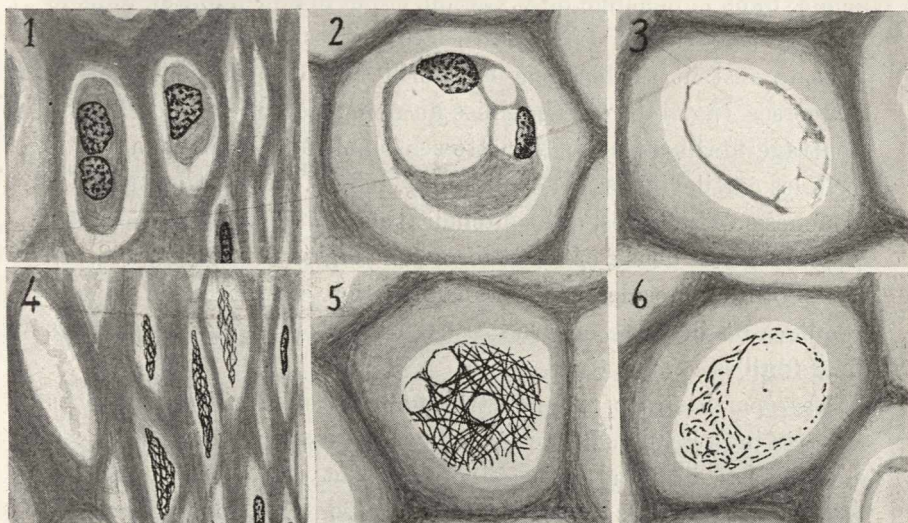


Fig. 148.

1. Cellules aplaties des couches superficielles du cartilage auriculaire du lapin. — 2. Cellule vacuolisée les régions profondes. — 3. Cadavre d'une cellule semblable dans une greffe de cartilage mort datant de 2 mois. — 4. Peloton de fibres collagènes dans les capsules des couches superficielles d'une greffe morte ; à droite deux fibroblastes de l'hôte sont venus réhabiter le péri-chondre. — 5. Corbeille de fibres conjonctives dans une capsule des régions profondes du cartilage, au voisinage d'un point d'ossification ; mise au point tangentielle. — 6. Une corbeille semblable avec mise au point équatoriale.

tivement minces de substance fondamentale. Ces cellules sont creusées d'une grande vacuole adipeuse, accompagnée souvent de vacuoles plus petites (fig. 148, 2). Dans les couches superficielles du cartilage, les cellules sont plus petites, aplaties et dépourvues de vacuoles (fig. 148, 1).

Dans les greffes mortes, les corps cellulaires, qui persistent indéfiniment à l'intérieur des capsules closes, se dessèchent mais conservent dans ses traits essentiels la morphologie des cellules vivantes (fig. 148, 3).

1. Cf. pp. 139-140.

Lorsque le protoplasma mort se transforme en fibrilles collagènes, la disposition du feutrage qu'elles constituent se modèle sur celle des parties qu'il remplace. S'il s'agit d'une cellule vacuolisée, une mise au point tangentielle montre une toile délicate formée par l'entrecroisement en divers sens de fibrilles nombreuses, extrêmement fines, qui se colorent intensément par la fuchsine acide, dans le mélange de v. Gieson, et par le noir naphthol, dans le mélange de Curtis. Les limites des petites vacuoles du protoplasma restent visibles, car les fibrilles les contournent sans les traverser (fig. 148, 5). Une mise au point équatoriale donne au feutrage fibrillaire une silhouette semblable à celle des cadavres de cellules cartilagineuses vacuolisée (fig. 148, 6). Dans les capsules des couches superficielles, qui contenaient des cellules non vacuolisées, le feutrage est dense, crépu et forme une masse pleine (fig. 148, 4).

A côté de capsules où la transformation est totale, on en voit d'autres où il existe encore des débris protoplasmiques mélangés aux fibrilles conjonctives.

La répartition des cellules transformées en fibrilles collagènes est très intéressante. D'une façon générale ces formations sont peu nombreuses. Les feutrages qui proviennent des cellules cartilagineuses des couches superficielles se retrouvent dans toutes les expériences, mais on les observe exclusivement dans les rangées les plus rapprochées de la grosse masse fibreuse, constituée par le périchondre reviviscent. Les corbeilles provenant des cellules vacuolisées des couches centrales, au contraire, n'existent que dans les greffes où se sont développés les noyaux osseux que j'ai fait connaître dans ma dernière note, et on les trouve seulement dans la couche des capsules closes en contact immédiat avec la masse osseuse (Pl. IV, fig. 16, p. 64. — Cf. p. 510).

La transformation du protoplasma mort en fibres collagènes ne se produit donc que dans une zone de diffusion très étroite, au voisinage d'une masse importante de substance collagène; cette masse collagène peut d'ailleurs être de nouvelle formation (noyaux d'ossification), ou bien avoir été apportée par le greffon et restaurée dans ses fonctions physiologiques en même temps que réhabilitée par des cellules nouvelles (périchondre).

Naturellement cette expérience ne montre rien du rôle que

peuvent jouer les différents constituants du protoplasma dans la transformation qui s'opère, et en particulier elle ne permet pas de savoir si les lipoides et la graisse interviennent dans la réaction. Mais tout se passe comme si le phénomène était provoqué par l'action d'une substance très peu diffusible, émanée de sources sclérogènes importantes. La substance cartilagineuse, si perméable aux sels, ne se laisse traverser par ce ferment qu'avec une difficulté manifeste.

XXXVII

CROISSANCE RÉGÉNÉRATRICE DE FIBRES MUSCULAIRES STRIÉES APRÈS LÉSION TRAUMATIQUE ¹

Au cours de recherches comparatives, nous avons étudié l'action de la glycérine comme moyen de conservation des greffons de nerfs morts. Dans l'une des deux expériences que nous avons faites à ce sujet, nous avons observé, au bout de quinze jours, un fait assez curieux : au niveau de la suture supérieure, un certain nombre de fibres musculaires striées, venues des muscles du voisinage qui avaient été légèrement entamés lors de la section du nerf, s'introduisent dans le greffon et, prenant la direction longitudinale, le parcourent dans toute sa hauteur, c'est-à-dire sur un espace de 1 centimètre environ. Ces fibres, d'abord volumineuses, vont en s'amincissant et en se raréfiant à mesure qu'elles descendent dans le greffon ; elles possèdent des fibrilles striées qui, très abondantes dans les gros faisceaux, se réduisent à un petit nombre dans les faisceaux amincis. Les noyaux sont épars dans l'épaisseur du faisceau, comme on l'observe dans les faisceaux musculaires jeunes ou en voie de dégénérescence.

Dans le greffon, les fibres nerveuses n'avaient pas encore pénétré ; la glycérine est certainement très défavorable à la régénération nerveuse. Les fibres à myéline mortes avaient disparu et étaient remplacées par des files de corps granuleux ; des fibroblastes avaient pénétré dans le tissu et les gaines conjonctives étaient reviviscentes ;

1. Comptes rendus de la Société de Biologie, t. LXXXII, 27 décembre 1919. En collaboration avec L. Guyon.

en somme, l'aspect était celui d'un nerf en voie de dégénération wallérienne normale, sauf qu'il n'existait naturellement autour des files de corps granuleux aucune trace du syncytium névroglique qui persiste, ainsi qu'on le sait, dans les nerfs dégénérés vivants.

Comme nous n'avions jamais vu de fibres musculaires striées s'introduire dans les très nombreux greffons de nerfs conservés dans l'alcool qui ont servi pour nos expériences, nous nous sommes

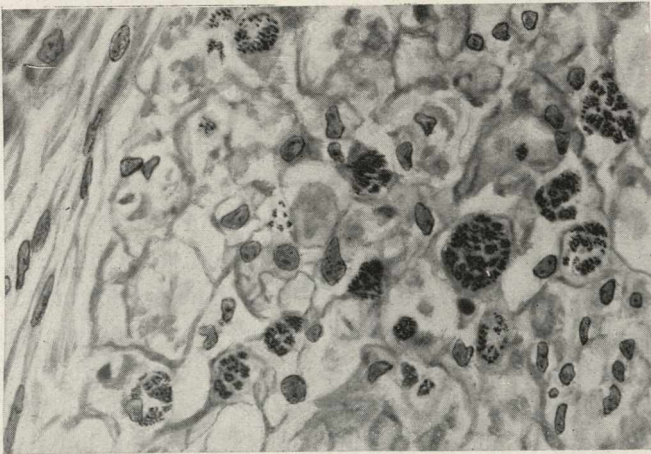


Fig. 449. — Coupe transversale d'un greffon de nerf de lapin conservé dans la glycérine, placé depuis 15 jours sur le trajet du sciatique d'un lapin. En haut et à gauche, portion de la gaine lamelleuse reviviscente. Dans l'épaisseur du fascicule on voit plusieurs fibres musculaires, de différents volumes.

demandé si la glycérine intervenait dans ce phénomène pour attirer les fibres musculaires ou pour favoriser leur croissance. Et d'autre part nous avons cherché si la propriété envahissante des fibres musculaires striées, ainsi mise en évidence, pouvait être utilisée en chirurgie.

Nous avons pratiqué, dans l'épaisseur des muscles postérieurs de la cuisse et des muscles lombaires, chez le lapin, des greffes de nerfs traités par l'alcool, la glycérine, le glycol et divers sucres que nous devons à l'extrême obligeance de MM. Moureu et Bourquelot. Ces expériences nous ont donné des résultats positifs en ce qui concerne la glycérine, le glycogène, le glucose, le lévulose et la mannite.

Par contre, les greffons imprégnés de glycol, de galactose, de maltose et de saccharose, n'ont pas attiré de fibres musculaires. Avec l'alcool, nous avons eu des résultats variables. Mais nous ne considérons pas nos expériences, trop peu nombreuses, comme suffisantes pour en tirer des conclusions, bien loin de là, et nous les indiquons simplement comme des tentatives destinées à être reprises lorsque les circonstances seront plus favorables.

Chez deux lapins, nous avons disposé l'expérience d'une façon différente ; nous avons greffé dans les oreilles des nerfs traités par l'alcool et par la glycérine, à l'extrémité desquels nous avons suturé un petit fragment de tissu musculaire vivant. Dans l'un des cas où l'examen a été pratiqué au bout de 24 jours, les fibres musculaires ont survécu et ont donné naissance à des prolongements, qui se sont engagés sur une étendue de 5 ou 6 millimètres dans les deux greffons nerveux traités par la glycérine. Les deux greffons traités par l'alcool n'ont pas attiré les fibres musculaires.

Dans l'autre cas, examiné six mois après, toute trace de greffe avait disparu.

Les expériences relatives à la valeur fonctionnelle de la régénération musculaire ainsi provoquée ont été exécutées chez le chien, avec l'obligeant concours du D^r W. Du Bouchet. Chez deux chiens les muscles sterno-hyoïdien et sterno-thyroïdien ont été sectionnés d'un côté et l'on a interposé entre les deux bouts plusieurs greffons de sciatique de chien, traités les uns par l'alcool, les autres par la glycérine.

Dans le premier cas, examiné au bout de 42 jours, les résultats ont été nuls ; les fibres musculaires se sont engagées dans les greffons en très petit nombre et sur une très faible étendue.

Dans le deuxième cas, examiné au bout de deux mois, la désintégration des fibres nerveuses est plus avancée et la greffe est remplacée en partie par un tissu fibreux à orientation longitudinale. Les fibrilles collagènes sont minces et les fibroblastes sont assez nombreux. Dans ce tissu qui ressemble un peu à celui d'un tendon, il existe, dans la pièce qui provient d'une greffe glycéinée, une assez grande quantité de fibres musculaires striées, qui se sont engagées sur une étendue de plusieurs millimètres ; dans la partie moyenne du pont cicatriciel, il n'y a pas de fibres striées, mais

quelques boyaux protoplasmiques multinucléés, qui sont évidemment des fibres musculaires en voie de croissance.

On observe donc, en ce qui concerne le muscle réparé à l'aide des greffes des nerfs glycérisés, une ébauche de restauration de l'élément fonctionnel, insuffisante toutefois pour aboutir à un résultat pratiquement utilisable.

Par contre, dans le muscle réparé à l'aide de greffes de nerfs alcoolisés, le pont cicatriciel présente un aspect exclusivement fibreux et il ne contient pas de fibres musculaires de régénération, sauf sur une très petite étendue à ses extrémités.

Ces expériences, plus intéressantes peut-être au point de vue théorique qu'au point de vue pratique, sont à reprendre sur une plus grande échelle. Dès maintenant, le fait que des fibres musculaires néoformées peuvent envahir des greffons nerveux est établi ; le rôle adjuvant de la glycérine et de divers hydrates de carbone est à vérifier et l'on ne saurait avancer aucune hypothèse sur le mode d'action de ces substances ; enfin l'efficacité du processus, qui vient d'être décrit, dans la réparation chirurgicale des lésions musculaires avec perte de substance, reste problématique : la régénération est peu vigoureuse et le muscle de nouvelle formation est très scléreux.

XXXVIII

CROISSANCE, MODELAGE ET MÉTAMORPHISME DE LA TRAME FIBRINEUSE DANS LES CAILLOTS CRUORIQUES ¹

Sauf dans les cas où l'extravasation du sang est un phénomène physiologique, la fibrine n'apparaît pas dans l'organisme à l'état normal. Mais sous l'influence de conditions pathologiques diverses, elle peut former instantanément la trame d'un tissu occasionnel. Je n'examinerai ici que ce qui se passe dans le caillot cruorique aseptique.

Le sang liquide n'est pas un tissu, comme on le dit généralement ; le caillot cruorique en est un, mais incomplet ; en effet, s'il possède une trame solide, ses cellules ne sont que des leucocytes ; or les

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXX, 3 mai 1920.

cellules migratrices sont les hôtes et non les éléments constitutifs des tissus véritables.

Par une évolution complexe, le caillot cruorique « s'organise » et se transforme en tissu conjonctif. Ce processus est considéré actuellement comme la substitution pure et simple d'un tissu vascularisé aux constituants du caillot, réseau fibrineux et hématies, qui seraient résorbés.

En réalité le caillot se complète, en tant que tissu, par l'acquisition de cellules fixes et de vaisseaux venus des tissus vivants qui l'environnent. Mais, si ses hématies sont détruites, par contre sa trame fibrineuse, loin de disparaître, croît, se modèle et se transforme en substance collagène¹. C'est donc d'elle que dérive, par métamorphisme, la trame conjonctive du tissu définitif. J'ai appelé « *métamorphisme* » le phénomène par lequel la fibrine se transforme progressivement en substance collagène²; le métamorphisme des substances intercellulaires est analogue à la *métaplasie* des cellules, mais distinct et non lié nécessairement à cette dernière.

Formé au repos, hors de l'organisme, le caillot cruorique possède un réticulum fibrineux délicat, fait de filaments isolés et renforcé de place en place par des étoiles d'où rayonnent des fibrilles plus grosses. La rétraction *in vitro* ne modifie pas sensiblement cet aspect. Au contraire, lorsqu'un caillot est maintenu au contact des tissus vivants, cette trame fibrineuse se modèle en un édifice compliqué, qui croît par intussusception. (Pl. II, p. 32).

Pour étudier ce phénomène, on peut recueillir du sang de chien dans de petites éprouvettes de collodion, larges de 6^{mm} à 7^{mm}, longues de 2^{cm} à 3^{cm}; après coagulation, une pièce est conservée pour comparaison, les autres sont introduites sans être fermées dans la cavité péritonéale d'animaux de même espèce. Dans ces conditions, aucun phénomène inflammatoire, ni aucune hémorragie surajoutée ne viennent compliquer le processus. Au bout de 8 jours les pièces sont généralement enkystées dans l'épiploon. Le tube est fermé par un bouchon fibreux très vasculaire, qui dépend

1. Dans les parties centrales des caillots, le réseau fibrineux se désintègre et se réduit en granulations qui sont phagocytées, d'où la formation de lacunes dans les blocs fibreux.

2. Cf. p. 30.

de la coque épiploïque étroitement serrée sur le corps étranger. Au contact du tissu fibreux, il s'est formé dans le caillot un système de travées et de feuillets de fibrine qui dissocient la masse des hématies plus ou moins altérées. Cet édifice, très puissant dans les couches superficielles du caillot, s'amointrit à mesure qu'il s'éloigne du tissu vivant et se continue avec le réseau fibreux, non encore modifié, des couches profondes ; en réalité, il est formé par la croissance de ce réseau. Dans la zone qui avoisine l'épiploon, la fibrine, entre les nombreux capillaires qui pénètrent dans le caillot, se tasse en petits amas très denses, dépourvus d'hématies. Ces amas se transforment directement en substance collagène.

L'édifice fibreux affecte les formes les plus capricieuses ; ses travées sont généralement parallèles à l'axe du tube, mais il existe aussi des feuillets épais, véritables aponévroses de fibrine, qui cloisonnent obliquement le caillot en territoires distincts ; ces territoires sont soumis à des régimes différents, en ce qui concerne la densité ou la forme du réseau fibreux, et l'avancement du processus de destruction des hématies.

En même temps que l'édifice fibreux se modèle et croît, il est pénétré par des fibroblastes. Mais le modelage et la croissance de la trame fibreuse commencent à se dessiner bien au delà du point atteint par ces cellules : c'est la disposition préalable de la trame qui détermine leur orientation et non l'inverse. Les premiers fibroblastes se nécrosent ; leurs noyaux deviennent pyknotiques et se fragmentent ; ces éléments sont donc attirés dans des points où la vie n'est pas encore possible pour eux.

Il n'en est pas moins vrai que toute l'évolution de la fibrine est due à des influences chimiques et physiques qui partent des tissus vivants.

Des dispositions comparables existent dans les hématomes expérimentaux ; mais, en plus, on observe, dans les couches externes du caillot, la formation d'un système de feuillets de fibrine parallèles à la surface. L'édifice périphérique ainsi constitué se continue directement avec un édifice de même architecture, mais formé de lamelles collagènes, qui appartient à la capsule fibreuse d'enkystement de l'hématome. Dans la zone de transition, au niveau de la ligne où s'arrêtent les hématies, les lamelles contiennent à la fois

de la fibrine et de la substance collagène, ce qui établit nettement la filiation entre l'architecture fibrineuse et l'architecture conjonctive. Mais si, dans les cas que j'ai actuellement en vue, la disposition architecturale n'est pas sensiblement modifiée au moment de la transformation, par contre, la texture des lamelles évolue toujours en même temps que la constitution chimique ; les feuillets de fibrine sont faits d'un feutrage de fibrilles assez rigides, entrecroisées dans tous les sens, tandis que les lamelles conjonctives contiennent des trousseaux onduleux de fibrilles collagènes qui offrent, à un fort grossissement, un aspect tout différent. (Pl. II et III, pp. 32 et 42).

Une pièce pathologique m'a permis d'observer l'ensemble de ces phénomènes évolutifs dans des conditions exceptionnellement favorables. Il s'agit d'un caillot formé dans une vessie et retiré à une période avancée de son organisation. Les hématies, lavées par l'urine, sont réduites à des stromas qui n'ont provoqué aucune réaction. L'architecture de la trame est semblable à celle qui vient d'être décrite, mais l'édifice est partiellement transformé en substance collagène, de sorte que les parties encore fibrineuses et celles qui sont déjà collagènes alternent irrégulièrement dans un dessin continu. Les feuillets fibrineux ont la même forme et remplissent le même rôle que les lamelles conjonctives ; on peut voir, par exemple, des parois vasculaires formées de fibrine dans leurs couches profondes et de collagène dans leurs couches superficielles, sans que la disposition architecturale subisse une interruption ou une modification au niveau de la zone de transition ; la transformation s'accuse seulement par la différence de couleur et de texture des lamelles fibrineuses et collagènes. (Pl. III, fig. 9 à 13, p. 42).

Dans tous ces cas, les dispositions architecturales s'achèvent au stade fibrineux, avant la transformation en collagène, et celle-ci s'effectue assez brusquement, sans aucune modification sensible dans l'édifice. Il n'en est pas toujours de même. Ainsi, dans les taches fibrineuses des cicatrices du lapin, qui résultent d'hémorragies capillaires et que j'ai décrites en 1916, il existe une série de stades intermédiaires entre la fibrine et le collagène ; de plus, le modelage du tissu cicatriciel en lamelles ne commence guère avant que la transformation en collagène soit achevée (Pl. I, p. 26).

CONCLUSIONS. — Pas plus que la substance conjonctive dont elle est un état instable, la fibrine n'est vivante en soi. Dans l'ambiance de l'organisme vivant, ces deux substances manifestent certaines propriétés morphogènes qui leur sont communes et qui sont considérées généralement, mais à tort, comme des propriétés « vitales ». (Cf. pp. 23, sqq.).

XXXIX

TOXICITÉ DE CERTAINS GREFFONS MORTS HÉTÉROGÈNES ¹

La substance conjonctive, fixée par l'alcool, l'éther, le formol, ou soumise à la dessiccation, ne perd pas les propriétés qui lui permettent de jouer son rôle dans la vie des tissus. Greffée après avoir subi ces traitements et débarrassée de ses cellules mortes, par les phagocytes et les lysines de son hôte, elle reste capable de se rattacher aux tissus vivants, d'attirer à elle des fibroblastes empruntés à ces tissus et de reprendre le cours de son évolution, en s'adaptant aux conditions nouvelles ².

Or, tandis que les protoplasmas contenus dans les greffons vivants supportent souvent mal l'homotransplantation et meurent fatalement au contact d'humeurs hétérogènes, les substances conjonctives des greffons morts ou vivants ne sont pas soumises à la même règle et peuvent être transplantées avec succès sur un animal d'espèce différente.

Mais il ne s'ensuit pas que l'hétérogénéité ne puisse en aucun cas exercer une influence fâcheuse sur le sort d'un greffon mort. L'expérience montre, au contraire, que, soit par la constitution propre de leur substance conjonctive, soit par la toxicité des cadavres cellulaires qui y sont inclus, soit pour toute autre cause, certains greffons morts hétérogènes provoquent l'apparition de phénomènes inflammatoires qui viennent se surajouter au processus de la reviviscence et qui amènent la destruction du tissu étranger.

Les greffons, vivants ou morts, peuvent disparaître par des mécanismes divers.

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXX, 21 juin 1920.

2. Cf. p. 442.

Les uns fondent progressivement lorsqu'ils sont placés dans des régions où l'ambiance leur est défavorable. Le tissu des greffons morts, après avoir été réhabité, décroît progressivement dans ces conditions, sans qu'il se produise aucun phénomène inflammatoire ¹.

Dans d'autres cas, le greffon, vivant ou mort, homogène ou hétérogène, devient le siège d'une inflammation chronique qui provoque sa destruction lente sans suppuration. Il s'agit évidemment d'infections atténuées qui rentrent dans la catégorie du « microbisme latent ».

Les accidents sur lesquels je désire attirer l'attention sont d'un autre ordre. Ils résultent non pas de fautes opératoires, mais de propriétés nocives que manifestent les tissus morts de certaines espèces animales, transplantés sur des hôtes hétérogènes.

Si, après les avoir fixés au formol ou à l'alcool, on emploie les tendons de la queue du rat blanc ou du rat d'égot comme fils de suture pour la réparation de plaies nerveuses chez le chien, ou bien si l'on greffe ces mêmes tendons dans l'oreille du lapin, on constate au bout de plusieurs semaines un phénomène singulier.

Au centre des fascicules tendineux, des territoires entiers se sont comportés comme dans une greffe morte homogène parfaitement reprise. Les faisceaux conjonctifs ont gardé leur disposition normale, et des fibroblastes allongés, à noyaux en bâtonnets, sont venus s'installer dans le tissu, en quantité sensiblement égale à celle des hôtes cellulaires primitifs du tendon. Mais, à la périphérie des fascicules, il existe une zone inflammatoire qui contient des cellules géantes très développées, munies de nombreux noyaux, au contact desquelles les faisceaux conjonctifs sont digérés. Tout autour de ces cellules, le tissu est infiltré sur une certaine étendue par des mononucléaires et des cellules plasmatiques qui se mêlent aux fibroblastes, en proportions décroissantes, jusqu'au point où l'influence inflammatoire cesse. Dans son ensemble, le processus a une allure envahissante ; il finit par détruire complètement le greffon.

Je me suis assuré par la répétition des expériences (environ

1. Cf. p. 500.

30 greffons) qu'il ne s'agissait pas là d'une infection accidentelle, et j'ai vainement tenté de modifier la toxicité par un traitement chimique préalable du greffon. Ni la teinture d'iode, ni le permanganate de potasse suivis de l'action de l'acide oxalique et du sulfite de potasse, après fixation au formol, n'ont donné de résultats.

Ces observations montrent que les phénomènes qui accompagnent la reprise des greffes mortes sont complexes. La substance conjonctive attire électivement les fibroblastes (qu'ils soient homogènes ou hétérogènes) sans exciter primitivement l'activité des phagocytes. Mais, malgré sa réhabilitation par les fibroblastes, elle peut être détruite secondairement au cours de la greffe hétéroplastique par suite de phénomènes de phagocytose déclanchés, dans certains cas, sous l'influence de facteurs spécifiques de nature encore indéterminée.

Quand je me suis occupé des plaies nerveuses, je me suis demandé si la résorption des substances grasses provenant des fibres nerveuses hétérogènes ne pourrait pas provoquer des accidents, et je ne me suis décidé à conseiller l'usage des greffons nerveux chez l'homme qu'après avoir constaté l'innocuité des nerfs du lapin et du veau chez le chien ¹. En fait, aucun accident de l'ordre de ceux que je viens de décrire n'a été signalé, que je sache, par les chirurgiens nombreux qui ont pratiqué ces greffes, en se servant de pièces empruntées au veau et quelquefois au lapin. De même, les greffes de tendons de veau ne paraissent avoir donné lieu à aucun phénomène inflammatoire. Tout récemment, j'ai eu l'occasion de revoir le blessé auquel M. Sencert a pratiqué, le 1^{er} août 1918, des greffes de tendons morts de chiens pour réparer des pertes de substance de 3 centimètres environ, portant sur six tendons fléchisseurs des doigts ; la guérison est restée parfaite et tous les mouvements individuels des doigts sont libres.

On peut donc supposer que les tissus morts du veau et du chien ne sont pas toxiques pour l'homme. Néanmoins, il sera bon d'étudier spécialement chaque catégorie de greffons à ce point de vue et de publier en détail les succès qui pourraient se produire.

1. Cf. p. 448.

XL

OSTÉOGENÈSE DANS LES GREFFES D'OS MORT ¹

La substance d'un greffon de cartilage mort provoque, comme je l'ai montré², la métaplasie du tissu conjonctif ordinaire en tissu de moelle osseuse, puis en os. La substance osseuse, dans les mêmes conditions, détermine également l'apparition de tissu osseux à son contact.

Pour étudier les greffes osseuses vivantes et mortes dans les conditions les plus simples, je me suis adressé à des fragments de palette d'omoplate de lapin, introduits sous la peau de l'oreille d'animaux de même espèce. Les pièces ont été prélevées, dans deux expériences, au bout de deux mois et, dans une expérience, au bout de quatre mois et demi. Dans chaque expérience cinq greffes avaient été faites sur chaque oreille.

En ce qui concerne les greffes vivantes, j'ai pu confirmer les résultats obtenus par A. Barth³ : un grand nombre de cellules osseuses meurent malgré toutes les précautions prises et malgré la minceur des lamelles greffées. Il ne subsiste que quelques cellules éparses ou groupées en plages peu étendues et irrégulièrement réparties. Tout le reste du greffon ne contient plus que des cellules mortes et, dans leur ensemble, les greffons introduits vivants ne se comportent pas autrement que ceux qui ont été traités par l'alcool.

A ce point de vue, il y a un contraste absolu entre la vitalité des cellules cartilagineuses, qui résistent même dans des conditions défavorables telles que la conservation dans la solution de Ringer, et la fragilité des cellules osseuses, qui supportent si mal une homo-transplantation immédiate.

Les greffons osseux, qu'ils aient été introduits morts ou vivants,

1. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CLXXI, 26 juillet 1920.

2. Cf. p. 510.

3. A. Barth. *Ueber histolog. Befunde nach Knochenimplantationen*, Langenbeck's Archiv f. Klin. Chirurgie, t. XLIV, 1893. *Zur Frage der Vitalität replantirter Knochenstücke*, Berl. klin. Wochschr., 1894.

sont le siège de phénomènes identiques et provoquent autour d'eux les mêmes réactions¹.

Il se produit dans ces greffons, comme on l'observe dans l'os normal, des érosions dans lesquelles s'installe un tissu médullaire qui peut être réduit à un stroma conjonctif, mais qui peut aussi se garnir de petites cellules arrondies. Souvent le processus va plus loin ; il se forme des ostéoblastes par métaplasie de cellules conjonctives et une pièce de tissu osseux vivant vient remplir l'érosion, en se soudant à la substance de l'os mort (fig. 150). Il peut aussi se faire des pièces semblables à l'intérieur des cavités médullaires revascularisées, lorsque le greffon comprend du tissu spongieux (fig. 151). Quels que soient les facteurs élémentaires mis en œuvre, il est certain que la métaplasie résulte d'une influence spécifique exercée sur les fibroblastes par la substance osseuse, alors même qu'elle



Fig. 150. — Greffe d'os tué (rondelle de palette de l'omoplate du lapin sous la peau de l'oreille d'un lapin) ; 168 jours ; 320 diamètres.

Les ostéoplastes de l'os mort ne se colorent plus, mais une érosion a été comblée par une pièce d'os vivant, apperçue par métaplasie, qui adhère intimement à l'os mort. Le processus est semblable à celui par lequel, dans l'os normal, les érosions physiologiques sont comblées par des pièces d'os nouveau.

est privée des cellules vivantes qui l'habitent normalement.

Mais les phénomènes consécutifs à l'introduction d'un greffon, mort ou vivant au sein d'un organisme vivant sont toujours complexes. Si la qualité spécifique du tissu greffé joue un rôle important, comme je l'ai montré, et si elle peut commander l'apparition

1. Récemment M. Regard a constaté, au cours d'une série d'expériences, que l'os vivant greffé provoque plus régulièrement et plus abondamment l'ostéogenèse que l'os mort. Si ce fait ne tient pas à quelque circonstance accessoire, liée à la technique employée, il prouve qu'il y a une différence quantitative, mais non qualitative, entre l'action ossifiante du greffon d'os vivant et celle du greffon d'os tué. La cause d'une telle différence devra être recherchée expérimentalement.

de métaplasies dans un sens déterminé, d'autres facteurs doivent aussi être pris en considération.

Par sa masse, le greffon amène nécessairement un changement dans l'ensemble des conditions ambiantes, au point où l'opération est faite. Il peut en résulter des métaplasies qui sont en rapport, non plus avec une action spécifique du tissu greffé, mais avec une perturbation apportée, dans l'équilibre statique de la région, par l'introduction d'une pièce nouvelle.

C'est ainsi, par exemple, qu'une pièce squelettique, dont la forme et les rapports sont déterminés et qui peut être indifféremment cartilagineuse, osseuse ou mixte, se forme par métaplasie dans l'oreille du lapin sous l'influence de greffons morts, quelle que soit la nature de leur tissu — cartilage ou fragments de tuniques artérielles (Cf. p. 457).

Il importe de ne pas se laisser induire en erreur par ce phénomène, que provoquent aussi, d'habitude, les greffons osseux, en plus de l'ostéogenèse par simple contact. Dans ce cas il apparaît une série de noyaux *osseux ou cartilagineux* appliqués, sans érosion préalable, contre la face du greffon tournée vers le cartilage de l'oreille. Ici, comme pour l'ostéogenèse au contact du cartilage mort, la distinction entre l'influence régionale, due à la masse du greffon, et l'action spécifique, en rapport avec la nature de son tissu, est facile à faire, en tenant compte de la topographie des foyers de métaplasie observés ; mais

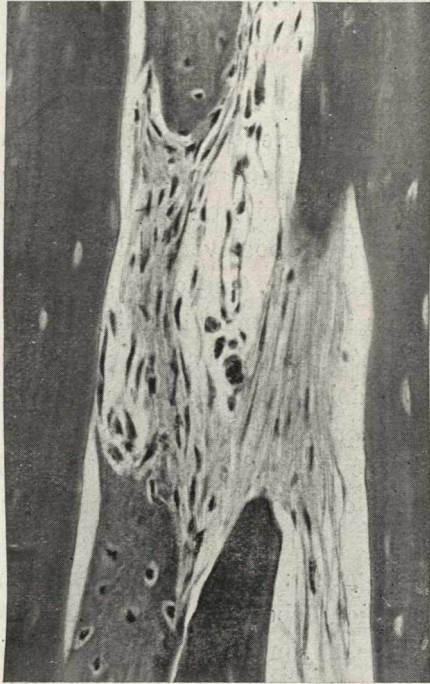


Fig. 151. — Greffe d'os tué (rondelle de palette de l'omoplate du lapin sous la peau de l'oreille d'un lapin) ; 56 jours ; 320 diamètres.

Les canaux de Havers ont été envahis par des vaisseaux et il s'est formé de la moelle fibreuse, dans laquelle ont apparu, par métaplasie, deux aiguilles d'os vivant.

il est manifeste que les deux influences peuvent se renforcer en se superposant, et c'est un fait qu'il est bon de noter.

Il résulte de là que, pour interpréter correctement les résultats observés à la suite de l'introduction d'un greffon osseux dans une région quelconque, il faudra tenir compte : 1^o des qualités propres du greffon, en tant que substance capable de provoquer à son contact la métaplasie du tissu conjonctif en os ; 2^o des changements que l'introduction du greffon peut amener dans l'équilibre des tissus de l'hôte, soit en apportant un facteur nouveau, comme je viens de le montrer, soit au contraire en favorisant, par la reconstitution anatomique d'une région bouleversée, la réapparition des conditions physiologiques normales. Quelle que soit exactement la nature de ces changements, ils peuvent se traduire par une ostéogenèse, qui vient s'ajouter à l'ostéogenèse due aux qualités spécifiques de la substance greffée.

Je dois faire remarquer, en terminant, que, si les caractères spécifiques du greffon semblent importer assez peu dans la production de l'os par changement dans les conditions d'équilibre de la région où la greffe est introduite, par contre, les caractères génériques de la *matière organisée* jouent un rôle capital dans ce phénomène : les lamelles de substances non organisées, telles que collodion, ébonite, verre, argent, etc., introduites dans l'oreille du lapin, sont parfaitement tolérées, mais elles ne déterminent jamais la formation de cette pièce squelettique surnuméraire qui s'observe habituellement à la suite de la greffe de tissus morts.

XLI

RÉSULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS OBSERVÉS AU COURS DE LA CICATRISATION DES NERFS CHEZ LE CHIEN ¹.

Les expériences dont nous apportons ici les résultats ont été faites spécialement en vue de comparer la valeur de la suture par affrontement à celle de la greffe nerveuse morte.

Chez 16 chiens, M. Nageotte a pratiqué, d'un côté, une greffe morte de un centimètre environ, et de l'autre une suture par affronte-

1. Mémoire de L. Guyon. Revue neurologique, 1921. — Cf. p. 421.

ment, après section des deux branches du sciatique ou du sciatique poplité interne seul, à la partie moyenne de la cuisse. Les sutures ont été faites de la façon la plus simple : deux fils placés sur les gaines ont généralement suffi pour obtenir une coaptation satisfaisante.

Les cicatrices ont été fixées au liquide J, de Laguesse, incluses à la paraffine et débitées en coupes transversales sériées ; nous avons compté et mesuré les fibres nerveuses, au-dessus et au-dessous de la région lésée, en des points où la topographie du nerf avait repris ses dispositions normales. Dans les observations qui suivent, nous désignons par les lettres Ns et Ni, les numérations pratiquées au-dessus et au-dessous de la cicatrice ¹.

Les muscles ont été pesés en deux groupes, l'un, innervé par le sciatique poplité externe, l'autre par le sciatique poplité interne ; le premier groupe, que nous désignerons par les lettres Ma, comprend les muscles long péronier, long extenseur des orteils, et jambier antérieur ; le second groupe, Mp, est formé par les muscles superficiels de la région postérieure, jumeaux et fléchisseur superficiel des orteils. Nous avons laissé de côté les muscles profonds, trop difficiles à désinsérer exactement.

A l'état normal, les branches du sciatique contiennent environ 8.100 fibres, dont 4.200 de 15, 12, 8 μ ² pour l'externe (S. p. e.), et 21.000 fibres, dont 12.000 de 15, 10 et 8 μ , pour l'interne (S. p. i.). Le rapport S. p. i. : S. p. e. = 2, 46.

Pour les muscles, des pesées effectuées sur 11 chiens normaux nous ont permis de constater que le rapport Mp : Ma, varie entre 1, 47 et 2, 21, le chiffre le plus souvent trouvé étant sensiblement 1,80. A l'aide de ces chiffres, on peut apprécier les modifications qui se sont produites dans les observations suivantes, rangées dans chaque série, par ordre de durée :

A. Section du sciatique poplité interne seul.

Obs. 1. — CX, 43 jours. — A gauche (*greffon de veau*) Ns = 23.200 fibres, dont 5.500 de 15, 14 et 12 μ . — Ni = 19.800 fibres, dont 3.000 de 5 et 4 μ . Ma = 12 gr. : Mp = 22 gr. 3. — Rapport : 1,85.

1. Les procédés de numération employés sont ceux qui ont été décrits p. 421.

2. Les chiffres en italique correspondent aux catégories les plus nombreuses.

A droite (*suture*). — **Ns** = 23.800 fibres, dont 2.500 de 14, 13 et 12 μ . — **Ni** = 20.100 fibres, dont 4.300 de 6, 5 et 4 μ . — **Ma** = 12 gr. 4 ; **Np** = 23 gr. — Rapport : 1,94.

Cicatrisation des plaies sans incidents. Diarrhée, gale, cachexie. — Pas de troubles trophiques.

Obs. 2. — I., 71 jours. — A gauche (*greffon de veau*). — **Ns** = 17.800 fibres dont 5.800 de 14 et 11 μ . — **Ni** = 25.000 fibres, dont 2.500 de 7 μ . — **Ma** = 23 gr. ; **Mp** = 31 gr. 5. — Rapport : 1,38.

A droite (*suture*). — **Ns** = 17.400 fibres, dont 8.000 de 13 et 9 μ . — **Ni** = 22.100 fibres, dont 1.600 de 7 μ . — **Ma** = 17 gr. 5 ; **Mp** = 20 gr. — Rapport : 1,14.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — Ulcérations graves des deux talons, plus grave à droite.

Obs. 3. — CXIII, 2 mois 12. — A gauche (*greffon de veau*). — **Ns** = 21.700 fibres, dont 10.000 de 15, 12 et 10 μ . — **Ni** = 19.800 fibres, dont 4.100 de 8 et 6 μ . — **Ma** = 13 gr. 4 ; **Mp** = 22 gr. — Rapport : 1,63.

A droite (*suture*). — **Ns** = 20.000 fibres, dont 10.200 de 15, 12 et 10 μ . — **Ni** = 34.500 fibres, dont 5.700 de 8 et 6 μ . — **Ma** = 13 gr. 2 ; **Mp** = 18 gr. 2. — Rapport : 1,35.

Légère suppuration des plaies, à droite et à gauche. — Aucun trouble trophique.

Obs. 4. — CXXIV, 4 mois. — A gauche (*greffon de chien*). — **Ns** = 23.700 fibres, dont 9.800 de 14, 12 et 10 μ . — **Ni** = 23.000 fibres, dont 4.000 de 9, 7 et 5 μ . — **Ma** = 26 gr. ; **Mp** = 15 gr. 3. — Rapport : 0,59.

A droite (*suture*). — **Ns** = 19.300 fibres, dont 11.500 de 14, 12 et 10 μ . — **Ni** = 22.600 fibres, dont 8.900 de 10, 7 et 5 μ . — **Ma** = 28 gr. 2 ; **Mp** = 22 gr. 8. — Rapport : 0,80.

Très légère suppuration à droite. — Troubles trophiques graves des deux talons ; ankylose.

Obs. 5. — CXII, 4 mois. — A gauche (*greffon de veau*). — **Ns** = 17.800 fibres, dont 5.100 de 15 et 10 μ . — **Ni** = 18.600 fibres, dont 400 de 8 et 5 μ . — **Ma** = 14 gr. ; **Mp** = 28 gr. 3. — Rapport : 2.

A droite (*suture*). — **Ns** = 15.600 fibres, dont 6.400 de 15, 12 et 10 μ . — **Ni** = 22.200 fibres, dont 2.500 de 10, 8 et 5 μ . — **Ma** = 15 gr. ; **Mp** = 32 gr. 20. — Rapport : 2,14.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — Aucune lésion à la patte droite ; à la patte gauche, petite ulcération en voie de guérison sous la pelote plantaire.

Obs. 6. — CIX, 4 mois. — A gauche (*greffon de veau*). — **Ns** = 17.000 fibres, dont 10.000 de 15, 12 et 10 μ . — **Ni** = 21.100 fibres, dont 8.100 de 9, 8 et 6 μ . **Ma** = 40 gr. 2 ; **Mp** = 64 gr. 2. — Rapport : 1,54.

A droite (*suture*). **Ns** = 18.100 fibres, dont 8.300 de 15, 13 et 10 μ . — **Ni** = 19.400 fibres, dont 3.200 de 8 et 6 μ . — **Ma** = 43 gr. 2 ; **Mp** = 61 gr. 1. — Rapport : 1,41.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — Au bout d'un mois, apparition d'une petite ulcération sous chaque talon, plus petite à gauche qu'à droite ; au bout de trois mois, cette ulcération est guérie à gauche et persiste à droite.

Obs. 7. — CXXI, 6 mois. — A gauche (*greffon de chien*). — **Ns** = 16.700 fibres, dont 8.300 de 14, 12 et 10 μ . — **Ni** = 26.700 fibres, dont 6.000 de 10, 8 et 6 μ . — **Ma** = 34 gr. 4 ; **Mp** = 56 gr. 2. — Rapport : 1,62.

A droite (*suture*). — **Ns** = 18.600 fibres, dont 10.500 de 14, 12 et 10 μ . — **Ni** = 26.400 fibres, dont 8.100 de 12, 10 et 8 μ . — **Ma** = 36 gr. 2 ; **Mp** = 63 gr. 4. — Rapport : 1,75.

Les plaies se désunissent au bout de 7 jours. Réunion secondaire. — Aucune lésion trophique aux pattes.

Obs. 8. — CXXIII, 6 mois. — A gauche (*greffon de chien*). — **Ns** = 23.800 fibres, dont 10.600 de 14, 12 et 10 μ . — **Ni** = 19.500 fibres, dont 5.100 de 12, 10 et 8 μ . — **Ma** = 46 gr. 2 ; **Mp** = 97 gr. 1. — Rapport : 2,10.

A droite (*suture*). — **Ns** = 18.300 fibres, dont 8.600 de 14, 12 et 10 μ . — **Ni** = 19.500 fibres, dont 4.900 de 10 et 8 μ . — **Ma** = 45 gr. 7 ; **Mp** = 95 gr. Rapport : 2,07.

Petit épanchement de sérosité, du côté droit, au bout de trois jours. — Aucune lésion trophique aux pattes.

Obs. 9. — LIII, 7 mois. — A gauche (*suture*). — **Ns** = 24.000 fibres, dont 11.100 de 11, 8 et 6 μ . — **Ni** = 37.600 fibres, dont 14.000 de 8, 6 et 5 μ . — **Ma** = 21 gr. 8 ; **Mp** = 34 gr. 6. — Rapport : 1,58.

A droite (*greffon de veau*). — **Ns** = 23.600 fibres, dont 13.200 de 16, 11, 8 et 6 μ . — **Ni** = 39.600 fibres, dont 16.400 de 11, 8 et 6 μ . — **Ma** = 22 gr. 3 ; **Mp** = 39 gr. — Rapport : 1,74.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — Légère escarre à gauche, guérie au moment de l'autopsie sans laisser de traces.

Obs. 10. — XLVII (jeune au moment de l'opération), 7 mois 1/2. — A gauche (*greffon de veau*). — **Ns** = 18.600 fibres, dont 10.700 de 11 et 9 μ . **Ni** = 53.200 fibres, dont 10.300 de 9 et 7 μ . — **Ma** = 42 gr. 5 ; **Mp** = 71 gr. — Rapport : 1,57.

A droite (*suture*). — **Ns** = 30.600 fibres, dont 9.900 de 11 et 8 μ . — **Ni** = 46.700 fibres, dont 9.200 de 11 et 7 μ . — **Ma** = 43 gr. 6 ; **Mp** = 80 gr. 2. Rapport : 1,84.

La plaie gauche se rouvre à deux reprises. Ulcérations aux deux talons plus grave et plus tenace à gauche ; guéries à l'autopsie. L'animal présente une petite ulcération au milieu de la pelote palmaire de chaque patte. La suture inférieure de la greffe morte a lâché.

Obs. 11. — XLIX, 10 mois 1/2. — A gauche (*greffon de veau*). — **Ns** = 22.800 fibres, dont 9.100 de 14 et 11 μ . — **Ni** = 32.000 fibres, dont 9.900 de 14, 11 et 8 μ . — **Ma** = 23 gr. 3 ; **Mp** = 51 gr. 6. — Rapport : 2,21.

A droite (*suture*). — **Ns** = 22.800 fibres, dont 7.700 de 14 et 11 μ . —

Ni = 36.800 fibres, dont 8.600 de 14 et 8 μ . — Ma = 23 gr. 5 ; Mp = 48 gr. 2.
— Rapport: 2,05.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — L'animal est d'abord extrêmement malade (toux, gale). — Commence, à la fin du deuxième mois, une escarre du talon droit qui détermine, au bout du troisième mois, une atrophie musculaire considérable. Par la suite, cette escarre guérit, de même que l'atrophie, et il ne reste, au moment de l'autopsie qu'une légère augmentation de volume du talon. La patte gauche est restée intacte.

Obs. 12. — XLVIII (jeune au moment de l'opération), 1 an. — A gauche (*greffon de veau*). — Ns = 18.700 fibres, dont 12.800 de 14, 11 et 8 μ . — Ni = 30.000 fibres, dont 12.200 de 14, 11 et 8 μ . — Ma = 21 gr. 7 ; Mp = 37 gr. 7. Rapport : 1,73.

A droite (*suture*). — Ns = 19.200 fibres, dont 13.400 de 14, 11 et 8 μ . — Ni = 23.000 fibres, dont 9.300 de 14, 11 et 8 μ . — Ma = 22 gr. 6 ; Mp = 85 gr. — Rapport: 1,54.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — Les deux talons commencent à s'ulcérer au bout d'un mois ; au troisième mois, le talon gauche est guéri ; la lésion de droite persiste jusqu'au milieu du cinquième mois. A l'autopsie, le talon gauche est un peu grossi et déformé.

B. Section simultanée des deux branches du sciatique.

Obs. 13. — XXIX, 4 mois 12. — A droite (*greffon de veau*). — Ns, S. p. e. = 7.800 fibres, dont 3.000 de 14, 12 et 10 μ . — S. p. i. = 18.500 fibres, dont 11.300 de 14, 12 et 10 μ . — Ni, S. p. e. = 7.500 fibres, dont 1.700 de 8 et 6 μ ; S. p. i. = 16.800 fibres, dont 9.500 de 9 et 6 μ . — Ma = 5 gr. 4 ; Np = 23 gr. — Rapport : 4,26.

A gauche (*suture*). — Ns, S. p. e. = 9.400 fibres, dont 4.600 de 14, 12 et 10 μ ; S. p. i. = 24.900 fibres, dont 14.000 de 14, 12 et 10 μ ; — Ni, S. p. e. = 7.500 fibres, dont 1.700 de 7 et 6 μ ; S. p. i. = 25.300 fibres, dont 9.800 de 7 et 6 μ . — Ma = 6 gr. 7 ; Mp = 15 gr. 5. — Rapport: 2,3.

Commence à se mordre les orteils, au bout de 5 jours, plus à droite qu'à gauche : au bout de 3 semaines, il se développe une ulcération du talon gauche.

A l'autopsie, l'articulation du talon droit est libre et normale ; les griffes sont tombées ; les orteils ont conservé leurs phalanges, mais sont réunis latéralement, pour former une palette élargie, épaisse, portant des érosions légères à son bord.

A gauche, le talon est épaissi, avec une légère ulcération plantaire, à 2 cent. en avant du talon ; les mouvements de l'articulation sont limités à 130° — Orteils conservés, avec les griffes usées transversalement au ras de la peau.

Obs. 14. — CXVI, 6 mois. — A gauche (*greffon de chien*). — Ns, S. p. e. = 6.000 fibres, dont 2.800 de 15, 12 et 10 μ ; S. p. i. = 14.500 fibres, dont 10.200 de 15, 12 et 10 μ . — Ni, S. p. e. = 5.300 fibres, dont 2.800 de 10, 8 et

6 μ ; S. p. i. = 13.600 fibres, dont 7.000 de 10, 8 et 6 μ ; Ma = 25 gr. 3; Mp = 40 gr. 8. — Rapport : 1,61.

A droite (*suture*). — Ns, S. p. e. = 7.100 fibres, dont 3.200 de 15, 12 et 10 μ ; S. p. i. = 16.000 fibres, dont 5.000 de 14, 12 et 10 μ . — Ni, S. p. e. = 6.000 fibres, dont 2.500 de 10, 8 et 6 μ ; S. p. i. = 12.700 fibres, dont 7.000 de 16, 8 et 6 μ . — Ma = 29 gr. 8; Mp = 54 gr. — Rapport : 1,81.

Cicatrisation des plaies sans incidents. — Patte droite intacte. Se dévore la patte gauche; ulcération du moignon; pied épaissi; tendance à l'hyperextension du cou-de-pied. Bouts supérieurs des nerfs altérés.

Obs. 15. — XXXIV, 7 mois. — A gauche (*suture*). — Ns, S. p. e. = 4.400 fibres, dont 3.100 de 11 et 8 μ ; S. p. i. = 9.500 fibres, dont 6.800 de 11 et 8 μ . — Ni, S. p. e. = 5.700 fibres, dont 2.900 de 7 et 5 μ ; S. p. i. = 12.500 fibres, dont 6.300 de 7 et 5 μ . — Ma = 8 gr.; Mp = 32 gr. 3. — Rapport : 3,84.

A droite (*greffon de veau*). — Ns, S. p. e. = 4.200 fibres, dont 3.200 de 11 et 8 μ ; S. p. i. = 8.500 fibres, dont 6.600 de 11 et 8 μ . — Ni, S. p. e. = 6.000 fibres, dont 2.500 de 9 et 6 μ ; S. p. i. = 15.000 fibres, dont 6.100 de 9 et 6 μ . — Ma = 16 gr.; Mp = 46 gr. Rapport : 2,88.

Les deux sciatiques sont très altérés dans leur bout supérieur. — Malade et cachectique au moment où il est sacrifié. — Patte droite intacte. — Talon gauche enflé et ulcéré. Au 5^e mois, avait commencé une escarre sous chaque talon; le droit a guéri; le gauche a continué de s'ulcérer.

Obs. 16. — XXVI, 13 mois. — A gauche (*suture*). — Ns, S. p. e. = 5.000 fibres, dont 2.400 de 14, 12 et 10 μ ; S. p. i. = 13.400 fibres, dont 7.300 de 14, 12 et 10 μ . — Ni, S. p. e. = 5.500 fibres, dont 2.700 de 11 et 8 μ ; S. p. i. = 16.380 fibres, dont 8.200 de 11 et 8 μ . — Ma = 15 gr. 6; Mp = 47 gr. 6. — Rapport : 3.

A droite (*greffon de veau*). — Ns, S. p. e. = 5.600 fibres, dont 1.500 de 15, 12 et 10 μ ; S. p. i. = 15.000 fibres, dont 5.500 de 15, 12 et 10 μ . — Ni, S. p. e. = 6.500 fibres, dont 2.700 de 14 et 11 μ ; S. p. i. = 17.800 fibres, dont 5.500 de 14, 11 μ . — Ma = 15 gr.; Mp = 51 gr. Rapport 3,39.

La plaie droite est désunie au bout de 6 jours. Un mois après l'opération, les plaies sont cicatrisées; il existe des ulcérations sur le dos des orteils. Au bout de neuf mois, la patte droite est complètement revenue à l'état normal; à gauche, il persiste une déformation des orteils sans ulcérations.

Nous examinerons successivement les particularités anatomiques présentées par le nerf au-dessus et au-dessous de la cicatrice, puis l'état des muscles et les rapports qui existent entre la régénération nerveuse et la restauration musculaire. Enfin, nous terminerons par des considérations relatives aux facteurs mis en œuvre au cours du processus de la réparation des nerfs, ce qui nous amènera à comparer entre elles les deux méthodes opératoires employées : la suture par affrontement et la greffe morte.

État du nerf au-dessus de la cicatrice. — On sait qu'à la suite de la section d'un nerf, il se produit des dégénération rétrogrades qui remontent plus ou moins haut. Nous avons constaté que deux cas peuvent se produire, suivant que la dégénération est suivie, ou non, de régénération.

La plupart des fibres se régénèrent par un faisceau de fibres plus fines, à partir du point où la dégénération s'est arrêtée et il en résulte

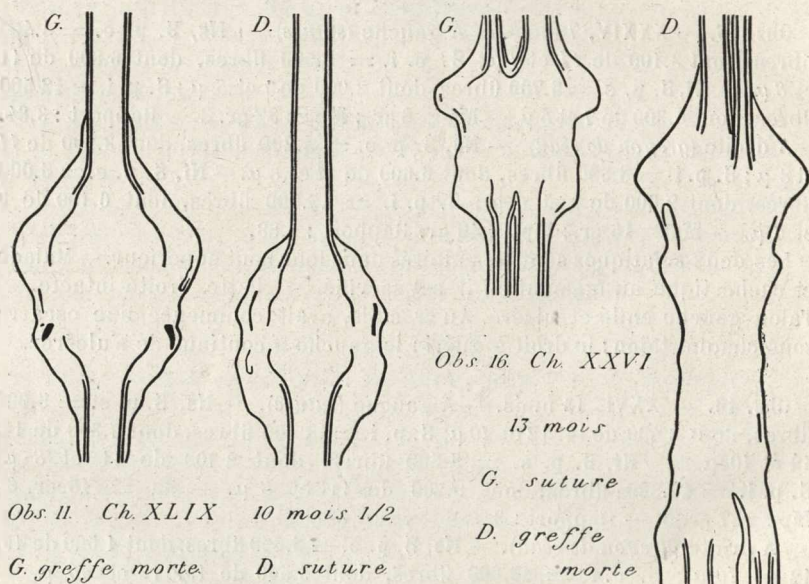


Fig. 152. — Deux exemples des reconstructions graphiques qui ont été exécutées pour permettre la numération des fibres. La méthode employée est indiquée à la page 424. Les dimensions transversales sont proportionnelles aux surfaces de coupe.

Les débris des fils de suture ont été figurés à la place qu'ils occupent dans les coupes.

une *multiplication* de fibres de petit calibre, au-dessus de la cicatrice.

Mais nous avons observé, en outre, que certaines fibres ne se régénèrent pas ; leurs gaines restent vides. Nous estimons, sans toutefois avoir pratiqué l'examen de la moelle épinière, que ces fibres appartenaient à des neurones qui ont succombé au traumatisme. Elles sont plus ou moins nombreuses suivant les expériences ; tantôt elles sont éparses, tantôt, au contraire, elles sont disposées en plages plus ou moins étendues, irrégulièrement distribuées. Naturellement,

ce processus, à l'inverse du précédent, amène une *diminution* du nombre des fibres dans le bout supérieur du nerf : l'état du nerf, tel que nous l'avons apprécié par les numérations ci-dessus, résulte donc de la superposition d'un phénomène de destruction totale et d'un phénomène de multiplication des fibres nerveuses restantes.

Une première indication sur l'importance relative de ces deux phénomènes peut être donnée par le nombre total des fibres trouvées dans le bout supérieur, un nombre très inférieur à la normale indiquant à la fois une destruction considérable et une insuffisante compensation par la multiplication des fibres restantes (Ch. CXII, S. p. i. dr, par ex.). La constatation de gaines vides dans le bout supérieur, témoignage de la destruction définitive de certaines fibres, la diminution du nombre des grosses fibres et l'abaissement des diamètres trouvés, en relation avec les altérations rétrogrades réparées (Ch. LIII, S. p. i. gauche ; Ch. XLVII) permettent d'apprécier plus exactement la part des deux phénomènes.

La disparition des fibres dans le bout supérieur nous semble être plus fréquente et plus marquée dans les cas de section des deux branches du sciatique, que dans ceux où le sciatique poplité interne seul a été intéressé. Si le fait se confirmait, on pourrait en conclure que la perturbation qui est apportée dans le fonctionnement de la moelle par la section d'un nerf, et qui est d'autant plus grande que les fibres atteintes sont plus nombreuses, constitue une condition défavorable en ce qui concerne la résistance des neurones à la mutilation qu'ils ont subie. Le chien XXXIV est bien caractéristique à ce point de vue. Il présente des plages de dégénération qui affectent les six dixièmes de la surface de coupe du sciatique poplité externe droit et les quatre dixièmes de celle du sciatique poplité interne ; les nombres des fibres sont diminués en proportion ; le diamètre des plus grosses fibres n'est plus que de 11 μ . A gauche, la dégénération atteint les deux tiers de la surface de coupe du sciatique poplité externe et la moitié de celle de l'interne ; il n'y a plus que la moitié et les quatre dixièmes des fibres habituelles, et le diamètre des plus grosses des fibres restantes s'abaisse à 11 μ comme du côté droit.

La multiplication des fibres, qui tend à masquer la disparition de certaines autres, est très variable. Les différences que nous obser-

vons tiennent à ce que les altérations des fibres anciennes, qui provoquent la formation de faisceaux de fibres nouvelles, remontent plus ou moins haut dans le bout supérieur, à partir de la section. Nos numérations n'ont jamais été pratiquées à moins d'un centimètre au-dessus du point où l'architecture normale du nerf commence à se détruire ; le plus souvent, la distance était de 15 à 20 millimètres. Dans ces conditions, nous observons des animaux, tels que le chien CXIII (durée : 2 mois 1/2), chez qui l'on ne relève aucune altération des bouts supérieurs des nerfs : les fibres sont en quantité normale et surtout les grosses fibres sont conservées. Chez d'autres (Ch. CXXIII, CXXIV), l'augmentation du nombre total des fibres, avec la conservation suffisante des grosses fibres, indique une multiplication. Enfin le chien XLVII présente, dans le bout supérieur du sciatique poplité interne simplement suturé, un foisonnement des fibres qui en porte le nombre à 30.000 et qui masque, à première vue, la disparition des fibres de fort calibre.

Au niveau de la cicatrice elle-même, nous n'avons pas pratiqué de numérations ; il est évident, d'après l'examen des coupes, que le nombre des fibres est augmenté dans la proportion où le névrome est élargi par rapport au reste du nerf.

En cas de suture par affrontement, le *calibre des fibres* dans la cicatrice est sensiblement le même que dans le bout inférieur.

En cas de greffe morte, pendant la traversée du greffon, les diamètres sont un peu supérieurs à ceux que l'on observe dans les sutures simples ; ils subissent un léger fléchissement au niveau du point de passage entre le greffon et le bout inférieur du nerf, puis reprennent, une fois dans le bout inférieur, les dimensions qu'ils avaient dans le greffon.

On observe assez souvent, dans les cicatrices de suture simple, un *œdème* d'un développement variable qui remonte généralement dans la zone métamorphique, où les fibres altérées se multiplient à l'intérieur d'une gaine lamelleuse dissociée ; au-dessous de la cicatrice, il s'étend jusque dans le bout inférieur du nerf. En cas de greffe morte, cet œdème n'existe jamais dans la traversée du greffon, mais seulement au-dessus et au-dessous. Sur une coupe, les fibres nerveuses et les fibrilles collagènes de l'endonèvre, un peu plus abondantes que dans un nerf sain, sont écartées les unes des autres,

sans qu'il y ait trace d'exsudat. Chez deux chiens seulement, CXI, 43 jours (que nous n'avons pas étudié en détail, au cours de ce travail) et CXXI, 6 mois, nous avons pu observer un exsudat analogue à celui que nous avons signalé dans les écrasements de nerfs, chez les lapins¹; mais nous pensons qu'il s'agit là d'un phénomène surajouté; ces deux chiens étaient morts accidentellement, par pendaison, et cet exsudat s'accompagnait, dans les cicatrices, de congestion intense et de suffusions sanguines.

État du nerf au-dessous de la cicatrice. — D'une façon générale malgré une restitution souvent parfaite des fonctions musculaires, *il existe toujours un amoindrissement notable de l'élément nerveux, par rapport à l'état antérieur.* Le nombre des fibres est le plus souvent augmenté, surtout à partir du quatrième mois, mais leur calibre, qui est d'ailleurs très variable selon les cas, reste toujours inférieur à celui d'un nerf sain. Dans trois cas seulement, de 10 mois et plus, nous avons noté des fibres atteignant 14 μ , mais elles étaient en nombre beaucoup moins considérable qu'à l'état normal, et surtout la myéline possédait une épaisseur bien moindre (la moitié seulement).

La *neurotisation* est rapide, même dans les cas de greffe, puisque dans l'observation I, au bout de 43 jours, les fibres atteignent déjà des chiffres très voisins des nombres normaux, mais elles sont naturellement encore très grêles. Après le quatrième mois, le *nombre* augmente en général, et peut atteindre 30.000, même dans les cas où le sciatique poplité interne seul est intéressé. Le *calibre* augmente également et sa progression se poursuit longtemps : 10 μ à partir du quatrième mois, 12 μ au sixième mois, 14 μ à partir du dixième mois (avec de grandes variations individuelles).

Nous n'avons pu mettre en évidence aucun phénomène de réduction du nombre des fibres fines, aux phases avancées de la cicatrisation; rien, dans nos expériences, ne nous permet donc de supposer qu'il se produise une destruction des fibres non fonctionnelles qui auraient pu se trouver dans le trajet du nerf, au-dessous de la cicatrice.

1. L. GUYON. *Note sur les névromes par écrasement et sur l'atrophie simple des nerfs*, p. 438.

Nous n'avons pas remarqué que l'âge et l'état de santé des animaux mis en expérience aient une influence prépondérante sur la régénération nerveuse et la restauration musculaire.

Deux de nos chiens sont notés comme étant des animaux *jeunes* : Ch. XLVII et Ch. XLVIII. Le premier s'est signalé par une neurotisation exceptionnellement riche ; mais la restauration musculaire n'est bonne que d'un côté : 1,84 ; de l'autre, elle est très médiocre : 1,63. Le deuxième a donné des régénérations nerveuses normales et n'a pas présenté, par contre, de restaurations musculaires satisfaisantes ; les rapports Mp : Ma qui les mesurent sont insuffisants, pour le temps pendant lequel on a conservé l'animal : 1,66, et 1,54.

D'une façon générale, nos animaux se portaient bien. Cependant, *le chien CX a dû être sacrifié au quarante-troisième jour, cachectisé par la diarrhée, dans un état de maigreur effroyable* ; il n'en avait pas moins fourni une neurotisation très rapide et très vigoureuse des bouts périphériques de ses nerfs. *Le chien XLIX, peu après son opération, a été pendant un mois dans un état de santé des plus précaires (toux, gale)*. Cependant, il a donné une bonne régénération nerveuse, et des restaurations musculaires parfaites ; les rapports Mp : Ma étaient 2,18 et 2,03, c'est-à-dire un peu supérieurs aux rapports le plus fréquemment trouvés chez des chiens normaux ¹.

Il était également intéressant de rechercher si *l'infection des plaies* avait eu une influence sur la réparation. Les plaies cutanées de la majorité de nos chiens se sont refermées par première intention, nous donnant ainsi la certitude qu'il n'y avait pas de suppuration profonde. Chez quelques autres, les plaies se sont désunies au bout de quelques jours (3, 6 ou 7 jours). Quoique la suppuration ait toujours paru rester superficielle et qu'à l'examen histologique des cicatrices, nous n'ayons jamais relevé de traces de réactions inflammatoires, nous nous sommes demandé si, pour les résultats éloignés de l'opération, ces chiens se comportaient autrement que ceux chez lesquels la cicatrisation des plaies s'était effectuée sans incidents. Nous ne pensons pas que les chiens CXIII, CXXI aient donné des

1. Le fait que la cachexie et l'amaigrissement extrême n'ont pas d'influence marquée sur la régénération des nerfs, doit être rapproché de la résistance bien connue du système nerveux chez les animaux en état d'inanition ; on sait qu'en pareil cas le cerveau ne perd rien de son poids.

résultats inférieurs à ceux que l'on en pouvait attendre ; il n'y a pas de différences bien sensibles, chez le chien CXXIII, entre le côté droit, qui présente au troisième jour un petit épanchement de sérosité, et le côté gauche qui se cicatrise normalement. Chez le chien XXVI, le côté droit, malgré la désunion de la plaie au bout de six jours, est meilleur que le côté gauche qui se cicatrise par première intention. Par contre, chez le chien XLVII, l'infection est plus tenace et la plaie gauche se désunit à deux reprises ; peut-être faut-il établir une relation entre ces désunions répétées et la complication exceptionnelle, qui est survenue chez cet animal, de ce côté, où la suture inférieure de la greffe morte a cédé.

Parmi tous nos animaux, ce même chien XLVII attire l'attention par la multiplication considérable de ses fibres. Chez lui, non seulement les tractus cicatriciels, mais encore les bouts périphériques et même le bout supérieur du sciatique poplité interne droit, sont littéralement bourrés de fibres. Le bout supérieur, 26 millimètres au-dessus d'une suture simple, contient plus de 30.000 fibres ; du côté de la greffe morte, les altérations rétrogrades ont remonté moins haut : à 20 millimètres de la suture supérieure, on ne trouve que 18.000 fibres. Les bouts périphériques droit et gauche contiennent respectivement 46.700 fibres et 53.200. Nous avons eu l'occasion de rencontrer, à plusieurs reprises, des faits de ce genre, sans pouvoir les expliquer autrement que par une prédisposition individuelle à la prolifération des fibres nerveuses et des gaines névrogliales¹.

Nous mentionnerons à part le chien CXXIV (Obs. 4), sacrifié au bout de quatre mois, chez lequel l'évolution de la greffe nerveuse morte a été tout à fait irrégulière : les gaines lamelleuses n'ont pas été remaniées, de telle sorte que le greffon a conservé la forme d'un nerf normal. Sur toutes les greffes mortes qui ont été pratiquées, en grand nombre, au cours des recherches faites dans le laboratoire, c'est la seule fois que le fait s'est produit ; dans tous les autres cas, il s'est effectué un remaniement des gaines qui a entraîné l'effacement complet des fascicules du greffon et la transformation de ce dernier en un tractus de tissu nerveux, où l'agencement normal du nerf a

1. J. NAGEOTTE et L. GUYON. *Aplitudes néoplasiques de la névroglie greffée et non réinnervée ; conséquences au point de vue chirurgical* (p. 396). On trouvera à la page 417 une observation semblable, faite sur un lapin.

disparu. En un mot, cette greffe morte du chien CXXIV s'est comportée, à ce point de vue, comme une greffe vivante, chez laquelle, ainsi qu'on le sait, l'architecture du nerf reste intacte.

Ce n'est pas la seule anomalie de ce cas ; bien que la réparation nerveuse, comme nombre et comme calibre des fibres, soit bonne et même meilleure que chez d'autres chiens sacrifiés au bout du même temps, la restauration musculaire est particulièrement mauvaise, puisque le rapport Mp : Ma est tombé à 0,59 du côté de la greffe, et à 0,80 du côté de la suture. Nous verrons plus loin que la restauration musculaire n'est pas toujours en rapport exact avec la régénération nerveuse. Peut-être faut-il faire, d'une façon générale, une part à l'influence de *prédispositions individuelles*. Mais en ce qui concerne le chien CXXIV, il est évident qu'un autre facteur est entré en jeu ; en effet, ce chien a présenté des troubles trophiques graves, aux deux talons, avec ankylose des cous-de-pied.

Troubles trophiques. — Les ulcérations trophiques ne sont pas rares ; nous les avons signalées dans nos observations. Elles ne sont pas en rapport avec des troubles appréciables du processus anatomique de la régénération nerveuse, mais bien plutôt avec les modifications de la marche qui suivent immédiatement l'opération. Chez certains chiens, la marche est à peine troublée ; ceux-là n'ont jamais d'ulcérations. Chez d'autres, au contraire, les talons s'abaissent et touchent le sol ; dans ces conditions, l'ulcération talonnière se produit nécessairement. Les chiens chez lesquels les deux branches du sciatique sont coupées marchent fréquemment sur le dos des orteils, qui ne tardent pas à s'ulcérer. Il faut encore faire intervenir des facteurs traumatiques accidentels et l'autophagie, qui est fréquente, mais non constante, après la section des deux branches du sciatique.

Quoi qu'il en soit, les ulcérations trophiques, lorsqu'elles atteignent un certain développement, sont par elles-mêmes la cause d'une perturbation considérable dans la récupération du poids des muscles, sans agir d'une façon bien évidente sur la réparation nerveuse. C'est là une question encore très obscure, qui est étudiée actuellement par le D^r Tournay, et que je me bornerai à signaler.

Chez le chien CXXIV, cette *action en retour des ulcérations graves*

est manifeste ; elle s'est produite des deux côtés. Dans l'observation 2 (Ch. L) ¹, elle s'est produite également et *d'une façon très précoce* (71 jours), mais seulement à droite, c'est-à-dire *du côté où l'escarre était la plus grave* ; il faut ajouter que *l'atrophie s'est étendue, par voie réflexe, aux muscles innervés par le sciatique poplité externe qui avait été respecté*. Dans d'autres cas (Ch. XLVIII, CIX) le retentissement d'escarres cicatrisées, mais ayant laissé un épaissement osseux du talon, a été beaucoup moins marqué. Peut-être l'atrophie était-elle réparée, au moment de l'autopsie, chez ces animaux dont les ulcérations étaient guéries. Le fait s'est passé pour le chien XLIX qui, au bout de 2 mois, présente une escarre du talon droit ; cette ulcération du talon, avec épaissement, a pour conséquence, au troisième mois, une atrophie considérable des muscles, appréciée par le palper. Mais l'atrophie paraît s'être réparée dans les mois suivants, et à l'autopsie, elle n'est plus que de 7 p. 100, accompagnée d'une très légère augmentation de volume du talon droit.

Poids des muscles. — En faisant abstraction des cas où les troubles trophiques ulcéreux ont exercé une influence évidente sur la restauration musculaire, on peut voir, par nos observations, qu'il existe généralement un parallélisme entre cette restauration et la régénération du nerf ; mais ce parallélisme n'est pas rigoureux, et il est évident que les relations entre ces deux ordres de faits ne sont pas simples.

A partir du 4^e mois, sauf chez le chien CXXIV, la marche de nos animaux était redevenue satisfaisante ; chez ceux qui étaient opérés depuis 6 mois, il ne restait plus aucune défectuosité apparente de la motilité ; les animaux avaient repris leur agilité coutumière. Néanmoins, les pesées nous ont montré quelques différences dans le degré de restauration anatomique des groupes musculaires.

Chez les animaux qui ont subi la section du sciatique poplité in-

1. L'observation de ce chien a déjà été publiée : (J. NAGEOTTE. *Sur une atrophie musculaire réflexe précoce, après suture des nerfs par affrontement et sur les inconvénients de la greffe nerveuse vivante autoplastique* (Comptes rendus de la Société de Biologie, 1918). Cette note a été retranchée parce que l'interprétation que j'avais adoptée a été infirmée par les observations ultérieures. J'avais attribué à un réflexe partant de la cicatrice nerveuse l'atrophie considérable des muscles postérieurs de la jambe du côté de la suture. En réalité, les phénomènes sont plus compliqués ; ils ne sont d'ailleurs pas encore élucidés. J. N.

terne seul, le rapport $M_p : M_a$ indique d'une façon précise cette restauration.

Ce rapport tend à se rapprocher de la normale (sauf chez le chien CXXIV), à partir du 4^e mois. Mais chez trois chiens, sur neuf observations où il ne semble pas s'être produit de perturbations notables du fait des troubles trophiques, le rapport atteint et dépasse 2, c'est-à-dire un chiffre qui, sans être exceptionnel à l'état normal, est nettement supérieur à la moyenne ; un de ces animaux n'était opéré que depuis quatre mois seulement (Ch. CXII). On peut même se demander si, dans ces cas, il ne s'est pas produit une hypertrophie réactionnelle, comme on en a signalé quelques observations chez l'homme et comme nous en avons observé un cas bien net chez le lapin.

Nous ferons remarquer que si, chez ces trois chiens, la restauration musculaire est à peu près pareille, la régénération nerveuse, par contre, est en rapport avec l'âge de la cicatrice, et diffère beaucoup d'un cas à l'autre. C'est ainsi que le chien CXII (opéré depuis 4 mois), n'a que 200 fibres de 10 μ ; le chien CXXIII (6 mois) en a 1.200 de 12 μ ; le chien XLIX (10 mois et demi), 6.500 de 14 et 11 μ . D'où la conclusion que *la restauration du poids des muscles va plus vite que la restitution anatomique du nerf* : elle peut être achevée alors que les fibres nerveuses continuent à augmenter de volume. Ceci concerne seulement le poids, nous ne saurions rien dire au sujet de la valeur physiologique du muscle.

Mais si l'on compare des cicatrices du même âge, on voit que généralement, dans les conditions où nous nous sommes placés, les animaux qui ont le mieux réparé leur nerf sont aussi ceux qui ont la meilleure restauration musculaire. Et d'un côté à l'autre, chez le même animal, les différences dans le nombre et le volume des fibres nerveuses, d'une part, et dans les poids des muscles d'autre part, sont dans le même sens.

Dans d'autres conditions, il peut n'en être pas de même : M. Nageotte¹ a publié un cas où les deux sciatiques poplités externes ayant été coupés chez le même animal, l'un a été suturé, l'autre, réséqué sur 4 centimètres, s'est réparé spontanément par formation d'un tractus cicatriciel entre les deux bouts. La première cicatrice contenait des fibres beaucoup plus nombreuses et plus grosses.

1. Cf. p. 430.

que la seconde, et pourtant les poids des muscles étaient sensiblement égaux.

Les quatre observations relatives à des chiens chez lesquels les deux branches du sciatique ont été coupées de chaque côté, mettent également cette complexité en évidence. Il s'est fait, dans chaque cas, une cicatrice commune aux deux branches sectionnées, et c'est de cette cicatrice commune que les bouts inférieurs des deux nerfs ont tiré les neurites qu'ils contiennent. Or, il se trouve que la répartition s'est faite inégalement d'un côté à l'autre, sans que l'examen anatomique en donne la raison. De plus, la restauration musculaire relative des groupes antérieur et postérieur a varié dans les différents cas, indépendamment de la réparation nerveuse.

Chez le chien CXVI, les rapports entre les fibres des sciatiques poplitées interne et externe, et entre les muscles postérieurs et antérieurs, ont diminué à gauche, ce qui signifie que le sciatique poplité externe a été relativement avanta-gé, de même que les muscles qui en dépendent. A droite, les chiffres sont presque normaux. Or, chez ce chien, la patte droite est restée intacte ; à gauche, au contraire, l'animal s'est rongé les orteils, dès la fin du premier mois ; au moment de l'autopsie, tout l'avant-pied est détruit, avec des ulcérations du moignon ; il y a une tendance marquée à l'hyperextension du cou-de-pied ; ces lésions ont pu avoir leur répercussion sur la restauration musculaire.

Par contre, chez les chiens XXVI, XXIX et XXXIV, concurremment avec une diminution du rapport S. p. i. : S. p. e., il existe une augmentation souvent considérable du rapport Mp : Ma, le nerf sciatique poplité externe ayant été avanta-gé, tandis que les muscles qui en dépendent étaient, au contraire, désavanta-gés. Ce résultat serait tout à fait paradoxal, si l'on ne relevait, dans les observations de ces cas, des ulcérations, souvent très graves, qui ont atteint différemment les talons et les orteils et qui ont pu influencer isolément la restauration de tel ou tel groupe musculaire.

Toutes les observations qui précèdent montrent combien sont complexes les facteurs qui interviennent dans les processus de la régénération nerveuse et de la restauration musculaire ; leurs actions peuvent s'ajouter, ou bien au contraire se contrebalancer, être simultanées ou se succéder, certaines peuvent quelquefois

n'agir que d'une façon transitoire, et laisser cependant des traces durables ; d'autres fois, les traces laissées peuvent à la longue s'effacer ; tel nous paraît être le cas pour les troubles trophiques ulcéreux, qui ont des actions différentes, plus ou moins intenses, localisées ou non sur les divers groupes de muscles, plus ou moins persistantes, selon leur gravité, leur siège, leur durée. Le résultat final tel que nous avons essayé de l'apprécier, traduit l'action de tous ces facteurs, dont, sans doute, quelques-uns nous échappent encore complètement, et dont d'autres ne se laissent que soupçonner.

Dans tout cet ensemble, il est intéressant de rechercher quelle a été l'influence du mode de réparation : *suture par affrontement ou greffe morte*, c'est d'ailleurs pour comparer ces deux techniques que les expériences ont été instituées.

Dans une première série d'expériences (chiens L, LIII, XLVII, XLIX, XLVIII, XXIX, XXXIV, et XXVI), les résultats donnés par la greffe ont été meilleurs que ceux donnés par la suture simple dans tous les cas, sauf dans l'observation du chien XLVII, chez lequel est survenu une complication (la suture inférieure de la greffe morte a lâché). Une deuxième série, destinée à servir de contrôle, comprend les chiens CX, CXIII, CXXIV, CXII, CIX, CXXI, CXXIII et CXVI. Le chien CXXIV se comporte tout à fait irrégulièrement et son observation ne peut être retenue ; le chien CXXI donne de meilleurs résultats avec la suture qu'avec la greffe ; l'infériorité de la greffe chez le chien CXVI peut être attribuée à une répercussion sur les muscles des troubles trophiques développés de ce côté, à la suite d'autophagie. Le chien CXII donne des restaurations musculaires parfaites, avec légère supériorité de la suture simple. Les quatre autres chiens CX, CXIII, CIX et CXXIII présentent un avantage net du côté de la greffe morte.

Au total, en ne tenant compte que de l'ensemble, on peut affirmer que *les nerfs sur le trajet desquels on a interposé une greffe morte, se sont comportés pour le moins aussi bien que ceux qui ont été suturés par affrontement*.

Les greffes de nerfs de veau et celles de nerfs de chien ont donné des résultats sensiblement pareils.

ADDITIONS

Page 91, après la ligne 3 :

Lorsqu'on examine de plus près le processus par lequel le greffon se rattache à l'hôte, on voit qu'il faut faire une distinction entre les points où la coaptation des tissus est réalisée d'une façon parfaite dès l'origine, et ceux où il se produit un baillement, en raison de la conformation des parties. Dans le premier cas, si les tissus mis en contact sont de même nature, le rattachement de la trame du greffon à celle de l'hôte se fait par une soudure invisible ; en étudiant jour par jour l'évolution de greffes semblables, on ne voit s'interposer aucun tissu nouveau : au simple accollement mécanique succède la continuité de substance et rien ne marque la ligne suivant laquelle la réunion se fait. Mais, dans les points où la coaptation ne peut pas être parfaite, il apparaît tout d'abord un caillot fibrineux de remplissage, et ce caillot se transforme ultérieurement en un petit territoire conjonctif intermédiaire, qui se distingue longtemps par la finesse de sa trame collagène. Dans la fig. 124, p. 443, on voit très nettement un territoire de cette espèce, qui coiffe l'extrémité du greffon tendineux, et que l'on observe dans tous les cas semblables ; en effet, il reste nécessairement, au moment de l'opération, un vide de forme triangulaire entre la surface de section du tendon et les parois du trajet creusé dans les tissus de l'oreille.

Page 113, après la ligne 26 :

Dans certains cas, d'ailleurs rares, on assiste à un phénomène inverse de celui dans lequel les granulations protoplasmiques naissent par division les unes des autres : il se produit une coalescence des éléments épars du chondriome, d'où résulte la formation d'un appareil mitochondrial composé (queue du spermatozoïde, gaine de myéline). Ce n'est pas là une simple coagulation ; ce processus complexe rappelle bien plutôt ce qui se passe, dans un ordre de choses encore plus complexe, lorsqu'une cellule géante se forme par la fusion de cellules isolées dans un tissu, ou bien encore, lorsque des myxamibes se rassemblent pour donner naissance à une plasmodie. Les propriétés de la matière et les phénomènes élémentaires, qui résultent de ces propriétés, sont toujours les mêmes ; mais, entre la coagulation la plus simple et la coalescence des mitochondries, il y a la différence profonde qui sépare les faits, quand leur ordre de complexité est différent. La nécessité de l'analyse ne doit pas faire perdre de vue l'importance de la synthèse.

Page 171, après la ligne 17 :

La radiation solaire est la source la plus importante de l'énergie utilisée par les mécanismes vivants. Les Plantes vertes la captent directement ;

elles l'emmagasinent sous la forme d'énergie chimique et la transmettent ainsi, par l'alimentation, aux Animaux.



Page 443 :

Fig. 124 bis. — Détails de la figure 124 au grossissement de 890 diam. Greffe de tendon formolé, sous la peau de l'oreille d'un lapin.

Trois fibroblastes saisis au moment de leur pénétration dans le greffon; leur protoplasma s'est rassemblé en une forte expansion, qui s'avance comme sur un coin effilé dans l'interstice des faisceaux; le noyau de l'un d'eux est coudé à angle droit au point où la cellule a dû changer de direction pour s'engager dans le tissu tendineux.

Les cellules situées plus bas ont déjà pris la forme de cellules tendineuses.

Les cellules de tissu, qui viennent réhabiter le greffon, sont déjà des fibroblastes typiques au moment où elles émigrent, et non des leucocytes qui se transformeraient en cellules conjonctives après leur arrivée. La métaplasie des fibroblastes en cellules tendineuses se fait rapi-

dement, puisque les fibroblastes ne gardent leurs caractères propres que dans une zone étroite, à l'entrée du greffon.

ERRATUM

Lire :

Page 10, ligne 26 : un hydrate de carbone associé... — P. 36, l. 11 : dans son épaisseur... — P. 117, l. 20 : se produise... — P. 129, l. 8 : jouer son rôle dans la vie... — P. 153, l. 1 : je le montrerai... — P. 169, l. 2 : serait *amorphe*, puisqu'il ne serait formé que de... — P. 196, légende de la fig. 8, l. 7 : territoires anucléés... — P. 205, note 1 : Nervenbahnen... — P. 265, légende de la fig. 45, l. 7 du texte en petits caractères : en rampant sur la basale... — P. 441, l. 16 : au-dessous... — P. 447, légende de la fig. 126, l. 3 : non encore neurotisée... — P. 482, l. 2 : greffe cartilagineuse vivante autoplastique... — P. 511, légende de la fig. 146, l. 2 du texte en petits caractères : fibroblastes... — *Ibid.*, l. 3 : entourés... — P. 526, l. 4 : suivi de l'action... — P. 528, légende de la fig. 150 : greffe d'os tué par l'alcool... — P. 533, l. 32 : 1,67. — P. 534, l. 25 : **Mp**.

TABLE DES MATIÈRES

AVERTISSEMENT	1
-------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

VUES D'ENSEMBLE SUR L'ORGANISATION DE LA MATIÈRE ET SUR LA VIE

INTRODUCTION

Tendances et théories vitalistes. — Leurs inconvénients.	3
L'organisation de la matière, source de la vie, repose sur l'état colloïdal. — Forme et composition déterminées des êtres vivants. — Des séries harmonieuses de phénomènes physiques et chimiques s'ordonnent en eux. — La vie est l'ensemble de ces phénomènes.	5
L'organisation résulte d'un certain ordre dans la disposition des particules. — Diversité des effets : a) édifices cohérents et résistants; b) organites complexes, essentiellement labiles, favorables aux interactions. — L'organisation rapproche les espèces chimiques; la cristallisation les sépare. — Hiérarchie des groupements	7
Choix d'un objet pour l'étude des rapports entre l'organisation de la matière et la vie. — Le tissu conjonctif présente des avantages particuliers.	13

CHAPITRE PREMIER

LA GENÈSE DE L'APPAREIL INTERCELLULAIRE

Les relations entre la fibrine et la substance conjonctive.	17
---	----

I

LA SUBSTANCE CONJONCTIVE

<i>Disposition générale de l'édifice conjonctif.</i> — Il échappe au mode de subdivision qui répartit le protoplasma en cellules	18
<i>Difficultés soulevées par la théorie cellulaire.</i> — Efforts inutiles pour retrouver des territoires élémentaires dans la substance conjonctive. — Théories actuelles. — La substance conjonctive dériverait d'un exoplasma cellulaire et acquererait une vie autonome.	19
<i>Utilité de l'expérimentation.</i> — La question est éclaircie par l'étude de la cicatrisation des plaies. — Les techniques actuelles permettent de saisir la transformation sur place de la fibrine en substance conjonctive. — Importance d'une telle constatation	21

II

LES PROPRIÉTÉS MORPHOGÈNES DE LA FIBRINE

<i>Croissance et modelage de la trame fibrineuse dans le caillot cruorique.</i> — Dans l'ambiance chimique et énergétique qui règne au sein d'un organisme	
--	--

vivant, les édifices de fibrine croissent par intussusception, se modèlent et prennent des dispositions semblables à celles du tissu conjonctif. — La question d'une vie propre de la fibrine ne se pose pas. — Conclusions relatives à la soi-disant vie de la substance conjonctive. 23

III

LE MÉTAMORPHISME

Le métamorphisme est pour la substance intercellulaire ce que la métaplasie est pour la cellule. — Ses variétés. 29

Métamorphisme précoce, à évolution lente, dans les « taches fibrineuses ». — Différentes zones de ces taches. — Continuité de substance entre le réseau fibrineux et le tissu conjonctif achevé. — Transitions graduelles entre les deux. 30

Métamorphisme tardif et brusque. — Se produit après le modelage de l'appareil fibrineux. — Conditions nécessaires à son apparition. Divers objets favorables à son étude. 34

Transformation de la fibrine et de la substance conjonctive en hyaline. — Rôle des polynucéaires dans ce processus. — Objets d'étude : processus ulcéreux des voies aériennes, fibres synaptiques de Ranvier, greffe de caillots fibrineux obtenus par battage du sang. 39

IV

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES SUR L'ENSEMBLE DU PROCESSUS

Le mécanisme de la formation et du développement de la substance conjonctive. — L'élaboration de l'édifice intercellulaire peut comprendre un stade fibrineux initial. — Par là sont écartées les préoccupations vitalistes, en ce qui concerne la substance conjonctive. 44

Multiplicité des origines de la substance intercellulaire. — Toute substance albuminoïde peut être transformée en substance conjonctive. — L'apparition de cette dernière aux dépens de l'exoplasma des fibroblastes reste à prouver. — Transformation expérimentale de protoplasma mort en fibres collagènes. — La substance collagène peut apparaître dans les cellules lutéiniques du corps jaune (Mulon). — Dans les nerfs en régénération, elle se forme aux dépens de la membrane de Schwann primitive. — La mucine, substance voisine de la substance collagène, est sécrétée par les cellules calciformes. 47

Les échanges de la substance conjonctive. — Ils se réduisent à l'apport et au départ de micelles, suivant que les circonstances sont favorables ou défavorables à la coagulation. 49

Catégories diverses de substances intercellulaires. — Cloisons intercellulaires des épithéliums. — Collagène; ses différentes variétés; la dénomination de substance pré-collagène doit être abandonnée. — Hyaline. — Réticuline. — Fibres élastiques. — Fibrogliose de Mallory. 49

Évolution et épigénèse dans la formation et le développement de la substance conjonctive. — Formation de l'appareil intercellulaire par épigénèse, dans le milieu intérieur. — Le métamorphisme s'accompagne d'un bouleversement dans la texture. — L'évolution d'une pièce architecturale qui passe de l'état fibrineux à l'état collagène, cache une série d'épigénèses. — Pas de filiation entre le filament de fibrine et la fibrille collagène, en tant qu'éléments figurés. — La matière se réarrange molécule à molécule et l'on ne voit que les résultats. 51

Les substances conjonctives, comme la fibrine, sont le siège d'une activité morphogène, quand elles sont soumises à l'ambiance qui règne dans l'organisme vivant, sans être pour cela « vivantes » par elles-mêmes. 52

CHAPITRE II

LES INTERACTIONS DANS LES TISSUS

Les substances intercellulaires, subordonnées à l'activité des cellules, acquièrent une influence en retour sur ces dernières. 54

I

LE ROLE DES CELLULES ET DES CONDITIONS AMBIANTES
DANS L'ÉDIFICATION DE LA TRAME DES TISSUSA. — *L'action de la corde dorsale.*

Dans la gaine de la corde, chez les Poissons, les cellules ne pénètrent qu'après l'achèvement du système des fibres collagènes. — Travaux de von Ebner sur le modelage de cette gaine par les actions mécaniques. — La matière de la gaine serait une sécrétion des cellules de la corde. — Les aspects observés chez l'embryon de poulet de quarante-huit heures conduisent à une autre interprétation 55

B. — *L'action des fibroblastes.*

Toutes les cellules peuvent provoquer la formation d'une trame. — Celle-ci ne devient collagène que sous l'influence des fibroblastes (la corde dorsale étant mise à part). — Rapports variables entre l'activité des fibroblastes et la construction de la trame. — Multiplicité des facteurs. — L'édifice conjonctif fournit aux cellules une *habitation*, à l'individu une *charpente*. 57

C. — *L'action des éléments nobles.*

Leur prépondérance, lorsqu'ils existent dans un tissu. — Différentes catégories de parenchymes, suivant qu'ils contiennent, ou non, des fibroblastes. — Dans ce dernier cas la trame est faite de réticuline (foie). 60

Le bourgeon nerveux cicatriciel. — Les jeunes travées nerveuses isolées provoquent autour d'elles la formation d'un périnèvre épais. — Lorsqu'elles sont groupées en un bourgeon compact, le périnèvre reste rudimentaire dans l'épaisseur du parenchyme. — Mais il se forme une épaisse membrane fibreuse à la périphérie du bourgeon. 61

Capsules et enveloppes des viscères. — Se font sur le même principe : action décoagulante dans l'épaisseur du parenchyme, coagulante à sa périphérie. — Influences accessoires 65

La sclérose. — Résulte d'une perturbation apportée dans le milieu intérieur local par la maladie et la mort des éléments nobles. — Peut être étudiée sur le nerf en dégénération wallérienne, ou elle est réversible à la phase de régénération. 66

Renseignements apportés par les cancers. — Variations du stroma conjonctif suivant les cas. — Action coagulante des lobules néoplasiques à leur périphérie, dans certains adénomes du sein ; action consécutive des fibroblastes. 67

Lésions primitives du stroma conjonctif. — Leur retentissement secondaire sur l'élément noble 69

D. — *Le tissu conjonctif pur.*

Le tissu conjonctif lâche. — Les conditions régulatrices s'opposent aux coagulations denses, dans les territoires occupés par le tissu conjonctif lâche. — Assouplissement des cicatrices fibreuses qui s'y sont faites. — Fonte des greffons de tissu conjonctif dense que l'on y a introduits 70

Le tendon. — Conditions inverses. — Facilité extrême de la reprise et de l'adhérence des greffons fonctionnels de tendon mort. — Les facteurs mécaniques ne suffisent pas à expliquer ce fait. — L'orientation du tissu est déjà déterminée, chez l'embryon, avant l'apparition des fibres 71

Le squelette. — Obscurité des facteurs qui interviennent dans sa formation. — On peut provoquer expérimentalement l'apparition d'une pièce squelettique nouvelle dans l'oreille du lapin, par métaplasie des cellules conjonctives 73

Influence des facteurs généraux sur le modelage du squelette. — L'adaptation des édifices osseux aux conditions mécaniques actuelles ne peut se faire que par une série de destructions et de reconstructions. — Hypothèse sur le mécanisme qui permet la réalisation du maximum de résistance avec le minimum de matière 76

II

L'ACTION DE LA TRAME SUR LES CELLULES

A. — Les cultures de tissus.

Attraction exercée par la fibrine sur les cellules. — Une trame est utile à la vie des cellules de tissu. — Expériences de Ranvier et de J. Jolly concernant la survie des cellules du sang et de la moelle osseuse en milieu liquide. — A. Carrel et M. T. Burrows, inspirés par les travaux de Harrison, réalisent la culture des cellules de tissu en milieu solide. — L. Loeb et Fleisher montrent que, parmi les différentes sortes de cellules, la fibrine attire celles dont l'activité phagocytaire est nulle ou faible. 79

B. — Les greffes mortes.

La trame conjonctive des greffons morts attire les fibroblastes. — Elle se rattache à la trame de l'hôte. — Le greffon mort, *réhabité* par des fibroblastes nouveaux et revascularisé, devient équivalent à ce qu'il était avant d'avoir été tué. — Méthode à suivre pour étudier ces faits. 80

Différence d'action du corps étranger et du greffon mort introduits dans l'organisme. — La trame conjonctive, fixée par l'alcool ou le formol, ne provoque pas la phagocytose. — Elle garde intactes les propriétés qui lui permettaient de jouer son rôle dans la vie du tissu. — *Le greffon mort devient partie intégrante de l'organisme.* — Nouveauté de cette constatation. 82

Les greffons morts peuvent être hétérogènes sans inconvénients. — Les substances conjonctives des différentes espèces animales sont interchangeables. — Exceptions. 83

Différentes catégories de greffons morts suivants que leur trame est perméable ou imperméable aux migrations cellulaires. — Les premiers seuls sont *reviviscent*s. — Les autres se fixent néanmoins et peuvent persister. — Cas intermédiaires. 84

Le critérium de la survie des greffons est devenu caduc, en ce qui concerne le tissu conjonctif. — Nécessité de réviser les travaux relatifs à la conservation de la vitalité des tissus hors de l'organisme. 86

La « nécrose » du tissu conjonctif est autre chose que la mort pure et simple de ses cellules. — On peut obtenir la nécrose d'une portion limitée d'un greffon de cartilage mort, après sa reprise. — Une injection sous-cutanée d'éther tue toutes les cellules dans la zone de diffusion du toxique. 87

Le rattachement de la trame conjonctive du greffon à celle de l'hôte n'est pas dû à la pénétration des vaisseaux. — Les surfaces de section des fibres conjonctives, de part et d'autre, servent d'amorce pour la coagulation par laquelle se fait un raccord entre le greffon et les tissus de l'hôte. — Observations de Ranvier sur la régénération de la membrane de Descemet. 89

Le mécanisme de la réhabilitation des greffons morts. — Tropismes réglant l'entrée et la distribution des fibroblastes. — Ceux-ci pénètrent sous leur forme typique et non sous la forme de cellules rondes. 91

Le remaniement et l'adaptation des greffons morts. — Ces phénomènes prouvent que la trame récupère *toutes* les propriétés qu'elle possédait. — La greffe fonctionnelle de nerf mort est un objet favorable pour leur étude. 93

Les métaplasies au contact de la trame intercellulaire des greffons morts. — Dans l'os mort greffé, il se fait des érosions qui sont comblées par de l'os vivant, apparu par métaplasie du tissu conjonctif. — Les greffons de cartilage mort peuvent être envahis par des bourgeons de tissu conjonctif qui se transforment en moelle osseuse, et il se développe un processus d'ossification comparable à celui de l'ossification enchondrale chez l'embryon. — Dans la tunique moyenne des greffons artériels morts fonctionnels, il se fait de nouvelles fibres musculaires par métaplasie de cellules entrées sous une autre forme. 95

C. — Les conditions générales de la vie dans les tissus.

La vie des tissus résulte de l'interaction de deux sortes d'éléments figurés : les cellules, capables de vivre isolément, les substances intercellulaires, inertes aussitôt séparées des cellules. — Opinion de P. Bert sur la vitalité des tissus. — Reviviscence des Rotifères. — La reviviscence des greffes mortes est d'un autre ordre. 100

CHAPITRE III

L'ORGANISATION DE LA CELLULE

La vie de la cellule repose sur l'interaction de ses constituants. 103

I

LE NOYAU

Nécessité de la présence d'un noyau dans la cellule vivante. — Influence réciproque du noyau sur le protoplasma et du protoplasma sur le noyau. — *Caryoanabiose* de Guieysse. — Tous les êtres vivants sont probablement construits sur le type cellulaire. — Uniformité de la constitution du noyau dans la série des êtres vivants. — La morphologie du noyau est facile à étudier; le mécanisme de ses évolutions et leur rôle, dans le cycle de la vie cellulaire, restent obscurs. 104

II

LE PROTOPLASMA

A. — *Les granulations du protoplasma.*

La théorie d'Altmann. — Les *Elementarorganismen*, unités anatomiques et physiologiques de la vie. — Les *microzymas* de Béchamp. — Les *sphérules* de Kunstler et les *vacuolides* de R. Dubois. — Les mitochondries. — La théorie d'Altmann, sur la phylogénie de la cellule, n'est pas acceptable. — Sa description morphologique est exacte. — La réalité des mitochondries établie par l'observation de la cellule végétale à l'état vivant. — Travaux de Cowdry, de Guilliermond. 109

Les propriétés générales des mitochondries. — « *Omne granulum e granulo* ». — Croissance, multiplication, différenciation, transformation en *plastés*. — Discussion au sujet de la phylogénie et de l'ontogénie. 112

Le rôle des mitochondries dans les phénomènes de sécrétion. — Les grains de sécrétion. — L'élaboration de l'amidon dans les chloroplastes de la feuille. — Importance de ce phénomène. 115

Les mitochondries considérées comme des catalyseurs organisés. — Caractères essentiels de la catalyse. — Comparaison des phénomènes qui se passent au cours de la synthèse de l'amidon avec ceux de la catalyse par les métaux divisés. — Les mitochondries ne sont pas les seuls catalyseurs de l'organisme et ne peuvent encore être définis que par leurs caractères morphologiques et évolutifs. 120

B. — *La substance intergranulaire.*

L'isolement de la cellule. — L'interaction des organites de la cellule, noyau et mitochondries, ne peut se poursuivre que dans un milieu constant. — La substance intergranulaire établit une barrière électivement perméable dans les deux sens, et permet l'établissement d'un milieu intérieur. — Les phénomènes de la perméabilité. — Travaux de Herlant: changements périodiques dans la perméabilité des œufs d'Oursin fécondés. — La turgescence. — Travaux de Leblond. 129

La structure filaire de la substance intergranulaire. — Théorie de Flemming. — Les différents systèmes de fibrilles du protoplasma. — Rôle des fibrilles dans la protection mécanique de la cellule, la motilité, la neurilité. 133

Le problème de la neurilité. — Découverte par S. R. Cajal des changements de forme du réseau neurofibrillaire suivant l'état d'activité des neurones. — Impossibilité d'établir actuellement une théorie rationnelle de la neurilité. 135

Le problème de la contractilité. — Les fibrilles musculaires utilisent les forces libérées par l'activité chimique des cellules, pour produire un travail mécanique. — Théorie d'Engelmann. — Anisotropie des substances contractiles. — Contraction de la fibre collagène sous l'influence de la chaleur. — Analogie de cette contraction avec celle du muscle. — La contraction est liée à un phé-

nomène d'allotropie ou de dissociation. — Dans le muscle, le mécanisme par lequel ce phénomène moléculaire peut se produire n'est pas connu. — Différentes sortes de motilité.	136
<i>L'origine de l'appareil intergranulaire.</i> — C'est une coagulation, dans la cellule, comparable à celle qui, dans le milieu intérieur de l'organisme, donne l'appareil intercellulaire. — Les parties différenciées qu'il contient ne dérivent pas, en tant qu'éléments figurés, de mitochondries transformées. — Exceptions possibles.	138
L'appareil intergranulaire remplit à l'égard des organites de la cellule, le même rôle que l'appareil intercellulaire à l'égard des cellules du tissu.	139

CHAPITRE IV

CONSIDÉRATIONS SUR LA VIE

Les attributs de la vie. — Nécessité de s'adresser d'abord aux phénomènes qui sont communs à tous les êtres vivants. — La <i>vie minima</i> . — Définition du sens exact qu'il convient d'attribuer à l'adjectif « vivant »	141
---	-----

I

LA GENÈSE DE L'ORGANISME ET LA COHÉSION DE SA SUBSTANCE

La genèse par filiation ininterrompue répond à la diminution du nombre des chances qu'ont les combinaisons de se réaliser, à mesure qu'augmente le nombre des conditions nécessaires à leur réalisation. — Complexité des conditions qui pourraient permettre l'apparition d'un être nouveau, le plus simple possible. — Dans l'organisme vivant, certains organites naissent toujours par division d'organites similaires préexistants : noyau, mitochondries ; d'autres apparaissent par épigénèse : fibrilles collagènes ; d'autres enfin naissent habituellement par division et apparaissent accidentellement par épigénèse : sphère et centrioles. — Les organites apparus par épigénèse peuvent ensuite se multiplier par division	145
Les éléments constitutifs de l'unité vivante sont cohérents. — Chaque micelle est attirée et maintenue à la place qu'elle doit occuper. — Réparation instantanée, dans certaines conditions, des désordres produits par un traumatisme dans un protoplasma : expérience de Le Dantec sur les Gromies. — Si l'organisation de la matière vivante est bouleversée par le traumatisme, le mal est irréparable. — Nécessité d'un ordre défini dans la construction des édifices vivants.	148

II

LA CROISSANCE PAR ASSIMILATION ET LA SÉCRÉTION

La croissance par assimilation est l'attribut fondamental de la vie. — Elle s'accompagne toujours d'une modification du milieu extérieur, due à la soustraction des matériaux employés, d'une part, et à l'addition de substances excrémentielles, d'autre part. — Opinion de J. Duclaux. — Les diastases. — L'autocatalyse. — Nécessité d'un milieu complexe pour que l'assimilation puisse s'effectuer. — L'assimilation fonctionnelle de Le Dantec.	150
--	-----

III

L'ÉVOLUTION, LA DIFFÉRENCIATION ET LA RÉGULATION DE L'ORGANISME

L'ontogenèse résulte d'une série d'acquisitions et non pas du développement de « caractères » qui seraient liés à la présence originelle de particules spécifiques dans le germe	154
<i>L'évolution de la cellule</i> se fait par la transformation de son chondriome et par l'apparition épigénétique d'organites nouveaux au sein de sa substance intergranulaire. — C'est ainsi que la cellule se différencie et acquiert les instruments qui lui permettent de manifester une activité physique nouvelle. — Après s'être construite, elle travaille. — La fonction sécrétoire est un perfectionnement de l'activité chimique primitive	155

Les facteurs généraux de la régulation. — La forme définie de l'organisme résulte de ce que chaque partie cesse de croître à un moment donné. — Le « moule intérieur » de Buffon. — La régulation est le fait de l'interaction des parties en présence. — Les facteurs sont complexes. — Rôle probable de l'énergie radiante. — La régulation de l'activité chimique et le cycle évolutif de la cellule 156

L'évolution des systèmes anatomiques et leurs adaptations réciproques au cours de l'ontogénèse. — Hiérarchie dans l'organisation. — Resultantes partielles. — Resultante générale. — Systèmes anatomo-physiologiques doués de lois propres. — Indépendance à l'origine, puis convergence et adaptation, amenant un progrès dans l'organisation. — Travaux de P. Wintrebert. — Le développement indépendant des systèmes musculaire et nerveux chez les embryons de Sélaciens. — Leur liaison ultérieure : conséquences physiologiques et anatomiques. 159

L'illusion finaliste. — De pareilles concordances la favorisent. — Sur la quantité incommensurable des combinaisons que l'on pourrait imaginer, un très petit nombre se réalisent : celles-là, seulement, qui sont favorables à la vie. — Tous les édifices viables se sont nécessairement construits : chaque essai réussi s'est perpétué en lignées, qui ont eu toutes les occasions d'évoluer, et le reste a disparu. 162

IV

L'AUTONOMIE DE L'UNITÉ VIVANTE ET LA LIMITE INFÉRIEURE DE LA VIE

Un être vivant est un système complet, capable de fonctionner dès que ses besoins alimentaires sont satisfaits. — L'autonomie est le fait de la barrière qui isole électivement l'être du milieu extérieur et lui permet de vivre dans son milieu intérieur stabilisé. — La cellule est l'unité vivante élémentaire. — Ses organes ne peuvent pas fonctionner isolément, ils ne sont pas vivants 163

Existe-t-il des êtres plus simples, construits sur un type autre que la cellule ? Des découvertes récentes permettent de discuter la question. 165

Le problème du « bactériophage ». — La découverte de d'Hérelle. — Caractères du bactériophage ; ses dimensions ne dépassent pas celles de la molécule d'albumine de sérum. — Est-ce un microbe ? — Le « principe bactériolytique » de Bordet et Ciuca. — Il détruit les bactéries, mais peut aussi les gonfler sans les tuer ; les bactéries gonflées sont capables de se multiplier sous la même forme, devenue héréditaire. — Ce « principe » serait un ferment auto-catalytique, qui reste inerte hors de l'ambiance régnant dans le corps des microbes vivants. — Il se comporte comme les organites de la cellule, qui sont des rouages de la vie et non des unités vivantes complètes. — Intérêt considérable de ces faits pour la détermination de la limite inférieure de la vie. 165

V

LA DÉFINITION DE LA VIE

Il est chimérique de chercher une définition absolue de la vie. — On peut en donner une définition descriptive. — Certains corps sont capables de s'organiser en formant des édifices où certains phénomènes se déroulent suivant les lois qui régissent la matière. — Rien ne nous autorise à supposer un « principe vital » supérieur à la matière. — La caractéristique des systèmes vivants réside dans le mode suivant lequel les éléments se groupent. — Ce sont des mécanismes. — Comparaison avec les corps à formule stéréo-chimique complexe. — Leurs propriétés sont irrationnelles et nous ne pouvons les connaître que par l'empirisme. — Les êtres vivants sont des systèmes à équilibre cinétique. — La Biologie est une branche de la Physique. — Le déterminisme, en Biologie, est fondé en grande partie sur des faits statistiques. — La multiplicité et la petitesse des groupements élémentaires y rendent les fluctuations plus sensibles que partout ailleurs 170

Pour atteindre la définition absolue de la vie, il faudrait pouvoir saisir et exprimer les rapports qui doivent exister entre les éléments d'un groupement matériel pour que les phénomènes de la *vie minima* se déroulent en lui. — Les propriétés de la matière étant encore, pour nous, un ensemble hétérogène

de données empiriques, nous devons renoncer à cet espoir. — Le but de l'activité des Biologistes doit être tout autre. — Importance de la Morphologie dans la tâche accessible qui s'offre à nos efforts 173

CHAPITRE V

L'ORGANISATION DU NERF PÉRIPHÉRIQUE

Après l'étude des problèmes généraux relatifs à l'organisation de la matière, il est utile d'observer comment les éléments anatomiques se groupent en systèmes complexes. — Le nerf périphérique pris comme exemple. 175

I

IMPORTANCE DE L'HISTOGENÈSE POUR L'ANATOMIE GÉNÉRALE DU NERF

Travaux de His, de Cajal, de Harrison. — Les cicatrices des nerfs adultes obéissent aux mêmes lois que le développement des nerfs chez l'embryon. — Avantages de cet objet d'étude. — Choix des méthodes à employer 175

II

STRUCTURE DU NERF NORMAL ADULTE

Définitions. — Différentes espèces de fibres. — Névrogie périphérique. — Les fibres à myéline sont *simples* et *arboriformes*. — Les fibres de Remak sont *composées* et *rétiformes*. — Loi de corrélation entre la présence de la myéline, le volume des neurites et la disposition des gaines. 180

III

LA RÉGÉNÉRATION APRÈS SECTION

Bout supérieur. — Zone métamorphique. — Névrome. — Croissance des neurites de remplacement. — Ils ne peuvent sortir des gaines, qui croissent en même temps qu'eux. — Leur disposition en fibres amyéliniques composées rétiformes. — Bout inférieur. — Croissance d'un nerf *aneuritique* (gliome). — Pont cicatriciel par réunion du névrome supérieur et du gliome inférieur. — Facteurs d'orientation. — Maturation et métamorphose des fibres composées embryonnaires en fascicules nerveux adultes. — Apparition de la myéline. — Formation de l'endonèvre conjonctif aux dépens de la membrane de Schwann primitive et des cloisons des travées nerveuses embryonnaires. — Disparition de l'arrangement rétiforme primitif et isolement des fibres à myéline. — Les plexus nerveux, chez l'adulte, témoignent de la disposition primitive en fibres composées rétiformes. — Les fibres de Remak restent en réseaux. — La régénération reproduit l'histogenèse du nerf embryonnaire, sauf que la phase de coaptation des deux constituants (neurites et névrogie) n'y est pas représentée 186

IV

HISTORIQUE DU NEURONE

Recherches de Schwann sur le réseau sensitif de la queue du têtard. — Première opinion de Kölliker sur la constitution cellulaire de la fibre nerveuse embryonnaire. — Constatations de Remak, Bidder et Kupffer, Kölliker. — Développement centrifuge des fibres nerveuses. — La description et les figures des auteurs prouvent l'identité du nerf embryonnaire et de la travée primitive du réseau nerveux cicatriciel. — Mémoire de Gurwitsch. — La métamorphose des fibres nerveuses embryonnaires est identique à celle des fibres nerveuses cicatricielles. — Travaux de His, de Cajal. — Théorie du neurone. — Importance croissante attribuée à l'élément nerveux. — Opinion de Balfour. — Les neurofibrilles. — Théorie de Apathy. — Théorie caténaire et régénération autogène de Bethe. — Nécessité de faire intervenir la névrogie dans le développement du nerf. 195

V

COAPTATION DES NEURITES ET DE LA NÉVROGLIE CHEZ L'EMBRYON

Difficultés matérielles de l'étude de ce stade. — Incertitudes sur l'existence d'une phase où les neurites seraient nus. — Cas de la racine postérieure et de la racine antérieure. — Expérience de Harrison. — Discussion à propos du réseau de la queue du têtard. — Système de Rohon-Beard. — Placodes. — Nerf olfactif. 202

VI

DISPOSITION EN RÉSEAU ET DISTRIBUTION ÉLECTIVE DES NEURITES

Théories de Hansen et de Held. — Tropismes de Cajal. — Trajets de moindre résistance. — La disposition en réseau permet un choix entre des essais multiples. — Nécessité physiologique de la fragmentation des travées primitives. — La métamorphose des fibres à myéline évolue en même temps que la fragmentation, mais répond à un facteur propre. — Fragmentation sans métamorphose des fibres de Remak 204

VII

STRUCTURES ARBORIFORMES ET RÉTIFORMES

Elles peuvent être protoplasmiques, syncytiales ou cellulaires. — Mise en œuvre de moyens variés. — Pseudopodes des Rhizopodes, des Hélozoaires, des Radiolaires. — Arborisations libres du thalle unicellulaire des Mucorinées; anastomoses dans certains genres. — Basidiomycètes. — Vaisseaux, glandes, nerfs dans l'économie des Animaux. — Propriété anastomotique permanente dans la névroglie des fibres de Remak, temporaire dans celle des fibres à myéline. — Exemples de structures où la propriété anastomotique est temporaire chez les Végétaux. — Rôle probable des modifications de la composition chimique. — La propriété anastomotique n'existe pas dans les neurites à l'état normal. — Elle pourrait y apparaître dans des conditions anormales. — Constatations de Giuseppe Levi. — Reserves nécessaires 209

Appendice. — Réponse à S. R. Cajal 212

DEUXIÈME PARTIE

DOCUMENTS

(TRAVAUX DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE COMPARÉE, AU COLLÈGE DE FRANCE,
ET DU LABORATOIRE ESQUIROL, A LA SALPÊTRIÈRE)

I

ANATOMIE GÉNÉRALE DE LA FIBRE NERVEUSE

I

STRUCTURE DE LA FIBRE NERVEUSE A L'ÉTAT NORMAL 217

I. — FIBRES A MYÉLINE

A. — *Fibres à myéline chez les vertébrés.* 218

I. — Examen à l'état vivant, 218. — a) *Les espaces interannulaires*, 220. — b) *Les étranglements de Ranvier*, 223.

II. — Etude par les techniques histologiques, 227. — a) *Structure de la gaine de myéline; les mitochondries et les travées rayonnantes*, 227. — b) *Les incisions de Schmidt-Lanterman; leurs filaments (appareil de Rezzonico) et leurs granulations*, 233. — c) *Le double bracelet épineux, la gaine du cylindre et les tubes cylindriques de renforcement au niveau de l'étranglement de Ranvier*, 235. — d) *Les membranes justa-myéliniques interne et externe*, 238. — e)

Le cylindrax et les neurofibrilles, 242. — f) L'appareil satellite ectodermique, le syncytium de la gaine de Schwann, 243. — g) Les déformations artificielles de la myéline, le réseau de Lanterman et la neurokératine, 248.

B. — Fibres à myéline chez certains crustacés	251
II. — FIBRES SANS MYÉLINE	
A. — Fibres de Remak.	255
a) Disposition de la gaine névroglie; travées anastomosées en réseaux, 255.	
— b) Neurites; leurs rapports avec la gaine; artefacts, 260.	
B. — Plexus de la cornée, La fibre olfactive.	262 267

II

LES PROCESSUS DE DESTRUCTION DE LA FIBRE NERVEUSE

I. — LA DÉGÉNÉRATION WALLÉRIENNE	268
a) Examen à l'état vivant, 268. — b) La dégénération wallérienne à l'état de survie en milieu artificiel, 273. — c) Le rôle des sels métalliques, des bases, des poisons et de la température, 273. — d) Le syncytium de Schwann et les phagocytes mésodermiques dans la dégénération wallérienne, 275.	
II. — LA DÉGÉNÉRATION DES RACINES DANS LE TABES DORSALIS ET DANS LES CAS DE TUMEUR CÉRÉBRALE	285
III. — LA DÉGÉNÉRATION TRANSNEURONALE	289

III

LES PROCESSUS DE RÉPARATION

I. — LA RÉGÉNÉRATION DANS LE TABES	290
a) Régénération des racines antérieures, 290. — b) Régénération des racines postérieures, 293.	
II. — LA RÉGÉNÉRATION COLLATÉRALE ET LES PARAPHYTES	294
III. — NÉOFORMATION DE NEURITES DANS LES GREFFES DE GANGLIONS RACHIDIENS. LEURS TROPISMES. PELOTONS PERICELLULAIRES ET PÉRIGLONÉRULAIRES; ARBORISATIONS DE NODULES RÉSIDUELS.	298

II

LA CICATRISATION DU NERF. LA GENÈSE DE LA SUBSTANCE CONJONCTIVE
ET LA GREFFE DES TISSUS MORTS

1913

I. — LA PRÉSENCE DE FIBRES NÉVROGLIQUES DANS LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES DÉGÉNÉRÉS.	307
II. — LA CROISSANCE DES APPAREILS DE SCHWANN A L'EXTRÉMITÉ PROXIMALE DU BOUT PÉRIPHÉRIQUE DES NERFS SECTIONNÉS, LORSQUE LA RÉGÉNÉRATION A ÉTÉ RENDUE IMPOSSIBLE	310

1915

III. — APERÇU PRÉLIMINAIRE SUR LA CICATRISATION DES NERFS	314
IV. — LE PROCESSUS DE LA CICATRISATION DES NERFS.	318
I. Le rôle des appareils de Schwann, 318. — II. Le bourgeon central, neuritique, et le bourgeon périphérique, aneuritique; la suture tubulaire, 320. — III. La structure des travées de régénération, 326.	

TABLE DES MATIÈRES

559

V. — ÉVOLUTION DU MODE DE GROUPEMENT DES NEURITES DANS LES CICATRICES NERVEUSES. 333

VI. — DÉVELOPPEMENT DE LA GAINE DE MYÉLINE DANS LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES EN VOIE DE RÉGÉNÉRATION 337

VII. — TROUBLES APPORTÉS À LA CROISSANCE DES NEURITES, DANS LES CICATRICES NERVEUSES, PAR CERTAINES MODIFICATIONS PROVOQUÉES DE LA NÉVROGLIE 341

VIII. — ACTION À DISTANCE EXERCÉE PAR LES MACROPHAGES SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TRAVÉES NÉVROGLIQUES ET SUR LA MYÉLINISATION DES NEURITES, DANS LES CICATRICES NERVEUSES 346

1916

IX. — SUBSTANCE COLLAGÈNE ET NÉVROGLIE DANS LA CICATRISATION DES NERFS . . . 350

X. — LES MOYENS DE RÉUNION DU NERF SECTIONNÉ; TRACTUS FIBREUX, BOURGEONS NERVEUX. 357

XI. — LES SUBSTANCES CONJONCTIVES SONT DES COAGULUMS ALBUMINOÏDES DU MILIEU INTÉRIEUR 366

Appendice. — *Les travaux de Baisell*. 373

XII. — LA GENÈSE ET L'ÉVOLUTION DES SUBSTANCES CONJONCTIVES DANS CERTAINES TUMEURS DU SEIN. 375

XIII. — LES FIBRES SYNAPTIQUES DE RANVIER ET LES RELATIONS DE L'HYALINE AVEC LES SUBSTANCES CONJONCTIVES DANS LES PLAIES CUTANÉES EXPÉRIMENTALES 383

XIV. — NATURE ET GENÈSE DES SUBSTANCES CONJONCTIVES. 390

XV. — APTITUDE NEOPLASIQUE DE LA NÉVROGLIE PÉRIPHÉRIQUE GREFFÉE ET NON RÉINNERVÉE; CONSÉQUENCES AU POINT DE VUE CHIRURGICAL 396

1917

XVI. — SUR LA GREFFE DES TISSUS MORTS, ET EN PARTICULIER SUR LA RÉPARATION DES PERTES DE SUBSTANCE DES NERFS À L'AIDE DE GREFFONS NERVEUX CONSERVÉS DANS L'ALCOOL 405

XVII. — AMOINDRISSEMENT DES NERFS APRÈS CICATRICE 424

XVIII. — ESCARRE PAR DESSICCATION DU CARTILAGE AURICULAIRE VIVANT ET DES PORTIONS DÉNUDÉES DE GREFFES CARTILAGINEUSES MORTES; MODE D'ÉLIMINATION ET PHÉNOMÈNES CONSÉCUTIFS 431

XIX. — LES NÉVROMES PAR ÉCRASEMENT ET L'ATROPHIE SIMPLE DES NERFS 438

XX. — REVIVISCENCE DES GREFFES CONJONCTIVES MORTES 442

XXI. — SUR LA POSSIBILITÉ D'UTILISER DANS LA PRATIQUE CHIRURGICALE LES GREFFONS DE NERFS FIXES PAR L'ALCOOL; TECHNIQUE À EMPLOYER. 448

1918

XXII. — FORMATION DE PIÈCES SQUELETTIQUES SURNUMÉRAIRES, PROVOQUÉE PAR LA PRÉSENCE DE GREFFONS MORTS DANS L'OREILLE DU LAPIN ADULTE. 457

XXIII. — FORME DE TISSU FIBREUX À *fibroglia fibrils* DE MALLORY, TROUVÉE DANS LES CICATRICES NERVEUSES EXPÉRIMENTALES. 464

XXIV. — LA VALEUR DE L'ULTRAMICROSCOPE DANS L'INVESTIGATION HISTOLOGIQUE. 467

XXV. — DIFFÉRENCES PHYSIOLOGIQUES ENTRE LA NÉVROGLIE DES FIBRES MOTRICES ET CELLE DES FIBRES SENSITIVES, DANS LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES, MISES EN ÉVIDENCE PAR LA RÉGÉNÉRATION. 470

XXVI. — UTILISATION DES GREFFES MORTES POUR LA RÉPARATION CHIRURGICALE DES TISSUS DE NATURE CONJONCTIVE. 476

XXVII. — GREFFES FONCTIONNELLES D'ARTÈRES MORTES 478

1919

XXVIII. — LES GREFFES MORTES DE TISSUS CONJONCTIFS DANS LA TECHNIQUE CHIRURGICALE ET DANS L'INVESTIGATION BIOLOGIQUE. 479

XXIX. — SUR LES PHÉNOMÈNES BIOLOGIQUES MIS EN ÉVIDENCE PAR LES GREFFES FONCTIONNELLES D'ARTÈRES MORTES. 483

XXX. — A PROPOS D'UNE COMMUNICATION DE M. G. BONNEFON, INTITULÉE : « RÉGÈ- NÉRATION » N'ÉGALE PAS « REVIVISCENCE »	494
XXXI. — L'ORIGINE DE LA SUBSTANCE CONJONCTIVE (RÉPONSE A E. LAGUESSE)	493
XXXII. — SUR LA DURÉE DE CONSERVATION DES GREFFONS NERVEUX MORTS	498
XXXIII. — DECROISSANCE ET DISPARITION DE LA SUBSTANCE CONJONCTIVE DANS L'OR- GANISME	500
XXXIV. — CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES AU SUJET DES GREFFES MORTES	505
XXXV. — OSTÉOGENÈSE DANS LES GREFFES DE CARTILAGE MORT	510
XXXVI. — FORMATION DE FIBRES CONJONCTIVES EN MILIEU CLOS NON VIVANT, AUX DÉPENS DE PROTOPLASMA MORT	514
XXXVII. — CROISSANCE RÉGÉNÉRATRICE DE FIBRES MUSCULAIRES STRIÉES, APRÈS LÉSION TRAUMATIQUE	517

1920

XXXVIII. — CROISSANCE, MODELAGE ET MÉTAMORPHISME DE LA TRAME FIBRINEUSE DANS LES CAILLOTS CRUORIQUES	520
XXXIX. — TOXICITÉ DE CERTAINS GREFFONS MORTS HÉTÉROGÈNES	524
XL. — OSTÉOGENÈSE DANS LES GREFFES D'OS MORT	527

1921

XLI. — RÉSULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS OBSERVÉS AU COURS DE LA CICA- TRISATION DES NERFS CHEZ LE CHIEN	531
ADDITIONS	547
ERRATUM	548





Polska Akademia Nauk
Biblioteka Instytutu im. M. Nenckiego

Sygnatura 204305



- BONNIER (P.), l'action directe sur les centres nerveux. *Centrothérapie*. 1 vol. in-8.
- BRUNTON (Sir LAUREN), membre de la Société royale de Médecine de Londres. Thérapeutique de la circulation. Traduit d'après la 2^e édition anglaise par le Dr PAUL BOUILLON, médecin consultant à Aix-les-Bains. 1 vol. grand in-8, avec 111 gravures dans le texte.
- CORNIL (V.), RANVIER, BRAULT et LETOLLE. *Manuel d'histologie pathologique*. 3^e édit., entièrement remaniée.
- Tome I, par MM. RANVIER, CORNIL, BRAULT, F. BEZANÇON et M. OGIS. 1 vol. in-8, avec 387 gravures en noir et en couleurs.
- Tome II, par MM. DURANTE, JOLEY, DOMINICI, GOMBault et PHILIPP. 1 vol. in-8, avec 278 gravures en noir et en couleurs.
- Tome III, par MM. GOMBault, NAGEOTTE, A. RICHE, R. MARIE, DUFANTS, LEGRY, F. BEZANÇON. 1 vol. in-8, avec 382 gravures en noir et en couleurs.
- Tome IV, par MM. MILIAN, DIEHLAFÉ, HERPIN, DIELOUX, CRITEMANN, COURCOUX, BRAULT, LEGRY, HALLÉ, KLIPPEL et LEFAS. 2 volumes.
- LÉPINE (R.), professeur à l'Université de Lyon. Le diabète sucré. 1 vol. gr. in-8.
— Le sucre du sang. 1 vol. in-8.
- LEWIS (Th.), professeur à l'École de médecine de Londres. Les désordres cliniques du battement du cœur. Traduit de l'anglais par le Dr C. CHAUVET (de Royat). Préface de M. le Professeur J. THÉRIER. 1 vol. in-8 écu, avec 47 figures dans le texte.
- MACKENZIE (J.), membre du Collège royal des Médecins de Londres. Les Symptômes et leur interprétation. Traduit de l'anglais par le Dr GUILLAUME (de Spa). 1 vol. in-8.
— L'avenir de la Médecine. Traduit de l'anglais par le Dr F. FRANÇOIS, ancien interne des hôpitaux de Paris. Médecin consultant à Aix-les-Bains. 1 vol. in-8, avec 28 gravures.
- MORAX (J.), ophtalmologiste de l'hôpital Lariboisière. Pathologie oculaire. 1 vol. in-8, avec 204 figures et 4 planches en couleurs.
- RICHE (GIL.), de l'Institut, professeur à la Faculté de médecine de Paris. La vie et leur animal. 1 vol. in-8, avec figures, cart.
- L'anaphylaxie. 3^e édit., 1 vol. in-16 (Prix Nobel.)
— Physiologie, travaux du laboratoire du prof. Ch. RICHE.
- Tome I. Système nerveux, Chaleur animale.
Tome II. Chimie physiologique, Toxicologie.
Tome III. Chloralose, Sérothérapie, etc. In-8, avec gravures.
Tome IV. Appareils glanduleux, nerfs et muscles, sérothérapie: chloroforme. 1898. In-8.
Tome V. Muscles et nerfs, Épilepsie, Zomothérapie, Réflexes psychiques. 1902. In-8.
Tome VI. Anaphylaxie, Alimentation, Toxicologie. In-8.
Tome VII. Vieillesse, Anaphylaxie, Humorisme, Leucocytose. In-8, avec grav.
- Traité de Physiologie, 1 vol. in-8 de 800 pages.

REVUE DE MÉDECINE

PARAIT TOUS LES MOIS

COMITÉ DE DIRECTION :

G.-H. ROGER, A. CHAUFFARD, A. PITRES, L. VAILLARD

RÉDACTEURS EN CHEF : Jean LÉPINE, F. TRÉMOLIÈRES

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION : Henri GODLEWSKI

Prix de l'Abonnement :

Un an : FRANCE ET COLONIES.. 44 fr. | UNION POSTALE..... 52 fr.
LA LIVRAISON..... 6 fr.

REVUE DE CHIRURGIE

PARAIT TOUS LES MOIS

DIRECTEURS, MM.

L. BÉRARD, A. CHAVANNAZ, X. DELORE, Pierre DUVAL, E. FORGUE,
R. FRÉLICH, F. GROSS, O. JACOB, F. LEJARS, R. LERICHE,
P. SEBILEAU, L. SENCERT.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE : E. QUÉNU

RÉDACTEUR EN CHEF : Pierre DELBET

Prix de l'Abonnement :

Un an : FRANCE ET COLONIES.. 53 fr. | UNION POSTALE..... 60 fr.
LA LIVRAISON..... 7 fr.