

ÉTUDES
SUR LA NEUROGENÈSE
DE QUELQUES VERTÉBRÉS

RECUEIL DE MES PRINCIPALES RECHERCHES
CONCERNANT LA GENÈSE DES NERFS, LA
MORPHOLOGIE ET LA STRUCTURE NEURONALE,
L'ORIGINE DE LA NÉVROGLIE, LES TERMI-
NAISONS NERVEUSES SENSORIELLES, ETC.

PAR

S. RAMÓN Y CAJAL

Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.



MADRID
1929

E. Foubert

ÉTUDES SUR LA NEUROGENÈSE
DE QUELQUES VERTÉBRÉS

ÉTUDES SUR LA NEUROGENÈSE DE QUELQUES VERTÉBRÉS

RECUEIL DE MES PRINCIPALES RECHERCHES
CONCERNANT LA GENÈSE DES NERFS, LA
MORPHOLOGIE ET LA STRUCTURE NEURONALE,
L'ORIGINE DE LA NÉVROGLIE, LES TERMI-
NAISONS NERVEUSES SENSORIELLES, ETC.

PAR

S. RAMÓN Y CAJAL

Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.



MADRID

1929



19724

E. Foubert

REMARQUE

LA présente compilation de mes travaux neurogéniques, dont quelques-uns très anciens, a été faite aux frais d'un groupe de professeurs et de Corporations scientifiques de Montévidéo. Inspirés par pur amour pour la science, ils ont voulu rendre, par un trait aussi noble que généreux, un magnifique hommage d'affection et de vénération au vieil investigateur. Que tous ceux qui ont contribué à ce témoignage spirituel veuillent bien accepter ici l'expression de ma plus profonde et cordiale gratitude; je leur en serai éternellement reconnaissant. Au risque de blesser leur modestie, je désire citer les souscripteurs les plus signalés et les plus illustres, et offrir spécialement le tribut de ma reconnaissance au Dr. Alfredo Navarro, Doyen de la Faculté de Médecine et à ses dignes collègues les Docteurs Pou y Orfila, Manuel Quintela, Lasmier, Isola, Scaltritti et Poney; ma gratitude la plus sincère aussi au Dr. Victor Arcelus, Président de l'*Institución cultural española*, aux sympathiques étudiants de l'*Instituto de Estudios científicos*, qui ont apporté à l'entreprise l'entrain et la chaleur de leur enthousiasme juvénile, et enfin, à mon cher et savant ami le Dr. Estable, Président de la *Commission de l'Hommage*.

Madrid, le 20 Mai 1929.

S. R. CAJAL.

NOS ANCIENS TRAVAUX SUR LA NEUROGENÈSE

AVANT-PROPOS

Nous réunissons dans cet ouvrage quelques monographies qui, parce qu'elles ont été publiées il y a longtemps en espagnol, ne sont que peu ou point connues des neurologistes, surtout depuis la disparition des grands maîtres de la Neurologie, tels que His, Kölliker, Waldeyer, Golgi, van Gehuchten, Retzius, Edinger, etc. qui eurent la bonté de confirmer nos recherches. Pour la commodité de ceux qui s'intéressent à la question de l'évolution des neurones, nous y avons ajouté d'autres travaux déjà publiés depuis des années dans des revues scientifiques peu consultées aujourd'hui, ou dont la publication a cessé, et qu'il est par conséquent difficile de se procurer.

Tous ces travaux sont reproduits ici d'une manière littérale, tant en ce qui concerne le texte que les gravures. Nous nous sommes seulement permis deux modifications en faveur du lecteur, à savoir:

1° D'omettre parfois certaines considérations de caractère polémique qui n'ont plus d'intérêt aujourd'hui, et qui auraient démesurément élargi le cadre de ce livre.

2° D'ajouter l'une ou l'autre note relative à nos opinions actuelles, quand celles-ci, en vertu d'investigations modernes propres ou étrangères, diffèrent de nos anciennes interprétations. Les notes récentes portent au bas cette remarque: (Note de l'édition actuelle.)

Nous avons l'espoir que cette compilation de faits neurogéniques plus ou moins anciens, mais scrupuleusement observés, sera utile aux neurologistes actuels qui pourront, en pleine connaissance, tracer l'histoire de chaque découverte et juger avec impartialité de la valeur positive des apports de tous ceux qui, comme nous, se sont consacrés à la recherche du problème difficile et attrayant de l'ontogénie des centres nerveux.

Madrid, Mai 1929.

MÉMOIRES REPRODUITS DANS CE VOLUME

	Pages.
REMARQUE DE L'AUTEUR	V
AVANT-PROPOS	VII

Section I.

I. — A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet	1
II. — Genèse des fibres nerveuses de l'embryon et observations contraires à la théorie catenaire	15
III. — Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes avec quelques remarques sur l'hypothèse neurogénétique de Hensen-Held	81
IV. — Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire	127

Section II.

V. — Notes sur l'évolution ontogénique du cervelet. Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleux	147
VI. — A propos de certains éléments bipolaires du cervelet avec quelques détails nouveaux sur l'évolution des fibres cérébelleuses	167
VII. — Évolution des grains du cervelet	186
VIII. — Évolution des grandes cellules étoilées de la couche des grains et d'autres corpuscules du cervelet	189
IX. — La charpente neurofibrillaire dans la cellule de Purkinje jeune et son évolution	192
X. — Des erreurs évolutives dans l'écorce cérébelleuse	212

Section III.

Neurogenèse de l'écorce cérébrale.

XI. — Évolution des cellules de l'écorce cérébrale	217
Cellules spéciales de la couche moléculaire du cerveau	227
Travaux postérieurs sur l'évolution des cellules allongées ou spéciales de la couche moléculaire	232
Différenciation cytologique des cellules pyramidales de l'écorce cérébrale	238

Section IV.

Pages.

XII. — A. Évolution des éléments constitutifs de la rétine	243
XIII. — B. Nouvelles observations sur l'évolution de quelques éléments rétinieniens	254
XIV. — C. Évolution des neurones horizontaux de la rétine de la souris et leurs changements accidentels de situation et de direction.	269
XV. — Évolution de l'appareil réticulaire de la rétine	292

Section V.

XVI. — Quelques détails sur le mécanisme génétique des terminaisons nerveuses intraépithéliales, sensibles et sensoriales	297
A. Genèse des terminaisons nerveuses sensibles	299
B. Genèse des terminaisons nerveuses sensoriales. (Nerfs vestibulaires, cochléaires et gustatifs)	321
XVII. — Quelques observations contraires à l'hypothèse <i>syncytiale</i> de la régénération des nerfs et de la neurogenèse normale.	347
XVIII. — Contribution à l'étude de la structure des plaques motrices.	379
XIX. — Quelques remarques sur les plaques motrices de la langue des mammifères	384

A QUELLE ÉPOQUE APPARAISSENT LES EXPAN-
SIONS DES CELLULES NERVEUSES DE LA MOELLE
ÉPINIÈRE DU POULET (1)

His a décrit (2) dans la moelle de l'embryon humain âgé de quatre semaines deux zones: l'une interne, épithéliale, qui entoure le canal médullaire (*Säulenschicht*), et l'autre périphérique (*Mantelschicht*), composée de cellules nerveuses primordiales ou neuroblastes, lesquelles se présentent en forme de poire, possédant une seule expansion, le cylindraxe, dirigé vers la substance blanche. Cette disposition piri-forme des neuroblastes a été tout récemment confirmée par Lachi (3).

Nos recherches à l'aide des procédés courants (inclusion en celluloïdine, ou en paraffine, coloration à l'hématoxyline ou au carmin, etc.) sur la moelle du poulet au 3^e et au 4^e jour de l'incubation, nous ont permis de vérifier les intéressantes observations de His à l'égard des névroblastes et des cellules épithéliales primordiales. Nous avons aussi reconnu que le faisceau de substance blanche que l'on découvre sur la partie latérale-postérieure de la moelle du 3^e au 4^e jour, est formé exclusivement par des prolongations centrales des cellules bipolaires des ganglions rachidiens, sans que l'on puisse jamais voir une fibrille sortir de ce faisceau pour arriver à la substance grise embryonnaire.

Désirant vérifier et compléter ces trouvailles de His par la méthode de Golgi, en étudiant de préférence l'ordre dans lequel apparaissent les expansions nerveuses et protoplasmiques dans chaque région de la substance grise embryonnaire, nous avons fait une série d'essais

(1) Publié dans *Anatomischer Anzeiger*, 1890. Bd. V.

(2) «Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark.» *Arch. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 1887, et *Abhandlungen der mathem.-phys. Klasse der Königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften*, Bd. XV, num. 4, 1889.

(3) *Contributo alla Istogenesi della neuroglia*, etc, Pisa, 1890.

d'imprégnation (méthode de Golgi) sur des moelles aux 3, 4, 5, 6, etc., jours de l'incubation.

Les données recueillies sont très incomplètes; car malheureusement il est impossible d'obtenir la réaction noire avant le 4^e jour de l'incubation. Même au 4^e jour, les résultats sont très incertains; c'est seulement à partir du 5^e jour qu'on arrive à colorer à coup sûr presque tous les éléments médullaires.

Nous allons brièvement exposer les phases évolutives que nous avons pu constater depuis le 4^e jour de l'incubation. Disons en passant que ces données se rapportent exclusivement à la moelle dorsale et cervicale.

4^e jour. — A cette époque les éléments nerveux de la corne antérieure, à savoir, les cellules radiculaire, les cellules du cordon antéro-latéral, quelques éléments commissuraux placés très en avant, sont déjà fort développés; cependant si l'on observe, par exemple, une cellule radiculaire antérieure (fig. 1, A), on remarque qu'elle conserve encore, malgré les expansions protoplasmiques secondaires, une forme en fuseau qui rappelle la disposition piriforme des névroblastes de His. Cet allongement est encore plus prononcé sur quelques éléments dont le cylindraxe se continue avec les tubes du cordon latéral ou antérieur (fig. 1, C, B).

Par contre, les cellules de la commissure antérieure, particulièrement celles placées dans la partie plus postérieure du *manteau*, conservent parfaitement leur caractère névroblastique, et apparaissent à peu près comme les éléments embryonnaires décrits par His dans la moelle humaine (fig. 1, D, E).

C'est sur ces éléments que nous sommes arrivé à suivre toutes les phases de la croissance et de l'évolution des expansions protoplasmiques et nerveuses. Ces éléments sont piriformes ou pyramidaux avec des facettes qui semblent toucher celles des corpuscules voisins. Ceux placés dans la portion plus postérieure du *manteau* en contact avec la surface médullaire postérieure, sont dépourvus d'expansions protoplasmiques ou en possèdent seulement une, très courte et grossière, qui semble se diriger vers l'épendyme (fig. 1, E). Mais les cellules situées dans la zone plus antérieure (D) sont déjà pourvues de quelques pointes ou épines raides, irrégulières qui représentent l'esquisse des prolongements protoplasmiques futurs.

La portion antérieure de ces éléments piriformes s'étire en cône très allongé et se continue avec une fibre nerveuse. Cette fibre se dirige en avant, constituant avec ses pareilles un faisceau antéro-postérieur divergent qui s'engage dans la commissure antérieure, et arrive en par-

tie au cordon antérieur du côté opposé. Chaque fibre de ce faisceau commissural se termine à des distances variables, en raison de son degré d'accroissement, par un renflement conique recouvert d'expansions épineuses fort irrégulières. Ce renflement terminal, que nous appelons *cône de croissance*, dénonce d'une manière évidente, l'extrémité de toute fibre nerveuse en voie d'évolution. On le reconnaît très bien, en

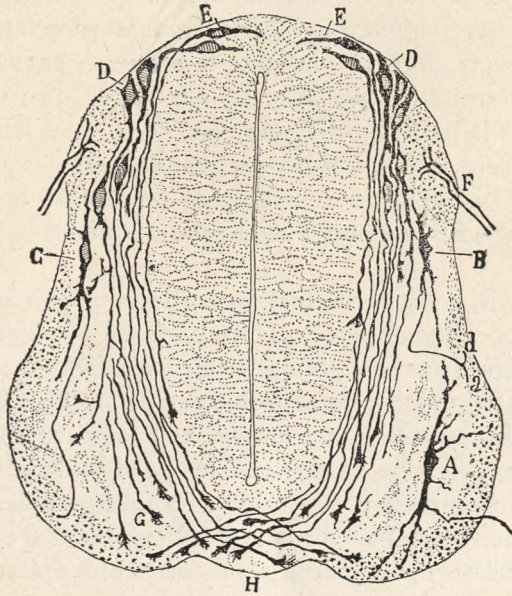


Fig. 1. — Coupe de la moelle dorsale d'un embryon du poulet au 4^e jour de l'incubation. Méthode de Golgi très rapide: A, cellule de la racine antérieure; B, cellule du cordon antéro-latéral; C, cellule du cordon antérieur; D, neuroblastes piriformes dont le cylindraxe termine au niveau de la commissure antérieure par un cône de croissance; E, cellules nerveuses primordiales qui conservent encore la forme des spongioblastes; F, racine postérieure; G, cônes de croissance; H, commissure antérieure embryonnaire. (Cellules prises dans deux coupes successives.)

outre, par la couleur brune ou châtain-clair que prennent les petites expansions épineuses qui garnissent sa surface, imprégnées au chromate d'argent (fig. 1, G, H). Quelquefois, le cône de croissance possède des prolongements plus longs, triangulaires, lamelleux, parfois ramifiés, qui semblent s'insinuer entre les éléments nerveux, en se frayant un chemin au travers du ciment interstitiel.

Les éléments commissuraux plus embryonnaires siègent dans la zone la plus postérieure du manteau, en contact avec la surface médullaire, et entre le faisceau vertical de la racine postérieure et la rangée de l'épithélium (fig. 1, D). Les cellules commissurales dont le cylindre-

axe est très court (appartenant naturellement aux plus embryonnaires) se distinguent à peine des éléments épithéliaux. Elles sont placées entre ces derniers, partageant leur forme et leur direction, envoyant deux prolongations: l'une interne, épendymale, qui arrive jusqu'auprès du canal central; et l'autre externe, le cylindraxe primitif, qui trace un arc de cercle pour devenir antéro-postérieure (fig. 1, *E*) et se terminer en cône de croissance. Quelquefois, le cylindraxe très court se bifurque, fournissant deux cônes terminaux qui paraissent aller, l'un vers la commissure antérieure, l'autre vers le cordon latéral immédiat.

Ces éléments dont la forme et la situation encore épithéliales prouvent leur étroite parenté avec les spongioblastes, se rencontrent aussi, tant dans la partie postérieure, que dans celle latérale de l'épithélium médullaire, sur des embryons plus avancés (jusqu'au 9^e jour de l'incubation). Dans la figure 4 nous avons représenté quelques-uns de ces éléments pris sur une coupe de moelle du poulet au 8^e jour de l'incubation.

A notre avis, outre la production des neuroblastes aux dépens des cellules rondes, se multipliant par karyokinèse et siégeant entre les expansions internes des spongioblastes (*cellules germinatives* de His), il existe aussi une formation de neuroblastes par la différenciation et le déplacement des éléments épithéliaux. Le filament radial ou externe constituerait le cylindraxe, et l'appendice épendymal ou interne deviendrait peut-être la première expansion protoplasmique. Si nous rejetons cette origine épithéliale directe, il est impossible d'expliquer pourquoi les neuroblastes plus jeunes ont la forme plus épithéliale que ceux plus avancés en développement, et pourquoi certaines cellules nerveuses embryonnaires présentent le siège, l'orientation, et les connexions des spongioblastes (voyez la fig. 1, *E*, fig. 4, *A*, *B*, *C*, et fig. 7, *a*) (1).

C'est peut-être à cause d'une atrophie de l'expansion épendymale que certaines cellules deviennent piriformes ou polyédriques comme celles représentées par His. Néanmoins, n'ayant pas réussi à imprégner les éléments nerveux plus jeunes (au 3^e jour de l'incubation par exemple) nous n'osons pas nier l'existence de neuroblastes primitivement piriformes ou sphériques, surtout dans la région de la corne antérieure où le développement est très précoce.

5^e jour. — Les cellules commissurales que nous venons de décrire

(1) Nous n'osons pas affirmer maintenant cette interprétation, parce que l'apparence épithéliale de certains neuroblastes pourrait aussi s'expliquer par un retard de leur émigration vers la périphérie et par l'adaptation morphologique aux interstices des colonnes épithéliales. (*Note de l'édition actuelle.*)

conservent encore leur allongement antéro-postérieur (fig. 2, *D*, *E*) et leur aspect général fusiforme; mais sur quelques-unes on aperçoit déjà des expansions protoplasmiques latérales et particulièrement un appendice plus gros dirigé en arrière (expansion épendymale). La plupart des cylindraxs atteignent déjà, après avoir traversé la commissure, la

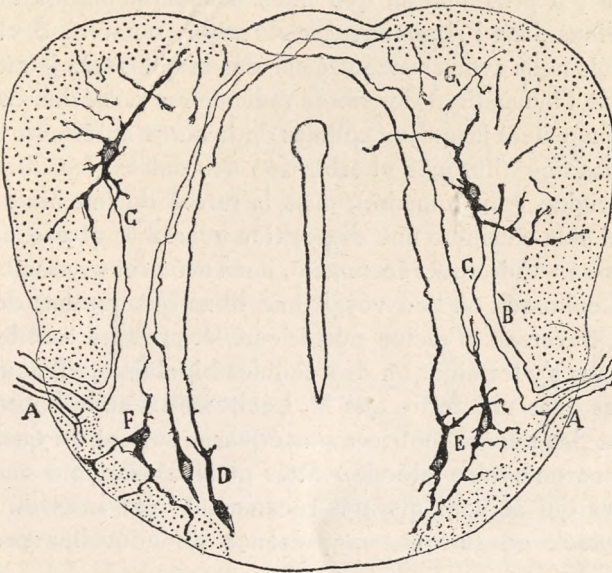


Fig. 2. — Coupe transversale de la moelle d'un embryon du poulet au 5^e jour de l'incubation: *A*, racine postérieure; *B*, cylindrax moteur formant partie de la racine postérieure; *C*, cylindrax moteur provenant de certaines cellules de la corne antérieure et marchant à la racine postérieure; *D*, cellules de la commissure antérieure, conservant un aspect embryonnaire; *E*, cellules plus développées; *G*, fibrilles collatérales de la substance blanche en voie de croissance. (Cellules prises de trois coupes successives).

région du cordon du côté opposé. On y trouve cependant plusieurs cônes de croissance au niveau de la commissure antérieure et sur des parties immédiates.

Les cellules du cordon antéro-latéral, celles de la racine antérieure, les éléments commissuraux plus antérieurs sont déjà complètement formés. Quant aux éléments du cordon postérieur, ils ne se sont pas montrés, ou du moins il ne sont pas bien distincts des spongioblastes postérieurs.

C'est dans les moelles du 5^e jour que l'on trouve quelquefois bien colorées les cellules motrices des racines postérieures (fig. 2, *B*, *C*).

Lenhossék affirme (1) qu'il a pu voir leurs cylindraxes déjà imprégnés au 4^e jour; nous ne sommes arrivé à les colorer qu'au commencement du 5^e jour; mais il est certain, attendu le degré d'évolution que montrent leurs cellules d'origine, que les dites fibres doivent apparaître du 3^e au 4^e jour, au moins, de l'incubation.

L'histoire de ces fibres motrices de la racine postérieure est très récente. Elles ont été découvertes en même temps par Lenhossék et par nous. Il y a près d'un an que nous en soupçonnions l'existence. Nous écrivions dans l'*Anatomischer Anzeiger*, numéros 3 et 4, 1890: «Quelquefois nous avons rencontré sur des moelles très jeunes (poulet au 5^e jour de l'incubation) des fibres radiculaires postérieures, grosses, qui se prolongeaient jusqu'aux cellules de la corne antérieure sans montrer la disposition bifurquée et arborisée des autres (les fibres sensibles ou d'origine ganglionnaire); mais la rareté du fait nous empêche de savoir si cela constitue une disposition constante et particulière aux fibres épaisses.» Puis, tout récemment, nous avons envoyé une préparation à M. Lenhossék où l'on voyait une fibre qui, partant de la corne antérieure, traversait la racine postérieure et presque tout le ganglion rachidien sans s'y terminer en des cellules bipolaires. «Il nous semble, disions-nous dans une lettre que M. Lenhossék a eu la bonté de citer, que ce sont des racines motrices postérieures sortant de quelques cellules de la corne antéro-latérale.» Mais nous conservions encore quelques doutes qui se sont dissipés récemment, par suite du travail de von Lenhossék et, surtout, en présence de nouvelles préparations plus démonstratives.

Les cellules d'origine de ces fibres motrices sont copiées d'après nature, et très exactement, dans la figure 2, C. Elles siègent dans la partie postérieure de la corne antérieure, montrant une forme un peu en fuseau et une dimension considérable. Le cylindraxe part d'une expansion protoplasmique et, une fois arrivé au niveau du cordon postérieur embryonnaire (primordial postérieur de His), il trace un angle aigu ou droit, pour devenir oblique en dehors et en avant et pénétrer dans la racine postérieure. Pendant son trajet intra et extramédullaire, ce cylindraxe ne donne aucune branche collatérale.

Le nombre de ces cellules motrices nous semble très restreint; car dans plusieurs centaines de préparations de la moelle embryonnaire que nous possédons, nous avons trouvé seulement 8 ou 10 éléments de la corne antérieure dont le cylindraxe se dirigeait vers la racine posté-

(1) «Über Nervenfasern in hinteren Wurzeln, welche aus dem Vorderhorn entspringen», *Anatomischer Anzeiger*, numéros 13 et 14, 1890.

rieure. Il faut tenir compte ici de la difficulté de colorer ces fibres; les seules colorations efficaces de celles-ci ont été obtenues entre le 5^e et le 6^e jour. Depuis cette époque, il n'y a que les fibres radiculaires sensitives qui se colorent.

A la fin du 5^e jour, apparaissent dans la portion interne du cordon antérieur les premières collatérales de la substance blanche. Ce sont de très courts filaments, droits, non ramifiés et terminés le plus souvent par des renflements coniques, munis parfois de minuscules épines divergentes (fig. 2, G). Les autres collatérales ne sont pas encore développées.

6^e jour. — Les collatérales du cordon antérieur s'allongent et sont déjà pourvues de quelques ramifications terminales qui pénètrent profondément dans la substance grise. Du cordon latéral poussent aussi des fibrilles collatérales naissantes.

7^e jour. — Les collatérales du cordon antéro-latéral s'allongent et se ramifient de plus en plus (fig. 3, B). On aperçoit déjà quelques-unes de ces fibrilles, provenant du cordon antérieur (portion interne) lesquelles croisent la commissure antérieure et se terminent par une large arborisation variqueuse dans la corne antérieure de l'autre côté (figure 3, A).

A cette époque apparaissent les fibrilles collatérales du cordon postérieur (fig. 3, D) dont les plus précoces sont celles provenant de la portion interne. Elles se terminent aussi par des renflements comparables aux cônes de croissance des cylindraxes.

8^e jour. — Le nombre des cellules commissurales et de celles des cordons est très augmenté, ce qui provient, comme on a pu le reconnaître sur la figure 4, de la différenciation et du déplacement des cellules épithéliales. Plusieurs de celles-ci conservent très bien leur forme allongée et leur situation entre les éléments épithéliaux, desquels elles diffèrent principalement en ce que l'expansion externe est devenue un

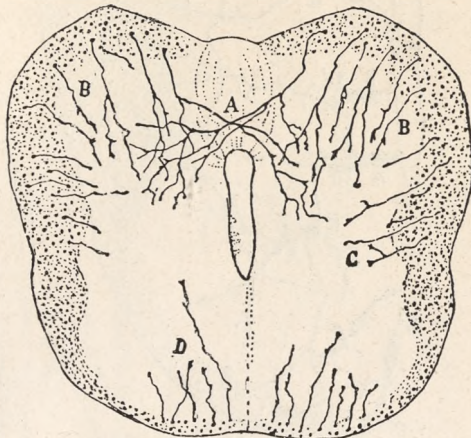


Fig. 3. — Coupe de la moelle de l'embryon du poulet au 7^e jour de l'incubation. Même méthode d'imprégnation : A, fibrilles collatérales du cordon antérieur constituant un entrecroisement dans la commissure antérieure; B, fibrilles collatérales moins développées et terminées par des cônes de croissance; D, collatérales du cordon postérieur; C, collatérales les plus embryonnaires appartenant au cordon latéral.

cylindraxe, s'infléchissant et marchant soit à la commissure antérieure, soit à la substance blanche immédiate, pour se continuer finalement avec un ou plusieurs tubes nerveux. On peut noter dans ces cellules

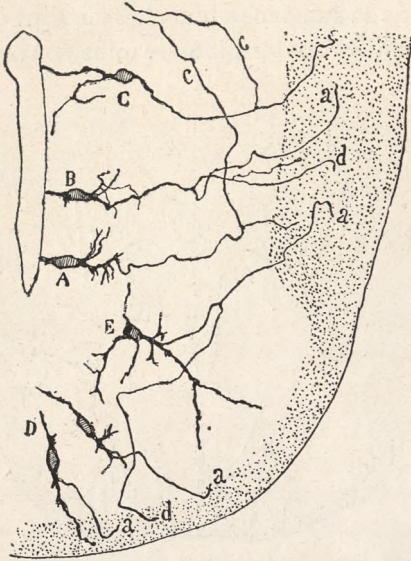


Fig. 4. — Coupe transversale de la région postérieure et latérale de la moelle d'un embryon du poulet au 8^e jour de l'incubation. On y trouve des cellules avec la forme et la situation des cellules épithéliales: A, cellule nerveuse latérale dont le cylindraxe marche vers la commissure antérieure; B, une autre dont le cylindraxe se divise en rameaux ascendant et descendant dans le cordon latéral; C, cellule dont le prolongement épendymal est déjà ramifié; D, cellules nerveuses embryonnaires du cordon postérieur; E, cellule déjà déplacée dont le cylindraxe forme une fibre du cordon latéral et une autre du cordon postérieur.

NOTE. — La lettre a signifie que la fibre suivait un cours ascendant dans la substance blanche; d, signifie descendant; c, veut dire fibre commissurale.

(figure 4, D, C) que la prolongation épendymale s'est transformée en la première expansion protoplasmique. Les ramifications secondaires semblent partir premièrement des côtés des prolongements primordiaux (près du corps cellulaire), puis du corps protoplasmique, lequel se conserve quelque temps libre d'expansions.

Du 7^e au 8^e jour prennent naissance les fibrilles collatérales des racines postérieures sous la forme d'expansions droites, courtes et terminées par des varicosités (cônes de croissance). Mais le développement complet de ces ramilles arrive seulement du 10^e au 12^e jour de l'incubation.

Durant le 8^e jour de l'incubation et peut-être aussi dans les suivants, naissent de nouvelles fibres de la commissure antérieure. Il s'agit de cellules de la corne postérieure dont le cylindraxe se bifurque, constituant une fibre qui se rend au cordon postérieur (continuée avec une fibre verticale tantôt

par coude, tantôt par division en T), et une autre qui, se dirigeant en avant, gagne la commissure antérieure, arrivant, dans les jours suivants, jusqu'au cordon antéro-latéral du côté opposé. Le cône de croissance (figure 5, *côn.*) est très long et épais. Dans la figure 5, B, il n'est pas encore arrivé à traverser la région commissurale.

C'est aussi, durant ce temps, que se sont déjà formées, en grande partie, les cellules de cylindraxe complexe, c'est-à-dire, ces éléments

singuliers dont l'expansion nerveuse fournit deux ou un plus grand nombre de fibres de la substance blanche.

Dans la figure 5 nous avons reproduit les éléments de cette catégorie qui se présentent le plus souvent dans nos préparations. Par la

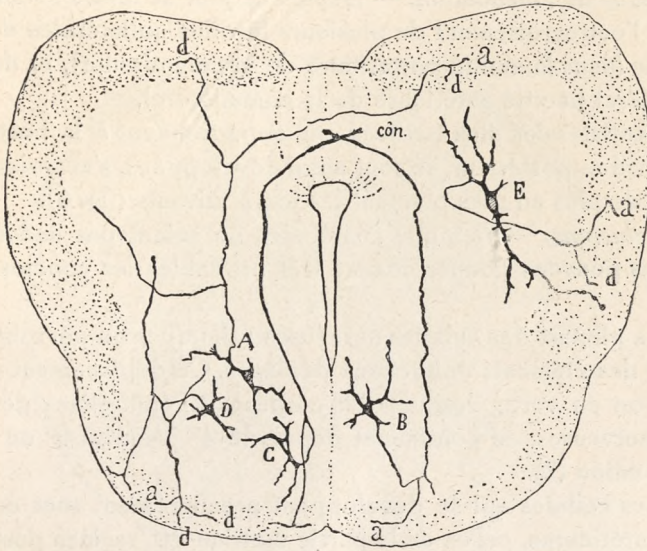


Fig. 5. — Coupe de la moelle d'un embryon du poulet au 8^e jour de l'incubation. On a réuni dans cette figure quelques cellules de cylindraxe complexe. A, cellule de la corne postérieure dont le cylindraxe forme une fibre du cordon antérieur gauche et, au moyen d'une division en T, une autre du cordon antérieur droit; B et C, cellules qui forment une fibre du cordon postérieur et une autre de la commissure antérieure; cette dernière est encore en voie d'accroissement; D, cellule de la corne postérieure continuée avec 4 fibres du cordon postérieur; E, cellule dont le cylindraxe forme, après bifurcation, deux fibres du cordon antéro-latéral placées dans des plans distincts de la substance blanche. (Cellules prises dans trois coupes proches de la moelle).

terminaison du cylindraxe on peut les diviser en: 1, cellules des deux cordons antérieurs (fig. 5, A); 2, cellules du cordon postérieur et du cordon latéral du même côté (fig. 4, E); 3, cellules du cordon postérieur et du cordon antéro-latéral du côté opposé (fig. 5, B, C); 4, cellules du cordon latéral et du cordon antérieur de l'autre côté (figure 4, A, C); 5, cellules dont les ramilles du cylindraxe se continuent avec diverses fibres d'un même cordon, soit antérieur, soit latéral ou postérieur (fig. 5, D).

9^e jour de l'incubation. — Depuis ce jour les fibres collatérales de la substance blanche ainsi que celles des cylindraxes qui traversent

la substance grise sont déjà presque complètement formées. Cette dernière offre un plexus inextricable et constitué par l'entrecroisement des arborisations variqueuses des collatérales des cordons et des racines postérieures. L'arborisation de chaque fibrille ressemble, comme l'a fait observer Koelliker (1), à celle du cylindraxe dans la plaque du Rouget.

10^e jour de l'incubation. — Depuis ce jour se forme la commissure grise par l'entrecroisement de plusieurs fibrilles collatérales du cordon postérieur (dans la moitié postérieure de la commissure), et du cordon antéro-latéral (moitié antérieure de la commissure).

Les collatérales plus tardives, qui appartiennent à la portion latérale du cordon postérieur, se sont aussi développées, s'accroissant et se ramifiant de plus en plus pendant les jours suivants (fig. 6).

Conclusions. — Bien que nos études ne soient pas encore terminées, nous pouvons donner comme très probables les conclusions suivantes:

1. La plupart des cellules nerveuses primitives ou névroblastes de His, sont des éléments épithéliaux déplacés. Ce déplacement et la différenciation en vertu desquels les corpuscules épithéliaux deviennent cellules nerveuses, se continuent depuis le 3^e jusqu'au 9^e ou 10^e jour de l'incubation (2).

2. Les cellules qui se développent premièrement sont celles des racines antérieures, celles de la partie motrice des racines postérieures et celles du cordon antérieur; puis se différencient les éléments du cordon latéral et quelque temps après ceux de la commissure antérieure. On peut considérer les cellules du cordon postérieur comme les plus tardives (7^e au 12^e jour de l'incubation).

3. Les névroblastes offrent deux expansions: l'une interne ou épendymale qui représente la première branche protoplasmatique; l'autre externe ou radiale qui constitue le cylindraxe. Quelquefois l'expansion interne est très courte ou atrophiée, ce qui donne aux névroblastes la forme de poire signalée par His. La cellule nerveuse a, par conséquent, à son origine, une forme bipolaire.

4. Les expansions protoplasmatiques secondaires croissent par des

(1) «Über feineren Bau des Rückenmarkes.» *Aus d. Sitzungsber. d. Würzburg. Phys.-med. Gesellsch.*, 1890. Sitz. 8 Mars.

(2) Mes recherches ultérieures faites à l'aide des méthodes neurofibrillaires ne confirment pas cette interprétation. Il pourrait se faire que, d'accord avec l'avis de His, les neuroblastes proviennent d'une lignée spécifique de cellules germinales. (*Note de l'édition actuelle.*)

épines sorties du corps ou des deux expansions primordiales. Leur extrémité d'accroissement est variqueuse et très souvent arrondie et renflée.

5. La prolongation nerveuse ou cylindraxe s'accroît par un renflement conique à base périphérique, souvent garni d'excroissances épineuses colorées en jaune brunâtre par le chromate d'argent (cônes

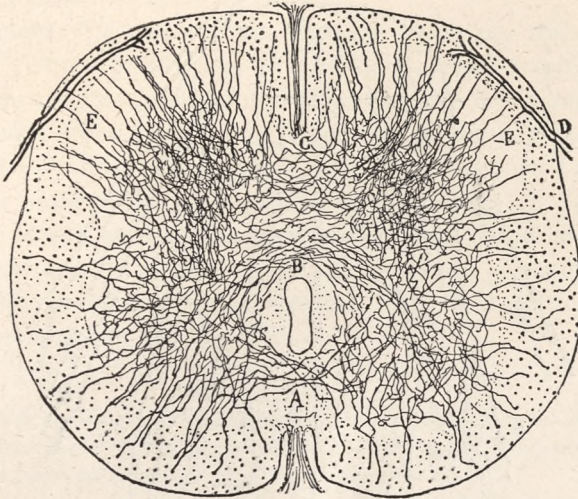


Fig. 6. — Coupe transversale de la moelle d'un embryon du poulet au 10^e jour de l'incubation: *A*, collatérales de la commissure antérieure; *B*, collatérales de la commissure postérieure (portion antérieure); *C*, collatérales ormant la portion postérieure de la commissure postérieure; *D*, racines postérieures; *E*, collatérales de la tige des racines sensitives.

de croissance). Ce cône ou grumeau protoplasmique terminal représente une arborisation terminale rudimentaire.

6. Les fibrilles collatérales de la substance blanche commencent à se développer au 5^e jour de l'incubation dans la région du cordon antérieur. Au 7^e jour apparaissent celles du cordon postérieur; puis (du 7^e au 9^e) les ramilles collatérales des racines postérieures, et en dernier terme (10^e et successifs), les filaments collatéraux des fibres nerveuses qui croisent la substance grise.

7. Toutes les ramilles collatérales s'accroissent aussi par un cône ou grumeau protoplasmique terminal. Seulement ce cône est très petit en comparaison de celui des bouts des cylindraxes.

Addenda.

Après avoir écrit ce mémoire nous avons obtenu, en modifiant un peu la méthode rapide, des imprégnations des moelles du poulet au 3^e jour de l'incubation. Nous avons eu le plaisir de voir confirmées nos

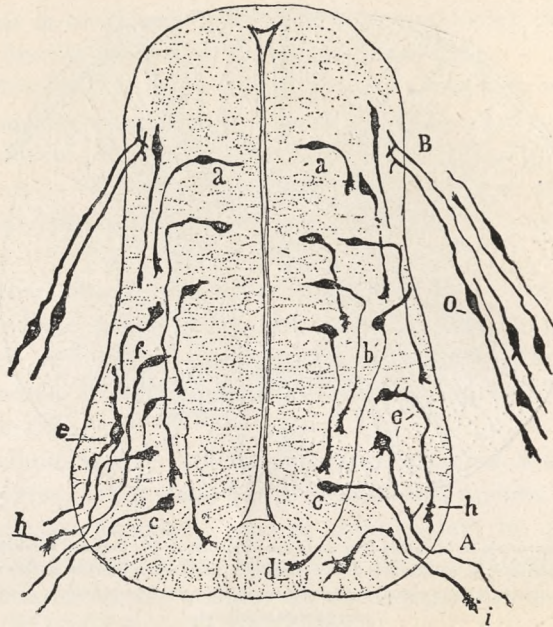


Fig. 7. — Coupe de la moelle d'embryon du poulet au 3^e jour de l'incubation: A, racine antérieure; B, racine postérieure; a, cellules nerveuses très jeunes; b, autres cellules plus développées et probablement commissurales; c, cellule pyriforme des racines antérieures; d, cône de croissance d'un cylindraxe commissural; e, cellules radiculaires qui présentent déjà des rudiments de branches protoplasmiques; f, g, cellules; h, i, cônes de croissance des racines antérieures; o, cellules ganglionnaires. (Cellules prises dans quelques coupes successives de la même moelle).

suppositions touchant le développement des éléments nerveux des racines antérieures et de la commissure, qui se montrent au 3^e jour, comme on peut l'observer dans la fig. 7, sous une forme parfaitement embryonnaire.

La plupart des éléments apparaissent avec une expansion nerveuse en voie d'accroissement, qui porte un cône de croissance très robuste (figure 7). Les éléments plus jeunes ont une forme en arc à concavité interne, et une très courte dimension. Ils sont encore placés entre

les éléments épithéliaux (fig. 7, *a*), offrant comme ceux-ci une prolongation épendymale (1). Mais aussitôt que les cellules nerveuses deviennent externes, la prolongation épendymale s'atrophie, et il apparaît des expansions protoplasmiques (*b, e, f, c*) sous la forme d'épines raides, à peine perceptibles.

On peut voir, également, qu'à cette époque les racines postérieures sont en grande partie formées (*B*), ainsi que les antérieures (*A*), sur lesquelles il n'est pas rare de trouver quelque cylindraxe en voie de développement (*h, i*).

En résumé: Chaque cellule nerveuse passe par trois phases successives: 1. *Phase épithéliale ou bipolaire*, durant laquelle la cellule conserve encore une position convergente entre les spongioblastes, et une expansion épendymale ou interne (fig. 7, *a*). 2. *Phase unipolaire* (névroblaste de His) qui survient en conséquence de l'atrophie plus ou moins complète de l'expansion épendymale (*f, c*). Souvent, cette phase fait défaut, l'expansion interne devenant le premier appendice protoplasmique. 3. *Phase multipolaire*, arrivant par suite des projections protoplasmiques du corps cellulaire et de la portion plus immédiate des expansions primordiales.

(1) Cette prolongation épendymale a été confirmée dans ces dernières années par les méthodes neurofibrillaires d'abord par Held et nous, et ultérieurement par Tello. (*Note de la réimpression actuelle de ce mémoire.*)

II

GENÈSE DES FIBRES NERVEUSES DE L'EMBRYON ET OBSERVATIONS CONTRAIRES À LA THÉORIE CATENAIRE ⁽¹⁾

I

Il est notoire que dans le cours de ces dernières années, et grâce aux travaux de Beard, Dohrn, Balfour et qui ont été continués par leurs disciples enthousiastes, il se répand une conception sur la genèse des nerfs en franche opposition avec le monogénisme classique de Kupffer et His. Telle est la *théorie catenaire*, erreur mille fois réfutée sur le terrain de l'observation, mais qui renaît sans cesse, cultivée par des savants chez lesquels l'esprit de paradoxe et la soif de nouveauté entraînent à la négation des faits les mieux démontrés, et à la tâche inféconde et naïve de vouloir découvrir de nouveau ce qui a été découvert.

Cette conception consiste à supposer que l'axone n'est point le résultat de la croissance de l'expansion principale d'un neuroblaste ou cellule nerveuse primordiale, mais qu'il représente le produit commun de l'activité d'un grand nombre de cellules embryonnaires d'origine ectodermique. La série cellulaire primitive, dont la fusion donne lieu au cylindraxe, affecterait la forme d'une chaîne. Plus tard, on différencierait dans cette masse protoplasmique commune une partie conductrice en continuation secondaire avec les cellules nerveuses, et une autre partie adventice constituée par les corpuscules de Schwann. Plusieurs fibres nerveuses pourraient s'engendrer dans le protoplasme de chaque chaîne.

Telle est, dans sa plus simple expression, l'aventureuse *hypothèse*

(1) Publié dans *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas*, Tomo IV, fasc. 4, 1906.

catenaire, qui a été soutenue il y a déjà longtemps par Beard (1), Dohrn (2) et Balfour (3) pour les nerfs périphériques, et par Paladin (4) pour les nerfs centraux.

C'est en vain que cette opinion, fondée sur les révélations incertaines des méthodes asélectives, fut réfutée par His, nous-même, Lenhossék, Retzius, Kölliker, Harrison et tous ceux qui, dégagés de tout esprit de secte et seulement attentifs aux faits clairement et nettement observables, ont étudié scrupuleusement la genèse des cellules et des fibres nerveuses dans la moelle embryonnaire de presque tous les vertébrés. L'erreur se reproduit tous les jours et l'on peut même affirmer qu'elle a évolué dans ces derniers temps, en se prêtant aux fantaisies les plus bizarres. Et comme il en est de toutes les conceptions dépourvues de réalité objective, chacun des adeptes de cette théorie professe un credo particulier, inconciliable, du moins en partie, avec le credo de ses corréligionnaires. Il est en vérité très affligeant de voir comment ces romantiques de l'investigation, au lieu d'occuper leurs talents à amplifier et à consolider l'édifice biologique, n'ont d'autre souci que de le faire crouler sous prétexte d'en refaire les fondements! . . .

La preuve que notre jugement ne pêche en rien par excès, nous la trouvons dans les opinions proclamées au cours de ces dernières années par les partisans de l'hypothèse catenaire, parmi lesquels méritent d'être cités en particulier: Sedgwick, Bethe, Capobianco et Fragnito, Joris, Besta et Pighione.

Pour Sedgwick (5), les éléments nerveux manqueraient d'individualité dans leurs commencements, la substance grise n'étant tout simplement représentée que par une collection de noyaux disséminés au sein d'une masse protoplasmique commune, espèce de gangue intercellulaire, dans laquelle les appendices nerveux et protoplasmiques viendraient à se différencier ultérieurement. Le neuroblaste de His serait donc une pure illusion, comme le serait aussi la formation des expansions cellulaires par croissance et ramification. Un neuroblastè-

(1) BEARD: «The development of the peripheral nervous system in Vertebrates». *Quart. Jour. of micr. Science*, 1888. Voir aussi: «The Histogenesis of Nerve». *Anat. Ang.*, Bd., VII, 1892.

(2) DOHRN: «Studien zur Urgeschichte des Wirbelthierkörpers, Ganglienzellen und Nervenfasern». *Mittheil. aus der Zool. Station zu Neapel*, 1891.

(3) BALFOUR: *Handbuch der vergleichenden Embryologie*. — Traduction allemande de B. Vetter. Jena, 1881.

(4) PALADINO: Della continuazione del neuroglia nello scheletro mielinico, etc., e della costituzione pluricellulare del cilindrase. — *Rend. della R. Acad. delle Scienze fisiche e mat. di Napoli*, 1892.

(5) A. SEDGWICK: *Quart. Journ. of micr. Science*. — Vol. XXXVII, 1895.

me semblable composerait originellement la chaîne nerveuse, et c'est du sein de cette matière amorphe que surgiraient les axones comme une sorte de création.

Il n'existe aucune preuve positive d'une telle supposition. L'hypothèse en question est le fruit de l'application de méthodes incapables de révéler les contours cellulaires, et de l'interprétation grossièrement littérale des apparences offertes par les cordons fins mal colorés. N'est-il pas vrai que, en ne faisant point cas de tous les progrès de la technique et de la critique histologique, nous avons rebroussé chemin vers les âges ingénués du blastème de Schleiden et de Robin?

Et cependant, cette fantaisie de Sedgwick s'est vue accueillie chaleureusement par Bethe (1), investigateur éminent, dont le labeur scientifique, remarquable sous bien des rapports, tend excessivement à la critique négative. Le physiologiste de Strasbourg commence par consigner que, de l'examen des travaux de Kupffer, His, nous-même, Lenhossék, Harrison, Grunberg, etc., on vient à tirer l'impression que des expansions des neuroblastes émergent de la moelle épinière pendant les premières phases de l'évolution embryonnaire, mais l'on ne trouve point la preuve de ce que la portion extramédullaire soit le résultat de l'étirement de ces prolongements neuroblastiques. Au contraire, il lui semble plus probable que les cylindraxes des nerfs proviennent de la fusion et différenciation de neuroblastes périphériques au sein d'une chaîne cellulaire, en harmonie en cela avec l'opinion de Balfour, Götte, Beard, Dohrn, etc.

A l'appui d'une telle supposition, il débite dans les embryons de poulet du second au troisième jour de l'incubation, des coupes colorées à l'hématéine ou aux anilines acides, après fixation préalable en alcool. Et en s'appliquant de préférence à l'exploration des racines antérieures il trouve que celles-ci, dans leurs premières phases, ne sont constituées que par des séries ou chaînes cellulaires, unies entre elles par leurs pôles, et apparemment émigrées de la moelle épinière. Il cite des éléments de ce genre qui présentent la moitié du soma située au dedans de la moelle et l'autre moitié au dehors. Mais, chose étrange, et qui se trouve en contradiction avec la doctrine caténaire, il surprend en même temps parmi les facteurs de la racine, des expansions nées de cellules nerveuses médullaires (cellules non neuroblastiques, quoique d'origine ectodermique).

Les nerfs s'engendreraient aussi, à distance des centres, par diff-

(1) A. BETHE: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig, 1903.

renciation de chaînes cellulaires de neuroblastes dont il estime l'origine comme incertaine, malgré son affirmation de ce que ceux qui constituent les racines antérieures émanent de la moelle. Du second au quatrième jour de l'incubation chez le poulet, les nerfs changent d'aspect, et il apparaît déjà dans l'épaisseur des chaînes cellulaires des axones brillants parfaitement séparables du protoplasme commun et offrant une apparence d'indépendance, à laquelle, à son avis, devrait être attribuée l'erreur des monogénistes.

Enfin, les cellules nerveuses de la moelle épinière se modèleraient très prématurément. A l'encontre de nos assertions et de celles de Lenhossék, les dendrites apparaîtraient à partir du second jour de l'incubation. Mais ces expansions ne surgiraient point par croissance du protoplasme neuroblastique, mais par apposition et condensation d'un plasme intercalaire (le plasme de Sedgwick) au sein duquel logeraient les cellules nerveuses embryonnaires. C'est par solidification et apposition successive d'un blastème semblable qu'auraient lieu de même la croissance des nerfs et la multiplication de leurs axones. Quant aux noyaux de Schwann, ils se multiplieraient par mitose.

Ainsi qu'on le voit, les assertions vagues et les complications de la doctrine de Bethe, nées peut-être du propos louable de concilier la théorie catenaire avec les faits positifs de la neurogenèse, offrent tout le coloris d'une préconception scientifique. Dans son grand désir de cimenter solidement la théorie de la discontinuité, cet auteur recueille avec zèle tous les indices qui lui semblent favorables à cet effet, et il omet de citer, et par conséquent de réfuter, les faits adverses que fournissent les révélations manifestes et décisives de la méthode de Golgi. Et cependant, bien malgré lui, la vérité s'échappe fréquemment de sa plume, et elle apparaît dans l'objectivisme des descriptions de cet auteur et dans l'exactitude réaliste de ses figures. La précieuse confession qu'il fait de ce que les racines antérieures représentent des expansions de corpuscules de la substance grise; sa déclaration de ce que beaucoup d'axones des nerfs gisent intercatenaires ou intercellulaires (bien qu'avant ils fussent intracatenaires); la reconnaissance de ce que les noyaux abondent dans les nerfs, et cela d'autant plus que ceux-ci se trouvent plus avancés dans leur évolution; les figures dans lesquelles il dessine des faisceaux d'axones fins, indépendants et continus, situés entre des séries de cellules, tels que les ont représentés les partisans de la doctrine monogéniste, etc., sont autant de preuves de ce que le physiologiste de Strasbourg a passé tout près de la vérité, et il ne lui a manqué pour la reconnaître et la proclamer, que l'indépendance et la sérénité d'esprit nécessaires.

Imbus du même préjugé que Bethe, d'autres observateurs ont étudié le thème de la genèse des nerfs, parmi lesquels nous mentionne-

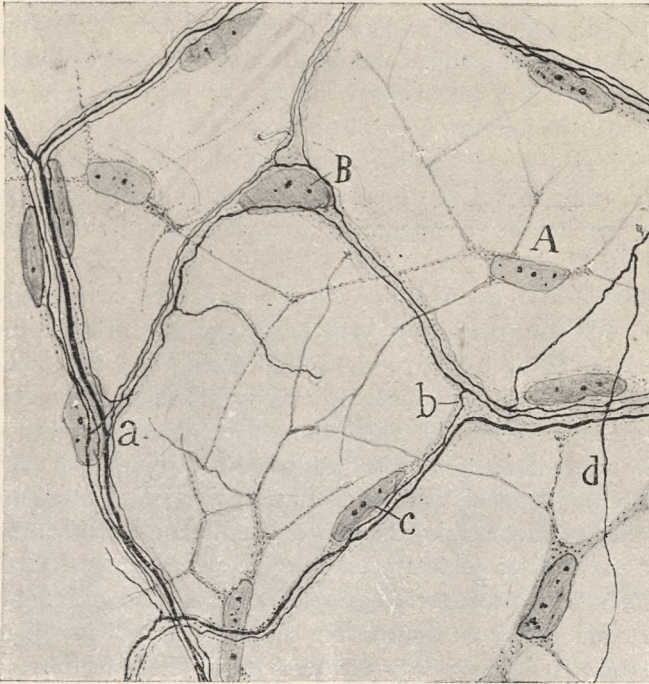


Fig. 1. — Plexus nerveux sensitif de la queue du têtard (méthode au nitrate d'argent réduit): A, cellules connectives; B, corpuscule de Schwann; a et b, parages de bifurcation des fibres nerveuses fines, non médullées.

rons Capoliano, Fragnito, Besta, Pognat, Joris, Olmer, Pighini et Schültze (1).

Pour aborder le problème neurogénique, O. Schültze (2) a choisi

(1) Nous supprimons dans cette traduction française la discussion des opinions de ces savants, puisqu'elles ont perdu tout intérêt depuis les investigations modernes de Lenhossék, Kölliker, les nôtres et celles de Held et Tello. Nous ne conservons que la critique de l'opinion de O. Schültze dans le but de mettre en relief les erreurs auxquelles se trouvent exposés tous ceux qui prétendent résoudre le problème de la neurogenèse en recourant aux procédés communs, incapables de révéler clairement les axones et leurs ramifications. (*Note de la traduction française.*)

(2) O. SCHÜLTZE: «Beiträge zur Histogenese des Nervensystems. etc.». *Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickl.* — Bd., LXVI, 1905. — Voir aussi: «Weiteres zur Entwicklung der peripheren Nerven, etc.». *Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg*. N. F. Bd. 37, 1905.

un objet d'étude tout particulier: les terminaisons sensibles périphériques des larves de triton et de salamandre. La méthode qu'il employa consistait à fixer les larves dans le bain osmio-bichromique, en colorant ensuite en masse la peau dans une solution alcoolique d'hématoxyline. Il reconnaît dans des préparations de ce genre l'existence, dans l'épaisseur du tissu connectif sous-cutané, de nombreux neuroblastes à figure en fuseau ou étoilée, anastomosés entre eux par leurs bouts et disposés en réseau compliqué à mailles étroites et polygonales dont l'ensemble forme un vrai *syncytium* de protoplasme réticulaire multinucléé, au sein duquel se différencieront les futurs axones. Ainsi que plusieurs autres l'ont reconnu, ces noyaux se multiplieraient par mitose.

La simple inspection des gravures annexées à la monographie de Schültze suffit pour présumer où réside l'erreur. Celle-ci provient, en effet, de la méthode employée qui, à l'instar de l'hématoxyline ou des anilines basiques, ne différencie point le protoplasme appartenant aux cellules embryonnaires de Schwann, de celui qui constitue l'axone; cette méthode colore bien plutôt uniformément l'une et l'autre choses qui se présentent comme continues et fusionnées. Par suite d'un si grave défaut de technique, les noyaux des éléments connectifs ou adventices semblent enclavés en pleine substance du cylindraxe primordial, alors que, en réalité, ils résident en dehors de celle-ci. Schültze lui-même représente dans quelques figures des dispositions qui impliquent cette interprétation, telles que de prétendus neuroblastes fusiformes à noyau tangentiel, et ce qui est plus significatif encore, des vacuoles anguleuses en guise d'espaces interfibrillaires aux points où convergent les expansions de divers éléments. En réalité, ce que cet auteur prend pour anastomoses interneuroblastiques ne représente autre chose que des parages de croisement et de ramification des fibres nerveuses fines indépendantes et entourées d'une gaine commune formée par le protoplasme de corpuscules connectifs satellites.

La preuve que les choses se passent réellement ainsi, nous la trouvons dans l'examen, à l'aide du procédé au nitrate d'argent réduit, de la structure des plexus nerveux sous-cutanés des larves de grenouille, ainsi que des fins plexus intermusculaires. La fig. 1 reproduit un plexus qui, au moyen de la méthode de Schültze, ne laisserait voir que des bras protoplasmiques continus, sans différenciation axonique appréciable, comme il s'ensuit de la comparaison faite par nous entre les préparations à l'hématoxyline (procédé de ce savant) et celles au bleu de méthylène et au nitrate d'argent. Et cependant, que l'on remarque comment chaque trabécule, massif en apparence avec les méthodes

communes, renferme en réalité plusieurs branches nerveuses très fines qui s'écartent, se ramifient ou se réunissent au niveau des ponts anastomotiques. Ces paquets de filaments des plus délicats se trouvent entourés par le protoplasme des corpuscules de Schwann qui semblent s'anastomoser ou se mettre en contact intime par leurs bouts amincis. Les filaments nerveux, isolés et probablement terminaux, manquent de noyaux et de protoplasme marginaux (fig. 1, *d*) et se dichotomisent. Enfin, on surprend dans quelques parages des expansions de cellules connectives, appuyées contre le protoplasme de corpuscules de Schwann et peut-être fusionnées avec lui.

D'après ce que nous venons d'exposer on remarquera que nous n'acceptons pas non plus l'interprétation que donne l'illustre Kölliker (1) aux réseaux de Schültze. Selon l'opinion du savant de Würzburg, ces réseaux ne constituent pas un fait primitif ni ne sont composés de neuroblastes, mais qu'ils sont le résultat de fusions ou d'anastomoses secondaires survenues dans des fibres nerveuses évoluées et venues des centres nerveux par voie de croissance.

Telles sont les théories défendues par les principaux adversaires de la doctrine de His. Inutile d'ajouter que pour les soutenir il avait fallu préalablement faire cas omis de toutes les observations précises dues au célèbre embryologiste de Leipzig, et, en outre, par un recul de plus de trente ans, écarter systématiquement les merveilleuses révélations, précises et décisives, du chromate d'argent.

Mais la réfutation de la théorie catenaire ne se fonde pas seulement sur les résultats des méthodes de coloration sélective du protoplasme nerveux. N'oublions pas que l'illustre His, fondateur de la doctrine neurogéniste ou de la continuité, se servit exclusivement des procédés communs (2). Il est bien vrai qu'en compensation de la pauvreté des ressources analytiques employées, l'embryologiste de Leipzig était doué d'un esprit critique et d'un talent d'observation peu communs. Les observations et les faits absolument inconciliables avec l'erreur polygéniste abondent déjà dans son immense et fécond labeur sur le développement de la moelle, du bulbe et du cerveau. Ajoutons encore que, en marchant sur les traces du maître et en se servant de techniques analogues aux siennes, Harrison, Gurwitsch, Neal, Kear, Lugaro et Kölliker en sont arrivés aux mêmes résultats.

(1) KÖLLIKER: *Zeitschr. f. wissensch. Zool.* Bd. LXXXII, 1905.

(2) Voir ses nombreux travaux, et particulièrement son article de synthèse: «Histogenese und Zusammenhang der Nerven-elemente.» *Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abtheil.*, 1890.

Harrison (1), qui a confirmé dans les embryons de saumon et d'autres vertébrés presque toutes les découvertes de His, nous présente le neuroblaste comme absolument indépendant et muni d'une expansion dépourvue de noyaux qui, après avoir traversé la région basale extérieure de la moelle, chemine librement au travers du tissu mésodermique, par lequel elle recevra ultérieurement les corpuscules adventices ou formateurs de la gaine de Schwann. Cet auteur reproduit aussi le bout de l'axone en voie de croissance, le présentant élargi et arrondi en guise de pointe de sonde, ainsi que Stroebe l'avait déjà représenté dans les fibres adultes en voie de régénération. D'après lui, cet élargissement correspondrait à notre cône de croissance, à la seule différence que, au lieu de présenter des appendices divergents, il affecterait une surface lisse. En ce qui concerne l'origine de la névroglie, la formation de la gaine de Schwann et la myéline, le développement des ganglions, etc., les conclusions de cet auteur ne s'écartent pas essentiellement de celles soutenues par His, nous-même et Lenhossék.

De son côté, Gurwitsch (2) publia une curieuse observation, singulièrement compromettante pour la théorie catenaire. En examinant le nerf ischiatique de l'embryon de vache, il remarqua que ce nerf, dans ses phases les plus précoces, ne contient qu'un seul faisceau de cylindraxes dénudés, absolument libres de noyaux et de cellules de Schwann.

Ce n'est que plus tard, en vertu d'une sorte d'immigration, que pénétreraient entre les axones, des corpuscules adventices destinés à former l'appareil protecteur des tubes médullés. Il y a longtemps, d'ailleurs, que His, Kölliker et d'autres ont fait des observations semblables.

Neal (3) en travaillant à l'aide des mêmes procédés incertains, si chers aux polygénistes, surprit dans les embryons du *Squalus Acanthia* la formation de neuroblastes monocellulaires qui, en émigrant vers le côté ventral, prennent la forme typique de poire et émettent l'axone formateur de la racine antérieure. Cette expansion se produit indépendamment de toute chaîne cellulaire. Les noyaux, dont l'apparition dans les nerfs est tardive, ne prennent absolument aucune part à la formation des cylindraxes, qui ne représentent, comme l'ont démontré il y a

(1) R. G. HARRISON: «Neue Versuche über die Entwicklung der periphärischen Nerven der Wirbelthiere». — *Sitzungsber. d. medenhein. Ges. Natur-u. Heilk. zu. Bonn.* 1904.

(2) GURWITSCH: «Die Histogenese der Schwannschen Scheide.» *Arch. f. Anat.*, 1900.

(3) H. V. NEAL: «The development of the ventral nerves of Selachii. I. Spinal ventral nerves in Mark». *Anniversary Vol.* Art. 15, 1903.

longtemps déjà, Kupffer, His et Kölliker, qu'une simple prolongation des neuroblastes.

De son côté, Graham Kerr (1) proclame une doctrine identique comme fruit de ses observations chez le *Lepidosiren paradoxa*, animal chez lequel il est facile de poursuivre, pendant les premières phases évolutives, les racines antérieures, depuis la moelle jusqu'au myotome. Pendant leur long trajet ces racines se composent d'axones dénudés sans rapport de continuité avec les cellules de Schwann, lesquelles proviennent du mésoderme et envahissent tardivement les cordons nerveux.

Lugaro (2) proclame de même, sur divers points de ses brochures, la légitimité de la conception de His, tout en combattant la théorie de la discontinuité qu'il attribue à des erreurs d'interprétation. A son avis, la formation continue, sans chaînes ni noyaux, des voies centrales embryonnaires étant démontrée, il s'ensuit que la production des nerfs périphériques à l'aide d'un mécanisme identique, est chose très naturelle.

Enfin, cette année même est apparu un article posthume de l'insigne Kölliker (3), dans lequel il prend une fois de plus la défense de la conception unitaire des fibres nerveuses, en l'appuyant sur de nouvelles observations concluantes.

Dans ce travail, Kölliker commence par rappeler tous les faits positifs irréfutables allégués par lui, ainsi que par His, nous-même, Lenhossek, Retzius, Harrison, etc., sur la genèse unicellulaire des axones embryonnaires; il insiste sur l'observation mille fois confirmée de ce que toutes les voies nerveuses centrales (cordons de la substance blanche médullaire, paquets centraux des nerfs sensitifs, radiations thalamocérébrales, etc.), sont dépourvues de noyaux et de corpuscules de Schwann, et se produisent par simple étirement des cylindraxes. Enfin, il complète son travail par l'exposé de quelques observations relatives à la formation des terminaisons sensitives et motrices dans les larves d'amphibiens, observations dont il déduit que les prétendus réseaux originaires périphériques de Schültze sont des phénomènes secondaires accidentels, dus à la fusion de branches nerveuses primitivement libres.

(1) GRAHAM KERR: «On some points in the early Development of motor nerve-trunks and myotomes in *Lepidosiren paradoxa*». *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, Vol. XLI, n° 7, 1904.

(2) LUGARO: *Riv. di patol. ner. e mentale*, 1904.

(3) A. KÖLLIKER: «Die Entwicklung der Elemente des Nervensystems». *Zeitschr. f. wiss. Zoologie*, Bd., LXXXII, 1905.

Du reste, Kölliker expose quelques doutes sur l'origine des cellules de Schwann, des nerfs et des corpuscules capsulaires des neurones sensitifs, en s'inclinant à l'opinion d'une provenance ectodermique, du moins en ce qui se rapporte aux éléments intercalaires des nerfs et des ganglions centripètes (1).

II

D'après l'exposé historique qui précède, le lecteur aura pu présumer quelle est notre position dans le vif débat engagé sur la genèse des nerfs. Pour nous, nous n'avons jamais eu le moindre doute à ce sujet. Nos investigations entreprises il y a déjà de longues années, en nous servant d'une méthode aux résultats définitifs (celle de Golgi), nous ont permis de constater et de confirmer les découvertes de His, lesquelles, par le fait qu'elles sont fondées sur l'emploi des méthodes communes (dont les résultats sont loins d'être absolument persuasifs), avaient suscité non peu de doutes (2).

Plus tard, les investigations confirmatoires et scrupuleuses de Lenhossék (3), Retzius (4), Harrison (5), Neal, Kerr, etc., fortifièrent

(1) Au moment où ce Mémoire était sous presse, est apparu un travail de von Lenhossék, dans lequel cet auteur, se déclarant une fois de plus partisan convaincu de la doctrine de His, discute l'origine des cellules de Schwann, qu'il désigne sous le nom de *Lemmoblastes*. D'après l'opinion de ce savant, de même qu'il se développe dans les centres nerveux, aux dépens de l'ectoderme, deux espèces de corpuscules d'hierarchie très diverse, les neurones et la névroglie, il arrive aussi que les deux facteurs principaux dont les tubes périphériques sont formés, l'axone et le corpuscule de Schwann ou de revêtement, émaneraient de la même lignée. Après avoir fait remarquer que, à l'encontre des affirmations de Kohn, la provenance ectodermique des lemmoblastes n'a rien à voir avec le mécanisme de formation des axones, il fait mention de quelques observations concernant un embryon humain de sept millimètres et absolument inconciliables avec la théorie catenaire. Il observe, par exemple, que le nerf glosso-pharyngien manque totalement de noyaux pendant les premières phases de sa formation, et qu'il en est de même de beaucoup de nerfs moteurs et sensitifs. L'infiltration des faisceaux nerveux au moyen de lemmoblastes émigrants surviendrait beaucoup plus tard. (Voir M. v. LENHOSSÉK: «Zur Frage nach der Entwicklung der periphärischen Nervenfasern». *Anatomischer Anzeiger*, numéros 11-12, Mars, 1906, Bd., XXVIII.)

(2) S. R. CAJAL: *Anat. Anz.*, 1897. — Voir aussi: *Textura del sistema nervioso del hombre y vertebrados*. Tome I, 1899, page 508.

(3) V. LENHOSSÉK: «Zur Kenntniss der ersten Entstehung der Nervenzellen und Nervenfasern bei Vogelembryo». *Vorhandl. d. X. int. med. Kongress*. Berlin, 1890.

(4) RETZIUS: Zur Kenntniss der ersten Entwicklung des Rückenmarks von *Anguis fragilis*. — *Biol. Unters.* N. F. Bd. VIII, 1898.

(5) HARRISON: «Über die Histogenese des periphären Nervensystems bei *Salmo salaz*». *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd. LVII, 1901.

encore davantage nos convictions, et enfin, la moindre ombre de doute se dissipa quand, à l'occasion de nos études récentes sur la régénération des nerfs, il nous a été donné de surprendre dans des préparations absolument irréprochables, le phénomène de croissance continue du bout central des axones interrompus et la massue ou bouton terminal des fibres jeunes errantes (1).

Pour nous, le procès de la neurogenèse est donc jugé sans appel depuis de longues années déjà, et toute tentative de révision est superflue. Mais notre conviction, qui est aussi celle d'insignes neurologistes, n'est point partagée aujourd'hui par tous les savants, ni peut-être même par la majorité de ceux-ci. Dans une telle situation d'ambient moral, quand, ainsi qu'il est notoire, l'erreur polygéniste est si générale et si contagieuse, à tel point qu'elle menace d'étouffer pour longtemps la vérité, en retardant peut-être de quelques dizaines d'années la marche du progrès scientifique, nous estimons comme un devoir inéludible pour tous ceux qui ont étudié la question en toute sérénité et indépendance, d'apporter au litige toutes les données possibles, en détaillant point par point, même jusqu'à prolixité, les faits d'observation et les raisons sur lesquelles ils fondent leurs convictions. Telle est, en somme, la justification de ce travail.

Indications techniques.

Nous nous sommes servi de préférence, pour les investigations présentes, d'embryons de poulet et de pigeon. En ce qui a trait aux mammifères, nous n'avons pu nous procurer tout le matériel nécessaire. En général, les embryons de lapin et de chat utilisés à cet effet se trouvaient par trop avancés, et par conséquent plus appropriés à l'étude de l'anatomie fondamentale des foyers et des voies nerveuses de la moelle et du bulbe qu'à l'analyse histogénique.

Nous avons employé préféremment, entre les méthodes communes et celle de Golgi, le procédé au nitrate d'argent réduit déjà utilisé par nous dans ce genre de recherches, et récemment aussi par Besta et d'autres savants.

Ainsi que cet auteur l'a fait remarquer, la première formule (fixation directe dans du nitrate d'argent) colore d'une façon très précoce la moelle épinière embryonnaire. A partir du troisième jour de l'incu-

(1) S. R. CAJAL: «Mecanismo de la regeneración de los nervios». *Trab. del Lab. de Inv. biol.* Fasc. 3, Tome IV, 1905.

bation, et parfois même avant, les foyers moteurs et les voies sensibles se colorent presque constamment. Le dépôt métallique se fixe d'une manière élective sur les neurofibrilles du soma et de l'axone des neurones centrifuges, circonstance heureuse qui permet d'aborder avec une commodité relative le problème de l'apparition et de la métamorphose des neuroblastes, ainsi que de la marche et de la croissance des axones moteurs et sensitifs.

Les essais que nous avons faits récemment avec ledit procédé, nous ont persuadé de ce que, non seulement la première formule, mais aussi la seconde (fixation préalable en alcool pendant vingt-quatre heures), permet d'obtenir d'excellentes imprégnations. Aujourd'hui nous donnons la préférence à cette dernière, en raison du plus grand contraste qu'elle produit dans la partie colorée, et aussi parce qu'elle fournit une parfaite imprégnation des noyaux cellulaires, comparable à celle que l'on obtiendrait avec la vésubine ou une aniline basique quelconque. Ajoutons que la réaction pénètre plus profondément dans les pièces, jusqu'au point d'obtenir couramment, dans des embryons du cinquième au septième jour, des séries complètes de coupes fortement colorées du bulbe et de la région céphalique. Parfois nous recourons aussi, bien que ce ne soit pas chose indispensable, à une coloration nucléaire complémentaire par la thionine (Cajal) ou la safranine (Veralti). Le virage au bain à l'or devient superflu.

Afin d'interpréter en toute exactitude les préparations faites à l'aide de cette méthode, il faut rappeler d'abord ce qu'elle colore. Nous déclarons, d'ores et déjà, que le dépôt métallique retombe exclusivement sur les corpuscules et les fibres nerveuses, tout en respectant d'une façon absolue les éléments névrogliaux et épithéliaux, ainsi que tous les corpuscules non nerveux.

Ce travail a pour objet principal l'examen de l'origine et le mode de formation des axones des nerfs sensitifs, sensoriels et moteurs. Cependant, nous dédions aussi une certaine attention à l'étude de l'évolution morphologique des cellules d'origine et à celle des neurones d'association.

Nous distinguerons donc les cinq parties suivantes: 1°, origine et formation des nerfs moteurs; 2°, origine et formation des nerfs sensitifs; 3°, origine et formation des nerfs sensoriels; 4°, évolution des cellules et des voies d'association; 5°, origine des neuroblastes et des nerfs sympathiques.

I. — Origine et formation des nerfs moteurs.

MOELLE ÉPINIÈRE. — Ainsi que l'a démontré His et que nous l'avons confirmé nous-même, von Lenhossék et Retzius, etc., les cellules indifférentes ou germinales se transforment en neuroblastes dans l'embryon de poulet dès le deuxième jour de l'incubation. Dans les préparations de Golgi, ces éléments, colorables à partir du troisième jour, affectent une forme de poire et présentent un gros bout dirigé vers l'épendyme, un noyau volumineux entouré d'une faible quantité de protoplasme, et enfin, un appendice conique, robuste, plus ou moins long, dirigé vers le dehors et en dedans et pourvu à son extrémité libre, ainsi que nous l'avons découvert, d'un grossissement ou excroissance terminale hérissée d'épines (*le cône de croissance*). Pendant cette époque (troisième jour de l'incubation) les dendrites font défaut dans presque tous les neurones: ce n'est que dans l'un ou l'autre neuroblaste funiculaire ou commissural que l'on remarque très ultérieurement quelque appendice interne qui prête au corpuscule une forme bipolaire. Peut-être cet appendice n'est-il qu'accidentel, comme le pensent Lenhossék et Retzius, et soit destiné à disparaître plus tard.

Voyons maintenant si de tels faits viennent à se confirmer dans les préparations au nitrate d'argent. Nous reproduisons dans la fig. 2 une coupe de moelle épinière de l'embryon de poulet (troisième jour de l'incubation), imprégnée à l'aide de ce procédé (après fixation préalable à l'alcool). Ainsi que le lecteur pourra s'en rendre compte, l'immense majorité des cellules nerveuses et toutes les cellules épithéliales se présentent incolores, sauf le noyau, qui exhibe un, deux ou plusieurs nucléoles fortement imprégnés. En période de maturité, c'est-à-dire, avec aptitude pour attirer le dépôt métallique, il n'y a vers l'avant que les neuroblastes moteurs, et en arrière et latéralement que quelques éléments commissuraux.

Les neuroblastes moteurs possèdent un protoplasme pâle, accumulé exclusivement au pôle périphérique, point de naissance de l'axone. Du côté interne, la couche protoplasmatique est si mince et si transparente, qu'il est impossible d'y remarquer aucune trace de structure. En échange, on peut apprécier, quoique non sans difficulté, dans le protoplasme externe, un réseau neurofibrillaire à mailles serrées, dont les filaments longitudinaux se condensent pour former l'expansion précitée. Le noyau, plus volumineux que dans les autres éléments, présente un gros nucléole (rarement deux ou davantage), constitué par un

agrégat de sphérules non toujours bien séparables entre elles, dû à ce qu'elles sont très proches les unes des autres (fig. 2, *d*).

Quant à l'expansion, elle chemine résolument vers le dehors, s'amincit progressivement, traverse ensuite une mince couche d'axones

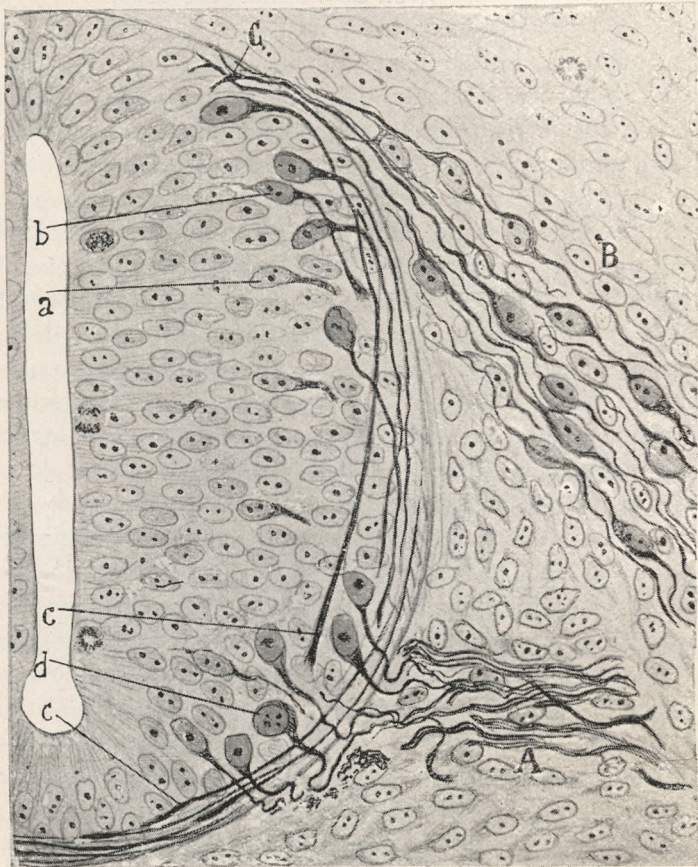


Fig. 2. — Coupe de la portion lombaire de la moelle épinière du poulet après 76 heures de l'incubation (méthode au nitrate d'argent réduit, fixation en alcool): A, racine antérieure; B, ganglion rachidien; C, bifurcation de la racine postérieure; a, neuroblastes d'association rudimentaires; b, neuroblaste commissural bipolaire, pourvu de cône de croissance; c, cônes de croissance commissuraux; d, neurones moteurs.

commissuraux, et après avoir percé la couche basale périmédullaire, elle circule librement au travers du tissu mésodermique pour engendrer la racine antérieure. Ce n'est que très rarement que l'on arrive à découvrir la pointe de l'une de ces radiculaires, ni par conséquent, la

massue de croissance, par suite, sans doute, de sa formation précoce et de sa rapide émigration vers la périphérie. Certainement, la plupart des axones ont abandonné la moelle avant le troisième jour de l'incubation, alors que les neuroblastes moteurs n'étaient pas encore arrivés à leur maturité tinctoriale (fig. 3, A).

Nous avons cependant reconnu, dans quelques cas, des axones retardataires terminés en pleine racine par une légère intumescence, comparable à une massue de croissance. Moins souvent, l'un ou l'autre axone se trouve retenu derrière la couche basale médullaire.

Consignons tout d'abord un fait important, singulièrement compromettant pour la théorie catenaire. Sur tout leur itinéraire jusqu'à la périphérie, les axones moteurs manquent de noyaux et sont absolument continus, sans nous présenter nulle part des restes d'une organisation segmentaire. Et ce fait se présente sous une telle clarté qu'il se trouve à l'abri de toute objection possible, puisque les axones apparaissent énergiquement imprégnés en un ton café transparent, se détachant admirablement du fond général jaunâtre et apparaissant parfaitement limités des corpuscules mésodermiques (figure 2, A).

Les polygénistes objecteront peut-être que les chaînes cellulaires correspondent à une phase antérieure, par exemple, au deuxième jour de l'incubation chez le poulet, et que l'apparence de continuité et d'indépendance est due à ce que le protoplasme indifférencié de ces chaînes ne se colore point, protoplasme à l'intérieur duquel se logent les petits faisceaux de cylindraxes ou axones libres.

Pour répondre à ces objections possibles, nous avons réalisé diverses tentatives d'imprégnation dans l'embryon de poulet dès le deuxième jour de l'incubation, et dont le résultat a été d'obtenir dans quelques cas une coloration assez énergique des radiculaires antérieures, ainsi que des corpuscules connectifs qui les entourent. La fig. 3 reproduit une coupe transversale de ces radiculaires, débitée dans un embryon après cinquante-huit heures d'incubation. Les fascicules constitutifs de la racine sont minces, faibles en nombre, et apparaissent

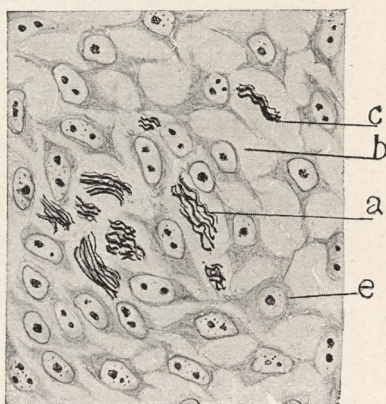


Fig. 3. — Coupe transversale d'une racine antérieure dans l'embryon de poulet, après 58 heures d'incubation (procédé au nitrate d'argent réduit): a, faisceau d'axones dénudés; b, creux intercellulaires; c, axones circulants par un creux mésodermique; e, corpuscule connectif.

infiltrés par les creux ou vacuoles qui séparent les cellules connectives. Comme on le voit en *c*, fig. 3, il n'existe ni écorce protoplasmatique ni aucune chaîne cellulaire autour de chaque axone, et celui-ci paraît circuler librement au travers du liquide intercorpusculaire. Remarquons, en outre, que les éléments mésodermiques voisins n'ont subi aucune variation, se montrant polygonaux, fusiformes ou étoilés, et sans la moindre tendance à constituer des gaines ou revêtements pour les fins fascicules nerveux. Enfin, dans les coupes ci-devant mentionnées,

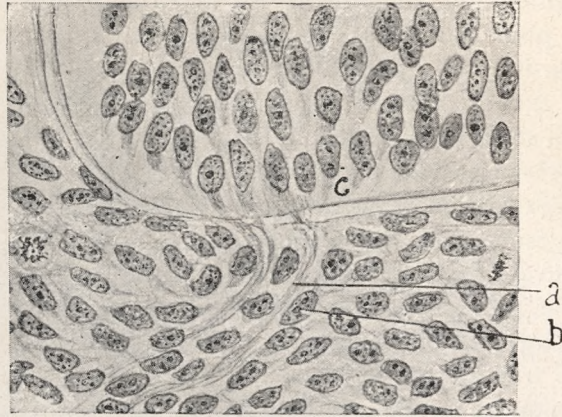


Fig. 4. — Racine antérieure de l'embryon de poulet, après 60 heures d'incubation (coloration à l'aide de l'hématoxyline et de l'éosine, fixation en alcool): *a*, tractus pâles émanés de la moelle et formés par des axones dénudés; *b*, noyaux connectifs libres; *c*, périphérie de la moelle épinière avec quelques neuroblastes moteurs.

il se révèle clairement un fait très expressif et capable d'éclaircir le mécanisme de la croissance des racines, à savoir: que précisément, simultanément avec la différenciation des neuroblastes moteurs, la région mésodermique située entre la notocorde et la région des ganglions sensitifs, présente un nombre infini d'espaces ou vacuoles intercellulaires remplies d'un liquide transparent, vacuoles au travers desquelles émigrent facilement les axones, en vertu d'un processus de croissance continue (fig. 3, *b*).

Les coupes transversales et longitudinales de l'embryon de poulet de cinquante-six à soixante heures d'incubation, colorées par les méthodes communes (hématoxyline et éosine, etc.) ne présentent non plus — quoi qu'en disent les polygénistes — les fameuses chaînes cellulaires, autre chose que la même image, naturellement plus vague et incertaine que les préparations par imprégnation. Comme on peut le

voir dans la fig. 4, *a*, il émane de la moelle certains tractus pâles, striés en long, à l'intérieur desquels il est impossible d'apercevoir aucun noyau. Les apparences de séries cellulaires ou chaînes, si elles se manifestent parfois, correspondent aux intervalles des fascicules nerveux et n'ont rien à voir avec le processus de formation de ces



Fig 5. — Coupe transversale de la racine antérieure (embryon de poulet du quatrième jour): A, faisceaux d'axones; B, corpuscules intercalaires désorientés; C, corpuscules connectifs indifférenciés du contour des racines.

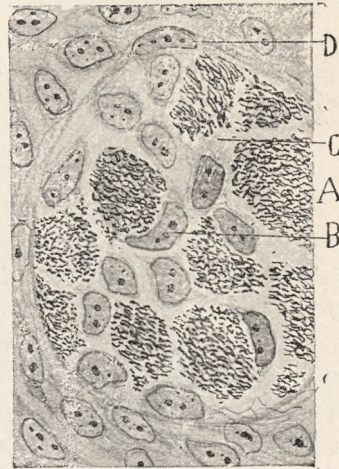


Fig. 6. — Racine antérieure prise d'un embryon du cinquième jour d'incubation: A, faisceaux d'axones dénudés; B, cellule intercalaire disposée autour d'un faisceau nerveux; D, corpuscule marginal connectif.

derniers. Nous n'avons pas réussi à surprendre l'émigration de neuroblastes supposée par Bethe.

Les coupes longitudinales des radiculaires du troisième jour de l'incubation (imprégnation argentique) sont également très expressives (fig. 2, *a*). Outre les faits antérieurs, que l'on remarque aussi comment les axones, dès qu'ils traversent la couche basale, décrivent un grand détour, constituant ensuite des faisceaux serrés plexiformes, qui très souvent serpentent pour s'accomoder aux contours des cellules connectives, sans entraîner avec eux aucun cortège corpusculaire. Le très petit nombre d'éléments intercalés dans les racines gisent, comme nous l'avons dit, entre les paquets, et leur présence s'explique simplement par le processus de croissance et d'émigration des racines, celles-ci se voyant obligées à se frayer un chemin entre les corpuscules mésodermiques.

Nous reproduisons dans la fig. 5 une coupe transversale de la ra-

cine antérieure de l'embryon du quatrième jour. Les faisceaux radiculaires contiennent maintenant une infinité d'axones, séparés entre eux par des espaces plasmatiques, reste des tunnels préexistants de la région mésodermique envahie par les racines. Un petit nombre de noyaux, apparemment connectifs, ont pénétré entre les paquets nerveux, mais sans contracter aucune relation intime avec eux. Ce n'est seulement qu'autour de chaque racine que l'on constate un certain serrement



Fig. 7. — Cours et divisions d'une racine médullaire prise d'un embryon de poulet de trois jours et demi. A, racine près de la moelle; a, divisions des axones; b, massue de croissance fusiforme; c branches terminales dépourvues de noyau marginal.

des corpuscules connectifs et une tendance à l'orientation concentrique de ceux qui sont plus proches du nerf; mais il n'y a pas encore d'indices de construction de neurilème ni de formation de noyaux de Schwann.

Il faut arriver jusqu'au cinquième jour de l'incubation pour apercevoir des indices de ce que l'indifférence des cellules mésodermiques par rapport aux radiculaires va se convertir en un processus de collaboration active (fig. 6, B).

En effet, les noyaux intercalés se multiplient et s'accolent intime-

ment aux fascicules, et les éléments périradiculaires s'aplatissent en constituant un rudiment de membrane protectrice. Pendant les jours suivants, le nombre de noyaux intraradiculaires augmente encore davantage, du moins dans le voisinage de la moelle, mais aucun d'eux ne pénètre encore dans les faisceaux; de telle sorte que, si d'un côté la quantité d'éléments adventices augmente, d'un autre côté augmente aussi le contingent des axones récemment arrivés à la moelle.

Il est curieux de remarquer qu'à une certaine distance de la pie-mère, le nombre de noyaux intercalaires est d'ordinaire beaucoup moindre, ainsi que nous aurons occasion de l'observer en étudiant les nerfs crâniens.

Enfin, l'examen impartial de la marche des radiculaires au travers du mésoderme pendant les deuxième, troisième et quatrième jours de l'incubation, suggère l'idée que la trame connective est passivement perforée par les axones nerveux, sans avoir avec eux d'autres relations que celles fortuites de voisinage et de contact provenant des violences mécaniques de l'acte envahisseur.

Au cours de toutes ces évolutions, les fibres nerveuses sont excessivement fines, et engendrent des paquets dans lesquels on ne saurait surprendre de restes d'aucun élément ni d'aucune matière indifférenciée. Cette subtilité exceptionnelle des axones embryonnaires, unie à leur réunion en petits faisceaux serrés, a contribué pour une bonne part à l'erreur des polygénistes qui, ayant travaillé avec des méthodes asélectives, ont fort bien pu prendre par erreur la vague striation des faisceaux compacts (la seule chose visible dans les préparations ordinaires) comme preuve d'une différenciation au sein de cordons protoplasmiques massifs.

On observe la même indépendance de tout élément adventice dans les portions les plus périphériques de la racine, près de ses terminaisons. En poursuivant celle-ci vers l'avant, on aperçoit facilement qu'elle se divise en deux gros faisceaux, antérieur et postérieur, desquels se dégagent successivement de petits paquets destinés aux muscles ou au grand sympathique. Non loin de l'origine de ces gros faisceaux, se trouvent souvent des fibres bifurquées, dont les branches décrivent une courbe initiale, sans doute par adaptation à l'un ou l'autre corpuscule mésodermique.

Dans la fig. 7, appartenant à un embryon de trois jours et demi, on aperçoit plusieurs de ces bifurcations, celles-ci pouvant se répéter plusieurs fois pour un même axone. Que l'on remarque qu'ici non plus il n'existe ni dans les troncs ni dans les branches, des discontinuités, ni la moindre trace de chaînes cellulaires.

Pendant le quatrième jour de l'incubation, le nombre de cellules motrices qui attirent le nitrate d'argent augmente considérablement, les premières dendrites se marquant déjà en toute évidence. La charpente



Fig. 8. — Coupe de la moelle épinière de l'embryon de poulet du quatrième jour de l'incubation: *A*, racine antérieure; *B*, ganglions rachidiens; *C*, neuropes moteurs; *D*, rudiment du cordon antérieur; *a*, rudiment du cordon postérieur; *b*, neuroblastes commissuraux; *c*, dendrites internes des neurones moteurs; *d*, commissure antérieure; *e*, cellules en phase mitotique.

neurofibrillaire qui, avant, était particulièrement concentrée dans le cône d'origine de l'axone, se propage en avant et en arrière, constituant de la sorte un massif ou centre réticulaire duquel émanent les faisceaux de l'axone et des dendrites. Comme il apparaît dans la figure 8, *c*, la plupart des expansions protoplasmiques se dirigent obli-

quement d'avant en arrière et de dehors en dedans; il en est quelques-unes, pâles et fines, qui arrivent jusque dans le voisinage de l'épendyme. A cette époque abondent encore les corpuscules en phase neuroblastique, dépouillés d'expansion radiale interne (fig. 8, b), en

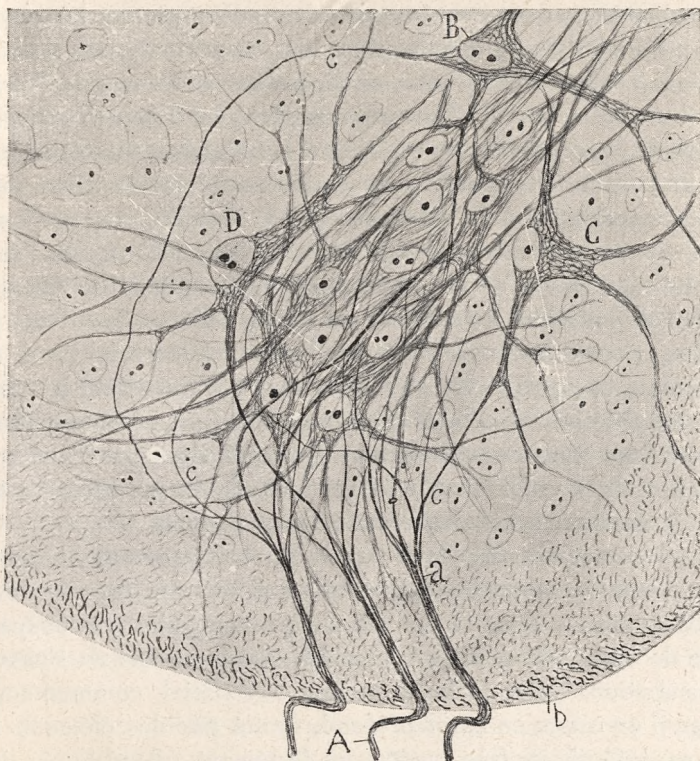


Fig. 9. — Coupe de la corne antérieure de la moelle cervicale du poulet (embryon du cinquième jour de l'incubation): A, racine antérieure; B et D, neurones moteurs dont l'axone a bien pu être poursuivi jusqu'à la racine antérieure; a, faisceaux d'axones sans noyaux croisant le cordon antérieur; b, voie superficielle de ce cordon, formée par de gros axones.

particulier dans le territoire de la corne postérieure et dans le voisinage de la radulaire. C'est à cette phase que correspondent indubitablement les éléments bipolaires très bien décrits et dessinés par Besta dans la moelle embryonnaire imprégnée par le nitrate d'argent; l'erreur encourue par cet auteur consiste seulement en ce qu'il donne comme primitifs, des types morphologiques relativement évolués et éloignés de la phase neuroblastique. Cela ne veut pas dire que nous prétendions nier que dans quelques cas particulier, il existe des neuroblastes très précoces pourvus d'appendice radial, ainsi que nous l'avons signalé il y

a déjà longtemps dans des préparations faites avec la méthode de Golgi.

Les neurones moteurs du cinquième jour se rapprochent beaucoup plus du type multipolaire définitif, ainsi que nous le faisons voir dans les figures 9 et 10. Le protoplasme périnucléaire a augmenté, et il surgit des dendrites qui avancent dans toutes les directions, bien que celles orientées en sens antéro-postérieur soient encore les plus nombreuses. Parmi elles se détachent surtout, sans doute, les postéro-externes qui, réunies en faisceaux, se répandent au travers de l'épaisseur du cordon antéro-latéral et y terminent, les plus longues arrivant jusque près de la portion basale extérieure. Les dendrites antérieures, destinées au cordon antérieur et à la commissure centrale, et les postéro-internes, consignées à la substance grise centrale, sont moins nombreuses et moins prolongées. Quant aux axones, ils peuvent émerger d'un côté quelconque de la cellule motrice; cependant ils émanent souvent du côté antérieur ou externe du corps cellulaire ou d'une grosse dendrite, et après avoir cheminé vers l'avant et décrit un arc à concavité externe, ils se réunissent en fascicules qui traversent la substance du cordon antérieur (fig. 9, a). Ces fascicules intramédullaires sont absolument dépourvus de noyaux, ainsi que grand nombre d'auteurs l'ont reconnu, et ils se continuent avec les radiculaires motrices, en ce moment très nombreuses et disposées en gros paquets.

Il est un fait des plus intéressants dont nous avons l'intention de nous occuper d'une manière soutenue dans un autre travail, c'est celui que l'on remarque dans la fig. 10, B, qui reproduit une coupe transversale de la moelle dorsale du poulet du cinquième au sixième jour de l'incubation. Outre le foyer moteur superficiel, commun aux mammifères, il en existe un autre profond, formé par des éléments à charpente neurofibrillaire très avancée et fortement colorable par l'argent. La plupart de ces corpuscules affectent une forme en fuseau et sont pourvus de grosses dendrites, dont l'une desquelles, la postéro-interne, pénètre entre les corps des cellules épithéliales, ainsi que d'un axone qui, en cheminant d'abord vers l'avant, s'incurve ensuite pour croiser le foyer moteur principal ou superficiel et s'incorporer aux radiculaires (1). Les éléments les plus externes du noyau profond ci-devant mentionné sont d'une singulière beauté pour l'étude; ils se présentent complètement isolés et pourvus de dendrites très faciles à poursuivre. Inutile de dire que l'on n'y observe pas la moindre trace des noyaux en colonies de Fragnito.

(1) Ce foyer a été confirmé par T. Terni, 1922, qui le considère comme le noyau d'origine du *grand sympathique*. (Note de la traduction française).

Les éléments moteurs ne se différencient pas tous simultanément. On remarque toujours, dans le même foyer superficiel, une région ordinairement située en dehors et en arrière, dont les corpuscules n'acquièrent que très tard la faculté d'attirer le nitrate d'argent. Il suffit d'ailleurs de comparer le nombre de radiculaires motrices visibles dans les coupes transversales de la moelle du troisième jour de l'incubation, avec celles appréciables au cours des jours suivants, pour se rendre compte de ce que le processus de maturité des corpuscules moteurs survient par fournées ou groupes successifs.

En faisant allusion, dans la section historique de ce travail, aux résultats obtenus dans la moelle épinière du poulet par la méthode au nitrate d'argent appliquée par Besta, Fragnito et Pighini, nous avons consigné que les anastomoses et les réseaux signalés par ces auteurs n'ont point d'existence réelle et sont le fruit d'une interprétation vicieuse des images. Pour éviter de semblables erreurs, il faut bien se rendre compte de ce qui se colore par cette méthode et des causes de confusion qu'entraîne la propriété qu'elle a d'imprégner simultanément la totalité des neurones mûrs qui existent dans un même foyer. Il nous semble que ces savants italiens n'ont pas assez médité sur les erreurs qui peuvent être commises en prenant à la lettre les aspects fort compliqués que revêt cette propriété. Les chaînes cellulaires de Besta, les anastomoses en réseau de ce même auteur et les neurones en colonies avec noyaux multiples de Fragnito, s'expliquent simplement en tenant compte des trois particularités suivantes de l'évolution et de la situation des neuroblastes que le nitrate d'argent met singulièrement en évidence, à savoir:

1. Dans la majorité des neurones jeunes, le noyau est tangentiel, presque extérieur au corps cellulaire, et semblant surajouté au trajet d'un groupe ou système de neurofibrilles prolongées avec l'axone et des dendrites. Grâce à l'incolabilité de la faible écorce de protoplasme périnucléaire, il s'ensuit que, sans un examen scrupuleux avec l'objectif aplanochromatique 1,30, il n'est pas toujours commode de déterminer le neurone auquel appartient le noyau mis au point (fig. 9, C, D).

2. Dans leurs mouvements d'émigration et de croissance, les neurones voisins, ainsi que leurs dendrites, profitent des mêmes espaces interépithéliaux, et se rapprochent tellement entre eux, qu'il devient parfois difficile d'en déterminer les frontières de séparation. La formation de séries ou de faisceaux de cellules groupées sous le même interstice, par exemple, est fort commune, ou aussi la réunion de neurones en colonies serrées, logées dans les grands intervalles que réservent les expansions radiales de l'épithélium antéro-latéral (fig. 9). Du reste, cet-

te proximité des neurones jeunes, bien explicable par l'absence de plexus dendritiques intercalaires et de nids nerveux terminaux milite aussi à l'encontre de l'hypothèse de His, pour qui l'épithélium ou neu-

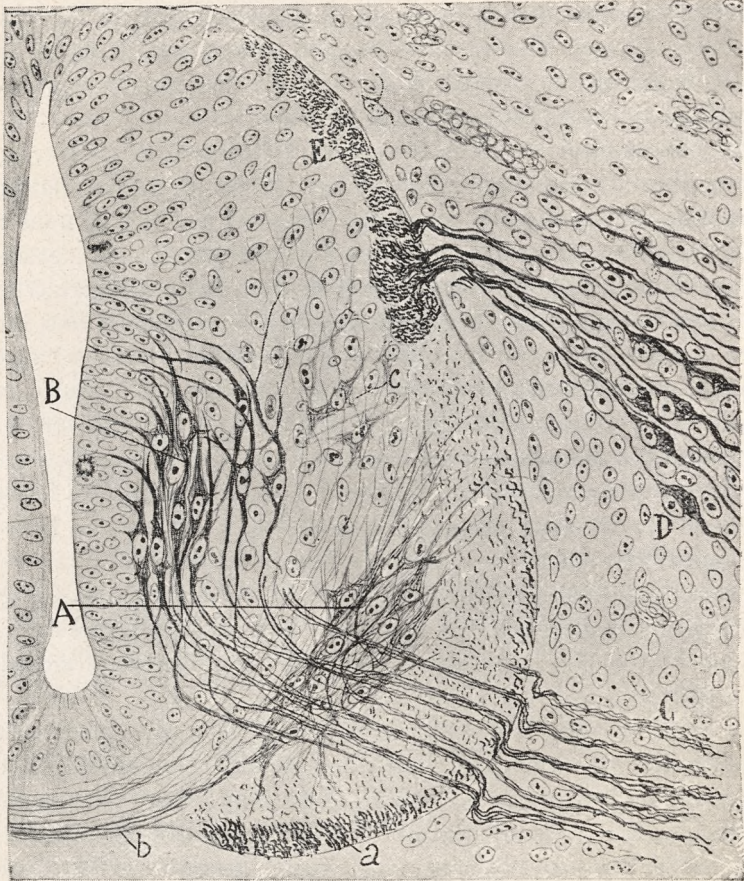


Fig. 10. — Coupe de la moelle dorsale du poulet cinq jours et demi après le commencement de l'incubation A, foyer moteur ordinaire ou superficiel; B, noyau moteur profond; C, racine antérieure; D, ganglion sensitif; E, voie sensitive du cordon postérieur; a, voie formée par de gros axones; b, commissure antérieure.

ro-spongium offrirait une disposition réticulaire, au travers des creux de laquelle courrait passivement le protoplasme neuronal. En réalité, les neuroblastes se déplacent et se réunissent vers les parages d'une résistance moindre; mais la croissance et la marche de leurs expansions ne saurait s'expliquer sans invoquer d'autres influences.

Cette accumulation neuronale successive dans les mêmes creux interépithéliaux a pour conséquence le phénomène paradoxal, soutenu sérieusement par Besta, de ce que les neuroblastes, unités cellulaires dans le principe, c'est-à-dire, quand ils sont petits et peu différenciés, affectent plus tard une apparence de *syncytium*, ou en d'autres termes, que lorsque les dendrites surgissent pour recouvrir de nouveau, en tout ou en partie, leur individualité, une fois la névroglie développée, il se forme une trame intercellulaire qui empêche les contacts interneuronaux. Il ne serait pas moins surprenant, au point de vue de la doctrine des colonies, de voir que, dans tout foyer, les cellules périphériques ou marginales qui disposent de plus d'espace pour étendre à l'aise leurs expansions, apparussent parfaitement indépendantes. Ainsi, par exemple, les neurones moteurs groupés que nous avons copiés dans la fig. 9 engendreraient un réseau ou *syncytium* nerveux, tandis que, ceux situés dans les limites externe ou interne (fig. 9, D, C), de la pléïade, jouiraient d'une parfaite autonomie. Est-il besoin d'insister sur ce que de telles différences ont d'illusoire et au sujet des conditions, purement mécaniques, qui produisent de semblables apparences anastomotiques?

Il est certain que dans les préparations faites par la méthode de Golgi, les aspects précités ne se présentent jamais, grâce à l'heureuse propriété que possède le chromate d'argent d'imprégner, non toutes les cellules d'un foyer, mais exclusivement quelques-unes d'entre elles, celles d'ordinaire séparées par des neurones dépourvus d'affinité pour le dépôt métallique. Mais le procédé au nitrate d'argent réduit imprègne — nous ne cesserons de le répéter — simultanément tous les neurones mûrs d'un même noyau, d'où il s'ensuit que si la névroglie ne s'est pas encore développée, ainsi qu'il en est dans l'embryon du quatrième au septième jour, la pléïade cellulaire constitue un plexus fort compliqué, dans lequel les somas et les dendrites prennent souvent la même direction et entrent en contact intime.

3. Enfin, en employant, comme l'ont fait Besta et Fragnito, la première formule d'imprégnation (fixation au nitrate d'argent à 1 ou $1\frac{1}{2}$ pour 100), certaines dendrites d'une évolution assez avancée, présentent d'ordinaire des varicosités et des vacuoles au niveau desquelles le plexus neurofibrillaire manque ou se raréfie considérablement. Dans les préparations préalablement fixées à l'alcool de 40° , les altérations que Fragnito et Pegna ont prises par erreur pour des noyaux en voies de réabsorption, n'apparaissent jamais. D'ailleurs, le fait que de tels renflements ne sont point des organes nucléaires, mais bien des altérations du protoplasme, est facile à justifier par l'examen des figures

données par ces deux savants, figures dans lesquelles on cherchera en vain la membrane nucléaire et les sphérules nucléolaires caractéristiques de tout noyau effectif.

BULBE RACHIDIEN. — Ainsi qu'il a été démontré par His, les neuroblastes du bulbe rachidien se développent en même temps que ceux de la moelle épinière, et présentent les mêmes propriétés que ces derniers. A l'aide du procédé au nitrate d'argent on peut déjà imprégner

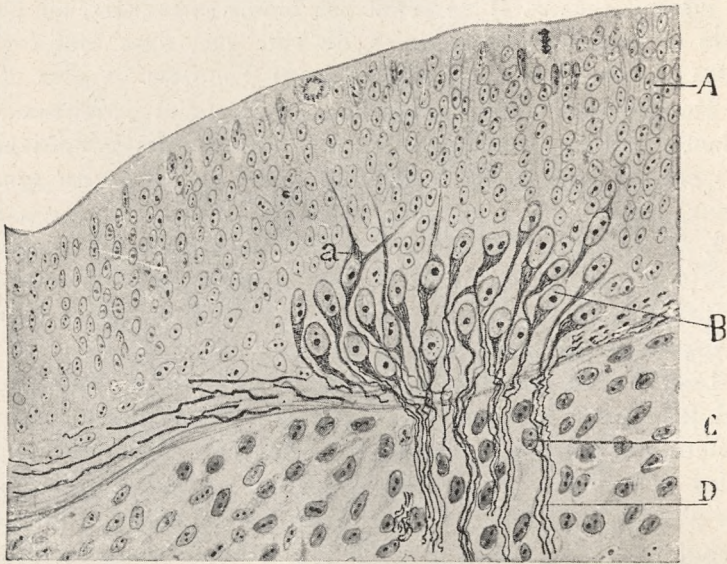


Fig. 11. — Coupe transversale de la portion basilaire du cerveau médian (embryon de poulet du troisième jour): A, zone épithéliale avec cellules germinales; B, foyer moteur oculaire commun; C, noyaux adventices; D, axones dénudés; a, cellule multipolaire.

dès le troisième jour de l'incubation chez le poulet, les foyers de l'hypoglosse, le masticateur, le moteur oculaire commun, le moteur oculaire externe et le pathétique; ce n'est que plus tard que le noyau du facial et celui du pneumogastrique attirent le dépôt métallique. A titre d'épreuve nous offrons dans la fig. 11, B, une coupe du noyau moteur oculaire commun. La portion basale du cerveau médian, large et mince, offre, non loin de la ligne médiane et au-dessous du grand massif épithélial, une pléiade de neuroblastes, pour la plupart piriformes et dépourvus de noyaux. A l'instar des corpuscules médullaires congénères, le protoplasme apparaît presque exclusivement accumulé dans le pôle d'émergence de l'axone, où l'on découvre un réseau neurofibrillaire bien apparent. On observe, par exception, à la limite interne du

foyer, un petit nombre de cellules dont le réseau neurofibrillaire s'étend déjà généralement plus haut que le noyau, donnant naissance à l'une ou l'autre dendrite ascendante. Quand aux axones, ils se dirigent vers le bas, croisent la portion basale *D*, et réunis en fascicules flexueux, traversent le tissu mésodermique sous-jacent. Entre ces paquets composés de filaments déliés, résident des corpuscules connectifs de petite taille, sans orientation dominante et complètement indépendants des cylindraxes. Inutile de dire qu'il n'apparaît pas la moindre trace, ni dans le foyer ni hors de celui-ci, des prétendues chaînes cellulaires. Il en est de même des autres noyaux moteurs crâniens, ainsi qu'on peut le voir dans la fig. 16, *A*, qui représente les noyaux d'origine du trijumeau, pendant le troisième jour de l'incubation.

Il est curieux de remarquer que les foyers crâniens apparaissent d'ordinaire toujours plus avancés que les médullaires. Ainsi, alors que pendant le troisième jour, les dendrites manquent d'habitude dans les neurones de la moelle, les corpuscules congénères du bulbe et du cerveau médian peuvent exhiber deux expansions protoplasmiques (figure 11, *a*). De toute façon, il est certain que ce sont les cellules en phase neuroblastique (fig. 11, *B*) qui dominent dans les noyaux crâniens.

RADICULAIRES MOTRICES CHEZ LES MAMMIFÈRES. — Nous possédons des coupes sériées du bulbe rachidien de l'embryon du lapin de deux centimètres de long, ainsi que de deux centimètres et demi, dans lesquelles, alors même que l'évolution des neurones moteurs et d'association se trouve très avancée, on peut y étudier avantageusement le mécanisme de formation des nerfs. Nous sommes de l'opinion de Lenhossek en pensant avec lui que les mammifères se prêtent mieux que les oiseaux à l'examen de la question débattue, en raison du retard relatif avec lequel a lieu chez ces animaux l'infiltration des cordons nerveux par les lemmoblastes ou éléments de Schwann.

En général, on peut affirmer que les nerfs moteurs, tels que l'hypoglosse, le facial, la portion motrice du pneumogastrique, etc., etc., manquent complètement de noyaux pendant tout leur trajet intracentral; ils n'en possèdent exclusivement que de périphériques pendant leur itinéraire au travers de cartilages et du tissu connectif, et enfin, ils manifestent un certain état d'infiltration nucléaire plus ou moins avancée lorsqu'ils traversent les espaces subduraux et arachnoïdes de la cavité crânienne. Comme preuve de cette affirmation, voir dans la figure 12, *B*, un segment du nerf hypoglosse à son passage par l'ouverture de l'occipital. Malgré les nombreux fascicules dont ce cordon se compose, et du trajet fort long compris dans la coupe, on ne saurait

surprendre ni un seul corpuscule adventice. Toutes les cellules connectives gisent à la périphérie où elles constituent deux ou trois rangées d'éléments aplatis situés immédiatement au-dessus de la masse du cordon. En échange, pendant leur trajet intracrânien on découvre un assez bon nombre de lemmoblastes, faufileés entre les fascicules du nerf. Pour le reste, cette accumulation de cellules adventices dans

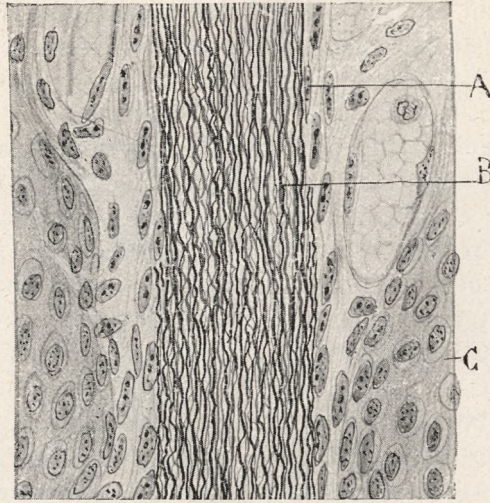


Fig. 12. — Segment du nerf hypoglosse de l'embryon de lapin de 2,5 centimètres: A, cellules connectives du neurilème; B, axones dépourvus de noyaux; C, cartilage de la base du crâne.

l'épaisseur du segment intraméningien des nerfs, se remarque aussi dans les embryons de poulet à partir du quatrième jour de l'incubation et successivement.

PLEXUS MOTEURS TERMINAUX. — Dans les embryons de mammifères ci-devant mentionnés (embryons de deux centimètres et demi), ainsi que dans ceux de poulet, depuis le sixième jour de l'incubation, il apparaît dans l'épaisseur des muscles rudimentaires, quelques plexus nerveux qui, examinés à un faible grossissement, offrent une ressemblance remarquable avec le réseau de prétendus neuroblastes décrit par O. Schültze dans les nerfs sensitifs de la queue des larves d'urodèle. En effet, de même que dans le réseau de Schültze, le tissu musculaire révèle, dans les préparations communes, des rubans protoplastiques parsemés de noyaux, rubans qui décrivent des mailles à l'intérieur desquelles se logent des amas de fibres musculaires primitives coupées en

travers. Mais l'examen des nœuds et des trabécules de ce réticule neuroblastique, apparent dans les préparations au nitrate d'argent, révèle avec une clarté absolue que, loin d'être massifs et homogènes, ils sont constitués par des paquets de filaments amédullés d'une extrême finesse, entourés par les prolongements des cellules de Schwann. Au niveau des points d'union, les fibres nerveuses se divisent d'une manière compliquée, et de certains parages du plexus partent des fibres dégagées, dépourvues de noyaux, qui se perdent dans l'épaisseur des masses musculaires. On constate une fois de plus ici, le fait déjà consigné plus haut de ce que les lemmoblastes manquent d'ordinaire dans les troncs nerveux, ainsi que dans les branches finales indépendantes, et qu'ils apparaissent, en échange, plus abondants dans les petits nerfs préterminaux déliés, où ils représentent peut-être, au lieu de germes des corpuscules de Schwann, le rudiment de la gaine laminaire.

II. — Neuroblastes et nerfs sensitifs.

Ainsi que nous l'avons démontré dans un autre travail, le procédé au nitrate d'argent réduit met en grand relief dans les ganglions rachidiens embryonnaires la bipolarité originaire des neurones sensitifs découverte il y a de longues années par His et confirmée par nous-même, Lenhossék, Retzius, v. Gehucten, Cl. Sala, Athias, etc.

Le nitrate d'argent colore les éléments sensitifs du poulet dès le commencement du troisième jour de l'incubation, bien qu'à cette époque il n'y ait encore qu'un petit nombre de cellules qui aient subi l'imprégnation neurofibrillaire, cellules situées en général dans la région antérieure et centrale des ganglions rachidiens. Les autres éléments se font reconnaître par leur noyau volumineux et par leur protoplasme coloré légèrement en jaune brun ou complètement incolore (fig. 2, B).

Au commencement (de la 60^e à la 70^e heure de l'incubation), les cellules sensitives apparaissent franchement bipolaires, avec un noyau vésiculeux situé tangentiellement, l'expansion robuste et périphérique et l'expansion fine ou centrale. La charpente neurofibrillaire du soma s'accumule sur un côté de celui-ci; elle engendre une espèce de pont qui relie presque en ligne droite les deux prolongements. Il n'est pas rare de surprendre, en dedans du foyer, le bout terminal de l'expansion interne et même de l'externe, légèrement épaissi (cône de croissance).

Enfin, on remarque dans les types les plus avancés que le pont interpolaire précité grossit singulièrement vers l'origine de l'expansion

périphérique donnant lieu à une masse réticulaire dense que nous appellerons *amas ou foyer protoplasmatique* (fig. 13).

Nous venons de dire que dans les cellules les plus en retard il manque toute sélection pour le nitrate d'argent (fig. 14, A). Dans

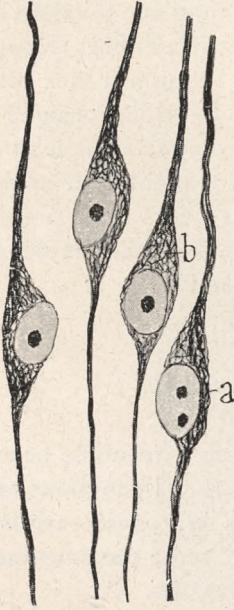


Fig. 13. — Quelques cellules bipolaires sensibles prises de l'embryon de poulet du cinquième jour de l'incubation: a, pont neurofibrillaire interpolaire; b, amas ou foyer protoplasmatique.

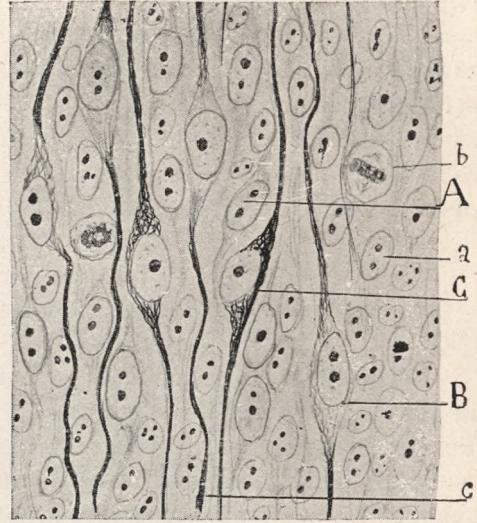


Fig. 14 — Cellules des ganglions rachidiens d'un poulet du troisième jour de l'incubation: A, cellule bipolaire qui n'attire pas le nitrate d'argent; B, une autre cellule colorable dans ses expansions; C, une autre où apparaît déjà la charpente neurofibrillaire du soma; c, masse de croissance.

d'autres, moins nombreuses, il n'y a que les expansions qui attirent le dépôt métallique; quant au pont interpolaire et au foyer protoplasmatique, ils n'apparaissent que très faiblement imprégnés (fig. 14, B). Enfin, dans un petit nombre d'éléments sensitifs, la coloration s'étend à tout le soma, et l'on voit se marquer en toute clarté la disposition réticulaire des neurofibrilles et l'aspect fasciculé des expansions (fig. 14, C).

Cette disposition se maintiendra pendant les jours suivants (du quatrième au septième jour), l'épaisseur du foyer protoplasmatique et du pont interpolaire continuant à augmenter. Le noyau continuera à être marginal et dépourvu, apparemment, de protoplasme organisé (fig. 14, c). Enfin, à partir du septième jour et successivement, le protoplasme semble doubler complètement la circonférence nucléaire

et l'on voit s'initier dans quelques corpuscules la dislocation du soma vers la périphérie ganglionnaire, et commencer de la sorte le processus de la monopolarité qui prendra fin dans les douze, treize et quatorze heures de l'incubation.

Rien de plus facile que de poursuivre les racines sensibles jusqu'à la moelle et d'en reconnaître la continuité, moyennant bifurcation, avec le rudiment du cordon postérieur (*paquet rond* de His). A cet effet, les coupes longitudinales ou dorso-ventrales sont préférables aux transversales. Ainsi que nous le montrons dans la fig. 15, les radiculaires qui pénètrent dans la moelle pendant le quatrième jour de l'incubation sont assez nombreuses, elles y arrivent réunies en faisceaux compacts qui, avant de croiser la portion basale, décrivent souvent des tours et des circonvolutions extrêmement curieux.

En effet: quelques faisceaux cheminent tout d'abord trop vers l'arrière, en traçant une *S* pour se glisser ensuite en dessus de la portion basale et pénétrer dans la moelle en plan plus antérieur. La perforation a lieu au travers de trous relativement étroits dont profitent un grand nombre d'axones gros et minces. Peu après, et à très courte distance de la membrane limitante, la bifurcation se produit, ainsi qu'il est facile de l'observer dans les fibres nerveuses isolées ou disposées en fascicules lâches. Par contre, dans les radiculaires associées en paquets compacts, comme celui signalé en *b*, cette bifurcation est plutôt devinée que vue, par suite du grand nombre d'axones qui la subissent en même temps. Il résulte de la sorte deux autres fascicules ascendant et descendant, séparés en angle obtus, et souvent reliés à leurs voisins pour donner lieu à un plexus à mailles longitudinales. Dans l'un ou l'autre parage on surprend le cône de croissance d'une branche ascendante ou descendante (*e*), lequel est mince et semblable à celui que présentent les axones d'association (Voir plus loin). Enfin, nous répéterons ici une fois de plus encore, l'affirmation confirmée par

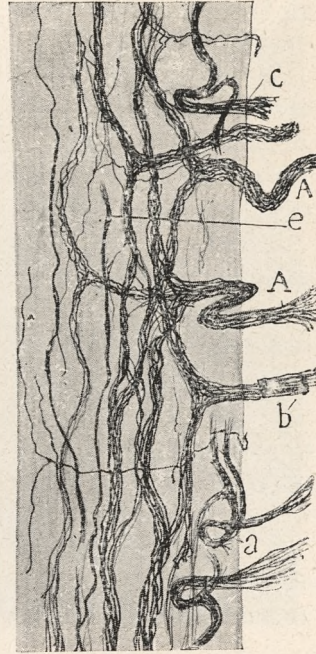


Fig. 15. — Coupe longitudinale du cordon postérieur (embryon de poulet du quatrième jour de l'incubation): A, paquets de radiculaires; a, b et c, tours tracés par les racines en abordant la portion basale; e, massue de croissance.

de nombreux auteurs de ce que *la croissance et l'évolution intramédullaire des racines postérieures se réalisent sans le concours d'aucun corpuscule adventice*. Lugaro et Kölliker ont insisté sur ce fait fondamental, fatal pour la théorie catenaire.

Du reste, les diverses phases de croissance de la voie sensitive du cordon postérieur se remarquent parfaitement dans les coupes trans-

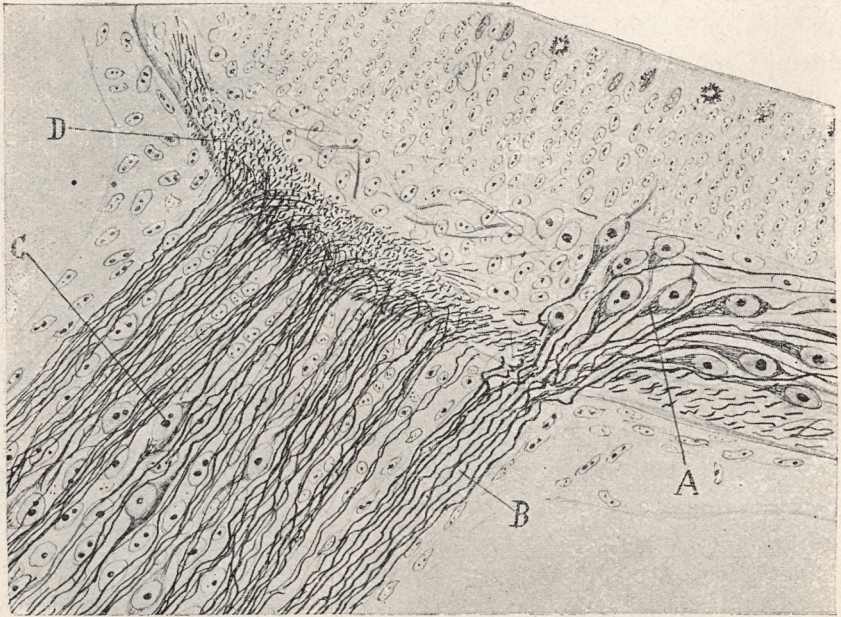


Fig. 15. — Coupe transversale du cerveau postérieur (portion basale) d'un embryon de poulet proche du quatrième jour de l'incubation: A, une partie du foyer masticateur; B, nerf masticateur; C, cellules bipolaires du ganglion de Gaserio; D, racine sensitive descendante de la cinquième paire.

versales de la moelle épinière, colorées par notre méthode. L'examen en est d'autant plus facile que, ainsi que l'a fait remarquer Besta, ce cordon s'imprègne avec une grande intensité et presque exclusivement pendant les quatrième et cinquième jours de l'incubation. Même pendant les jours suivants, lorsque la substance blanche déjà différenciée s'épaissit notablement, la voie sensitive se détache par la solidité exceptionnelle de ses fibres et par son imprégnation énergique.

Pendant son trajet au travers des tissus mésodermiques, la branche périphérique des cellules sensibles se comporte de même que les fibres motrices. Elle conserve son individualité, se sépare parfaitement des cellules interstitielles et se bifurque à plusieurs reprises. Ses der-

nières ramifications terminent en pointes libres, mais plus souvent au moyen d'épaississements ou d'intumescences finales qui tiennent lieu de cônes de croissance (Voir plus loin).

BULBE RACHIDIEN. — Inutile de dire que les neurones sensitifs du bulbe rachidien se comportent essentiellement de la même manière que ceux de la moelle épinière. Les cellules du ganglion de Gaserio s'imprègnent facilement dès le troisième jour de l'incubation, ainsi que les cellules ganglionnaires du nerf vague, du glosso-pharyngien et du vestibulaire; celles du cochléaire nous ont paru plus tardives, à en juger par les préparations obtenues.

Ainsi que le reproduit la fig. 16, C, qui nous fait voir une petite portion du ganglion de Gaserio de l'embryon de trois jours et demi, l'immense majorité des neurones sensitifs apparaissent encore incolores, offrant un gros noyau marginal et deux expansions polaires, nées du pont protoplasmique latéral et à peine apparentes.

De tels prolongements, incolores à leur point de naissance, se colorent avec assez d'intensité à mesure qu'ils s'éloignent du soma, ce qui permet de les poursuivre très aisément. Cependant, dans d'autres corpuscules, les neurofibrilles somatiques se présentent déjà imprégnées sous l'aspect d'une charpente compliquée située dans le pont protoplasmique intercalaire et où dominent les filaments longitudinaux. De même que dans les ganglions rachidiens, une bonne partie du noyau se maintient dépourvue de charpente neurofibrillaire, celle-ci venant à se concentrer au point de naissance de l'expansion périphérique.

Le passage de la bipolarité à la monopolarité a lieu d'ailleurs sur le tard (du neuvième au dixième jour) et en vertu du mécanisme décrit dans un autre travail (1).

Quant au cours central et périphérique des voies sensitives, il n'y a pas lieu de répéter ici des observations déjà consignées antérieurement. Nous déclarons une fois de plus que, ni la voie descendante du trijumeau, ni le fascicule solitaire et la portion horizontale du cordon sensitif du pneumogastrique et du glosso-pharyngien ne montrent ni l'ombre de chaînes, ni même d'indice de noyaux. Cette absence de corpuscules adventices se démontre même dans les embryons du sixième et du septième jour de l'incubation, malgré l'énorme longueur qu'atteignent alors ces voies centripètes.

Nous ne croyons pas nécessaire d'insister sur ce fait, confirmé par beaucoup d'auteurs et récemment par Lugaro, Kölliker et Lenhossék. Il

(1) S. R. CAJAL: «Asociación del método del nitrato de plata al embrionario, etc.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome III, fasc. 2 et 3, 1904.

est tellement manifeste, même dans les préparations communes, qu'il y a des polygénistes (Bethe, par exemple) qui n'osent pas le nier, et se l'expliquent par l'absence de corpuscules de Schwann à l'intérieur des organes centraux, absence qui, considérée en elle-même, constitue un argument grave contre l'hypothèse catenaire, puisque, ainsi que le fait



Fig. 17. — Branches périphériques sensibles du ganglion de Gaserio qui, en errant, croisent les formations mésodermiques: *a*, masse de croissance allongée; *c*, autres masses de type fusiforme; masse en forme de bouton; *f*, noyaux marginaux des fascicules; *e*, fibre isolée qui ne présente aucun noyau marginal.

remarquer Lugaro, on ne comprend pas que la formation des voies centrales, quelle qu'en soit la longueur, ait lieu par voie de simple croissance de l'axone neuronal, ni que les voies périphériques ou extra-centrales aient besoin pour cela du concours de neuroblastes émigrés et de passer par l'état de chaîne cellulaire.

Dans la fig. 16, *D*, nous reproduisons une voie sensitive bulbairre: la voie descendante de la cinquième paire. Que l'on remarque que les noyaux intercalaires y font absolument défaut, et que, tant l'indé-

pendance des axones que leur continuité avec l'expansion interne des cellules sensibles du ganglion de Gaserio se manifestent en toute évidence.

En ce qui concerne l'expansion périphérique, les choses se passent exactement de la même manière.

Les coupes parallèles aux nerfs sensitifs crâniens sont très instruc-

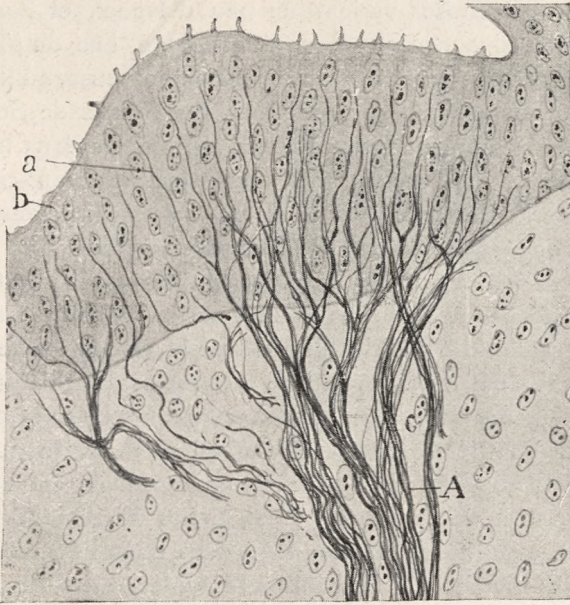


Fig. 18. — Branche du nerf vestibulaire et ses terminaisons libres dans l'épithélium d'une crête acoustique (embryon de poulet du cinquième jour de l'incubation): A, faisceaux du nerf; a, branche fine terminale; b, cellule ciliée rudimentaire.

tives, car elles nous révèlent le mode de croissance des axones isolés.

Nous reproduisons dans la fig. 17 un segment du nerf maxillaire inférieur, pris d'un embryon de poulet du cinquième jour de l'incubation. Il convient d'observer que même à ce moment les noyaux intranerveux sont fort rares, toutes les fibres venant à se présenter réunies en fascicules flexueux et séparés par une substance liquide transparente. Des axones isolés se détachent du courant principal du nerf, et errent à l'aventure en décrivant des détours entre les cordons connectifs, revenant souvent sur eux-mêmes et terminant enfin librement, en un petit épaissement allongé. Quelquefois le bout final est olivaire

et rappelle complètement le bouton terminal des cylindraxes adultes en voies de régénération (*m*). Grâce à une étude scrupuleuse de la marche de ces fibres indépendantes, nous nous sommes convaincu qu'elles ne sont escortées dans leur émigration par aucune espèce d'élément satellite, l'exode ayant lieu dans le sens de la moindre résistance, mais d'après des orientations tracées peut-être par des actions chimiotactiques très puissantes.

Au cours des jours suivants (du cinquième au septième jour de l'incubation), les choses varient un peu d'aspect, et l'on reconnaît déjà, dans le voisinage de quelque axone isolé, l'un ou l'autre noyau ovoïde (*f*), tellement proche de la substance nerveuse, qu'il y a lieu de le considérer comme premier rudiment des noyaux de Schwann. On observe exclusivement de telles cellules marginales dans la portion la plus ancienne du cylindraxe errant, car elles manquent constamment dans le trajet le plus récemment formé, c'est-à-dire, dans celui qui précède le cône de croissance ou intumescence finale (fig. 17, *e*).

La disposition des ramifications périphériques des nerfs sensoriels parle aussi à l'encontre de l'hypothèse de la croissance discontinue. Parmi les nerfs dont le développement est le plus précoce on compte le vestibulaire, dont les arborisations terminales dans l'épithélium des crêtes et des taches acoustiques commencent à se former et à se colorer depuis le quatrième jour de l'incubation. A la fin du cinquième jour, le développement de la ramification terminale est considérable, ainsi qu'on pourra le remarquer dans la fig. 18. Que l'on remarque la très faible quantité de noyaux intercalés dans l'épaisseur du trajet sous-épithélial du nerf, et la continuité évidente des axones avec les fines ramilles ascendantes insinuées entre les corpuscules épithéliaux. Chaque cylindraxe engendre, au moyen de divisions sous-épithéliales et intra-épithéliales, un grand nombre de ramilles dont le diamètre se rétrécit successivement jusqu'à devenir nul non loin de la surface libre, les ramilles se terminant en une pointe délicate. Il est indubitable qu'une arborisation semblable subira, avec le temps, des métamorphoses pour se rapprocher du type décrit par Retzius chez les oiseaux adultes, et par nous dans l'embryon de poulet du seizième jour de l'incubation; mais ce qui nous intéresse dans ce cas, c'est la démonstration facile de la continuité des axones et de leurs branches, et l'absence totale, au niveau des unes et des autres, de chaînes cellulaires ou de noyaux satellites.

GANGLIONS ET VOIES SENSITIVES CHEZ LES MAMMIFÈRES. — A en juger par nos préparations de l'embryon du lapin, les ganglions et les voies sensitives se développent plus tard chez les mammifères que chez

les oiseaux. Ainsi, dans un embryon de 14 millimètres de long, nous n'avons pu réussir à colorer les cellules bipolaires du foyer de Gaserio et des ganglions du pneumogastrique, et il n'apparaissait, à certaine distance des corpuscules d'origine, que les branches internes et externes. En échange, les embryons de 25 millimètres révèlent quelques éléments bipolaires parfaitement imprégnés, chez lesquels on constate les mêmes particularités que celles propres aux ganglions sensitifs des oiseaux.

Ce qu'il y a de particulièrement important pour la question en débat, c'est l'absence de noyaux intercalaires dans ces embryons, tant dans les racines sensibles que dans les branches périphériques des nerfs crâniens mentionnés plus haut.

Les cellules adventices apparaissent seulement à la surface des cordons, à exception du trajet intra-crânien de ces derniers, dans lequel les éléments précités, plus abondants, s'infiltrent dans les espaces interfasciculaires. Nous montrons en A, fig. 19, une partie du trajet des racines du nerf vague. Que l'on remarque comment les faisceaux du nerf, en croisant la pie-mère, s'étranglent, comme s'ils se faufilaient dans un trou étroit, pour se dilater ensuite pendant leur trajet inter-arachnoïde, et s'infiltrer de lemmoblastes. Ces noyaux, en arrivant à l'épaisseur du crâne cartilagineux, diminuent et se disposent en séries péri-cordiales, rudiment du névrilème. A l'intérieur du nerf, les axones cheminent flexueux, en se mettant à plusieurs reprises en contacts mutuels, ce qui, soit dit en passant, prouve qu'il n'existe point d'écorce protoplasmique périaxiale, mais seulement une très fine enveloppe hyaline, presque imperceptible au microscope. Un liquide transparent semble remplir les intervalles entre les axones de chaque faisceau.

Enfin, une image semblable nous est donnée par la branche périphérique du ganglion jugulaire ou supérieur du pneumogastrique, reproduit en partie dans la fig. 20. Que l'on fixe bien l'attention sur la figu-

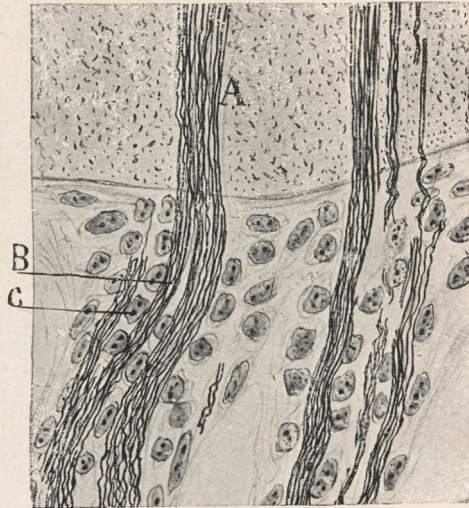


Fig. 19. — Racines du nerf pneumogastrique émergeant de la moelle allongée (embryon de lapin de 2,5 centimètres).

re bipolaire des corpuscules ganglionnaires, souvent pourvus d'un robuste massif protoplasmatique et d'un fin réseau périnucléaire, et que

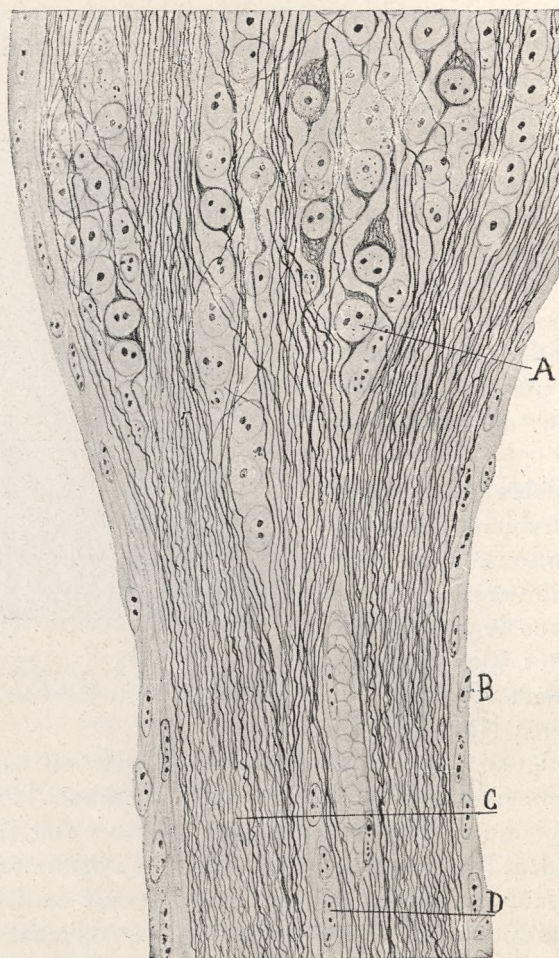


Fig. 20. — Ganglion jugulaire du pneumogastrique de l'embryon de lapin: A, cellule bipolaire; B, rudiment du névrilème; C, gros paquet d'axones manquant de noyaux intercalaires; D, quelques corpuscules adventices insinués entre deux gros paquets nerveux.

l'on remarque aussi comment la branche périphérique passe à constituer le nerf, en engendrant dans ses congénères de très robustes fascicules (contenant des milliers de fibres), au dedans desquels on ne distingue pas la moindre trace de corpuscule intercalaire. Ce n'est que

dans l'un ou l'autre interstice ample que l'on aperçoit quelques éléments mésodermiques, complètement étrangers aux axones, et l'un ou l'autre capillaire sanguin (fig. 20, *D*).

Outre les cellules nerveuses, on découvre également ici, à l'intérieur du ganglion, de petits noyaux qui correspondent peut-être à ces



Fig. 21. — Portion de l'arborisation terminale sensitive d'un nerf crânien (embryon de lapin de 2,5 centimètres): *a*, noyaux qui longent les fascicules libres; *b*, axones isolés qui circulent librement au travers de la trame connective; *c*, grumeau final de croissance (type fusiforme).

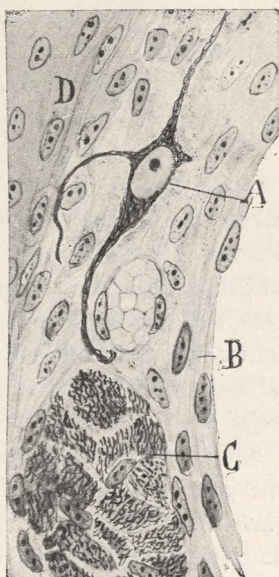


Fig. 22. — Cellule sensitive égarée d'un fœtus de lapin: *A*, cellule nerveuse; *B*, périoste interne de la base du crâne; *C*, nerf hypoglosse; *D*, cartilage.

éléments que Harrison, v. Lenhossék et Kohn ont décrit dans les foyers sensitifs médullaires, leur attribuant la signification de germes des lemmoblastes des nerfs. Ainsi que nous l'avons consigné relativement aux embryons de poulet, nous n'avons pu surprendre non plus chez les mammifères, d'indices de l'émigration de tels corpuscules vers le tronc nerveux périphérique.

Neurones sensitifs égarés. — On sait, depuis les investigations de

His et Lenhossék, que les cospuscules des ganglions sensitifs sont d'origine ectodermique, et proviennent, par voie d'émigration, de la région marginale ou pédiculaire du sillon primitif.

A partir de ce point, et quand le canal médullaire se ferme, ces cellules se disloquent vers le dehors et en avant, se disséminant au travers des territoires mésodermiques immédiats.

Il est un fait insolite qui se présente dans les préparations au nitrate d'argent et que nous avons reconnu plusieurs fois, à savoir: que quelques corpuscules sensitifs, égarés par accident, s'écartent du foyer principal et évoluent d'une manière aberrante. De telles cellules ne sauraient se confondre avec des éléments mésodermiques, puisqu'elles possèdent un réseau neurofibrillaire parfaitement coloré, des expansions polaires plus ou moins longues, et enfin, un noyau volumineux pourvu d'un nucléole sphérique.

Nous avons reconnu de tels éléments égarés, tant dans les embryons de poulet que dans ceux de mammifères. Chez les oiseaux (embryon du sixième jour de l'incubation) nous les avons trouvés l'une ou l'autre fois derrière la moelle épinière, non loin du raphé et en plein tissu connectif. Le ganglion sensitif dont ils provenaient peut-être, se terminait beaucoup plus en avant. Par leur forme, leur taille et leur structure, ils ressemblaient à des neurones sensitifs, sauf que leurs expansions polaires, relativement courtes et très flexueuses, se dirigeaient presque verticalement.

Nous reproduisons dans la fig. 24, A, un corpuscule du même genre pris de l'embryon d'un lapin (deux centimètres et demi). Il s'agissait d'un robuste neurone fusiforme perdu dans le périoste interne de la base du crâne, non loin du conduit de sortie du nerf hypoglosse. Le réseau neurofibrillaire, très apparent, s'étirait en trois expansions: l'une d'elles orientée vers le nerf et en apparence terminée librement; les autres terminaient aussi, non à beaucoup de distance, et leur noyau, très robuste, se montrait identique à celui des neurones de grande taille.

Il est évident que beaucoup d'opinions ont pu être formulées sur la nature et la provenance de ces corpuscules. Mais celle qui nous paraît la plus vraisemblable entre toutes, c'est celle qui considère ces derniers sous la désignation de *cellules sensitives égarées*, expression par laquelle nous avons dénommé ces éléments si singuliers.

III. — Neuroblastes d'association et voies centrales secondaires.

MOELLE ÉPINIÈRE. — Comme on le sait bien, la différenciation des neuroblastes d'association ou funiculaires, ainsi que celle des voies de substance blanche engendrées par eux, se manifeste après celle des corpuscules moteurs. En vertu de ce retard relatif d'évolution, quand, à la fin du troisième jour, les neuroblastes moteurs ont envoyé leurs axones aux territoires mésodermiques, les corpuscules funiculaires apparaissent encore très embryonnaires, et l'on peut découvrir dans la même coupe de beaucoup d'entre eux la totalité de l'axone, y compris le cône final de croissance. Étant donné que ces éléments sont les plus jeunes parmi ceux qui ont de l'affinité pour le nitrate d'argent réduit, il importe d'en faire une analyse consciencieuse.

Comme on le constate dans la fig. 24, les neuroblastes funiculaires les plus retardataires qui attirent le dépôt métallique, gisent immédiatement en dehors de la zone des noyaux des colonnes épithéliales et affectent une forme de poire avec une très courte expansion robuste orientée vers le dehors ou légèrement incurvée vers l'avant. Ce prolongement n'est autre que l'axone rudimentaire, terminé en une pointe pâle, parfois très faiblement grossie. Du côté interne apparaît le noyau, en apparence dépourvu de protoplasme, mais en réalité recouvert d'une mince zone cytoplasmique, exempte de neurofibrilles colorables. Dans ces neuroblastes si rudimentaires l'expansion centrale ou interne fait défaut ou ne se présente que par exception. Une analyse soignée de la portion colorée du protoplasme révèle déjà, quoique sous une certaine confusion, les neurofibrilles extrêmement fines, apparemment disposées en réseau serré près du noyau, et comme condensées en faisceaux au niveau de l'expansion (1). Naturellement cette charpente se distingue mieux dans des cellules plus avancées.

On surprend dans la même figure des neuroblastes un peu plus

(1) Pendant que ce travail était sous presse, il a paru une brochure de Fragnito, dans laquelle cet auteur soutient que les neurofibrilles représentent une différenciation tardive, n'apparaissant chez le poulet qu'après le onzième jour de l'incubation.

Si Fragnito eût employé d'une manière insistante, au lieu de la méthode de Donaggio, excellente pour l'étude de la moelle adulte, mais d'une application difficile dans les embryons, notre procédé au nitrate d'argent, il aurait certainement constaté avec la plus grande facilité, à l'exemple de Besta, la colorabilité de la charpente neurofibrillaire, du moins à partir du quatrième jour de l'incubation, et moins souvent de-

avancés en croissance que les précédents et qui ont émigré vers la périphérie médullaire. Ils sont caractérisés par le cours et la longueur de l'axone, lequel se recourbe en angle obtus, cheminant ensuite en sens dorso-ventral, non loin de la portion basale extérieure (qui leur sert de

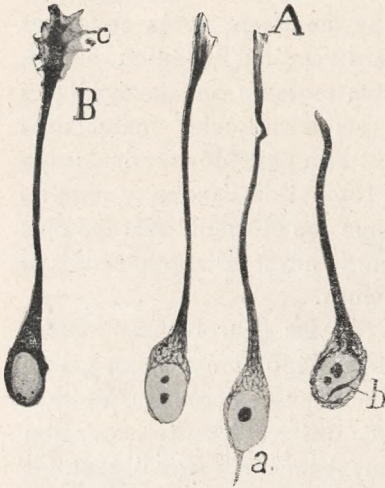


Fig. 23. — Neuroblastes d'association pris de la moelle de poulet du troisième jour de l'incubation: A, neuroblastes imprégnés par le procédé neurofibrillaire; B, neuroblaste imprégné par la méthode de Golgi; a, corps cellulaire avec expansion interne; b, cordons neurofibrillaires apparus dans la charpente de neuroblastes par suite du refroidissement.

lit pour éviter qu'ils ne s'égarant), pour se terminer en un épaississement conique à base distale et comme effilée et estompée. Les renflements terminaux les plus typiques se trouvent d'ordinaire dans les neuroblastes commissuraux, dont l'axone, après avoir cheminé à la superficie, s'arrête au niveau de la pléiade motrice, ou près du raphé (fig. 24, c). De telles intumescences correspondent indubitablement aux cônes de croissance découverts par la méthode de Golgi, et en confirment pleinement la réalité. Cependant, lorsque l'on compare des coupes imprégnées par les deux méthodes, on aperçoit des différences importantes dans les cônes précités, différences dont il faut tenir compte pour reconnaître facilement ces organes terminaux dans les préparations au nitrate d'argent.

Rappelons que dans les coupes imprégnées au chromate d'argent ces organes apparaissent robustes (fig. 23, B), allongés et terminés par de certaines projections laminaires épineuses, qui semblent être comme le résultat du moulage d'un protoplasme mou sur les interstices du terrain au travers duquel la fibre émigrante cherche avec difficulté son orientation; tandis que, ainsi que le montre la fig. 23, A, dans les préparations faites avec la nouvelle méthode, les cônes, outre qu'ils sont plus fins, manquent complètement de lamelles terminales, ou

puis le troisième jour. Il serait également arrivé à se convaincre de ce que les neurofibrilles, dès leur apparition, affectent une forme de réseau, bien visible, surtout dans les corpuscules sensitifs et les neurones d'association. En réalité, la charpente neurofibrillaire est le résultat de la différenciation chimique et morphologique de ce squelette fibrillaire déjà reconnaissable dans toutes sortes de protoplasme et qui, d'ores et déjà, ne fait défaut dans aucun corpuscule embryonnaire. Voir FRAGNITO: «La prima apparizione delle neurofibrille nelle cellule spinali dei vertebrati». *Comunicazione al V Congresso intern. di Psicologia in Roma. Annali di Neurologia. Anno XXIII, fac., VI.*

ne les présentent que vaguement dessinées. La ligne qui contourne la base de l'excroissance terminale présente d'ordinaire un limbe pâle, très finement granuleux; on dirait que dans le parage où cesse le faisceau neurofibrillaire commence un cytoplasme transparent, aux dépens duquel se forment les épines précitées et les appendices laminaires. Dans quelques cas le cône affecte une telle minceur et si peu de longueur qu'on ne peut le reconnaître que par la brusque interruption du faisceau neurofibrillaire, ou par la présence d'un limbe pâle au point où l'axone disparaît. Aucun doute que dans des exemples semblables, reproduits dans la fig. 23, A, ce que le cône a de principal est invisible, parce qu'il possède un protoplasme incolorable ou sans différenciation neurofibrillaire.

En résumé, nous estimons comme très probable que les cônes de croissance sont constitués par deux substances principales: la charpente neurofibrillaire, située presque exclusivement dans la région initiale de l'épaississement, et un cytoplasme spécial, non colorable par le nitrate d'argent, mais avide du chromate argentique. Ce cytoplasme, outre qu'il entoure le facteur neurofibrillaire, se concentre dans le même bout terminal, émettant souvent des appendices et des lamelles divergentes. Les proportions relatives de ces deux facteurs varient légèrement dans les divers cônes de croissance, d'où il s'ensuit une grande variété dans les aspects offerts par l'organe terminal axonique dans les préparations faites avec le nouveau procédé d'imprégnation.

Ainsi qu'on peut l'apprécier dans la fig. 24, la substance blanche fait complètement défaut par suite du peu de longueur des axones d'association. Ce n'est que dans la région postéro-latérale, et dans le voisinage de la portion basale externe, que surgissent quelques grosses fibres longitudinales, rudiment du cordon postérieur, qui se continuent, comme His l'a démontré depuis longtemps, avec les racines sensibles (fig. 24, C).

Pendant le troisième jour de l'incubation et le commencement du quatrième, la substance blanche s'initie progressivement, à cause de l'arrivée des axones d'association à la périphérie médullaire. Presque en même temps s'initient également le cordon latéral et l'anterieur, lesquels apparaissent clairement dessinés pendant le quatrième jour. Comme l'indique la fig. 8, C, à cette époque les cellules motrices possèdent déjà des dendrites bien caractérisées; un assez bon nombre d'éléments funiculaires présentent une expansion dendritique ou radiale interne plus ou moins perceptible. Le cordon postérieur, maintenant plus épaissi par l'affluence de nouvelles radiculaires, offre une section ovoïde allongée; le cordon antérieur se trouve représenté par une min-

ce calotte fibrillaire confinée entre les radiculaires motrices et un peu prolongée par devant, sans toutefois se rapprocher du raphé; et enfin, le cordon latéral apparaît sous la forme d'une mince alète émanée du

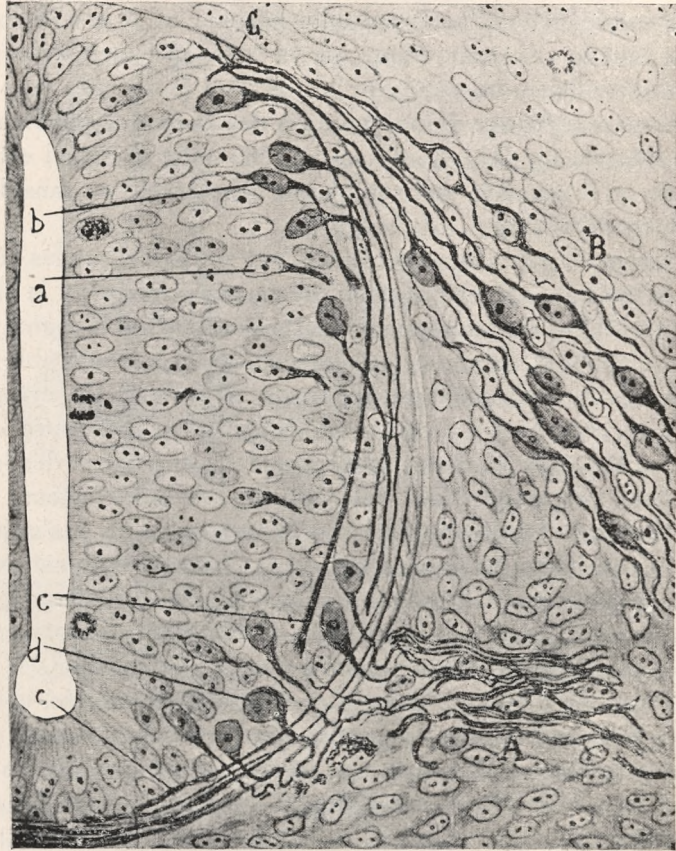


Fig. 24. — Coupe de la portion lombaire de la moelle épinière du poulet après soixanteseize heures de l'incubation (méthode au nitrate d'argent réduit, fixation en alcool): A, racine antérieure; B, ganglion rachidien; C, bifurcation de la racine postérieure; a, neuroblastes d'association rudimentaires; b, neuroblaste commissural bipolaire pourvu de cône de croissance; c, cônes de croissance commissuraux; d, neurones moteurs.

cordon rond de His, et bien différenciable de celui-ci, grâce à la délicatesse et à la pâleur des fibres d'association. Quant aux conducteurs commissuraux qui, dans des phases antérieures, semblaient cheminer indistinctement au travers des zones sous-jacentes à la portion basale externe, ils se réunissent maintenant en une lame fibrillaire située immédiatement au-dessous de la pléiade motrice, et prolongée en avant

de l'épithélium moyen antérieur jusqu'au cordon antérieur du côté opposé. Parmi les corpuscules d'association les plus avancés il n'est pas rare d'en trouver quelques-uns dont l'appendice dendritique, caudal ou interne, est si long, qu'il vient à s'étendre jusque près de l'épendyme (fig. 8). On surprend parfois dans ces dendrites radiales des dichotomies terminales.

Le cinquième jour de l'incubation étant arrivé, la substance blanche atteint un développement considérable, et il est fort rare de trouver des masses de croissance dans la substance grise.

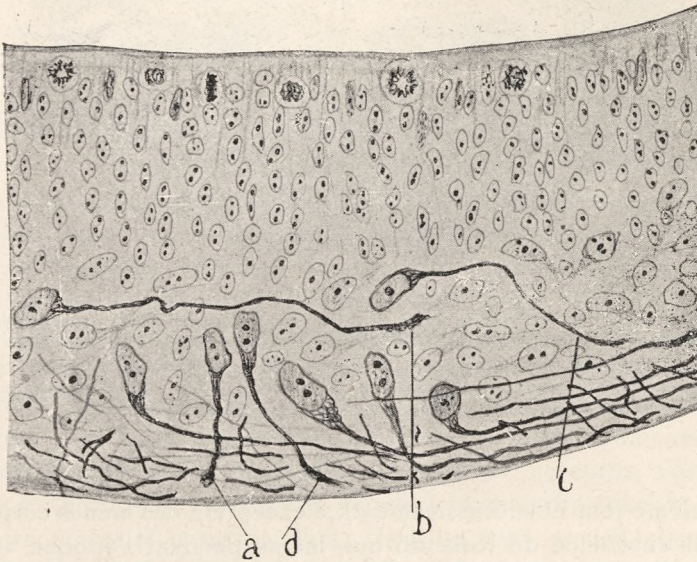


Fig. 25. — Neuroblastes d'association de la base du cerveau médian (embryon de poulet du troisième jour).

Ainsi qu'on peut le voir en *E*, fig. 10, qui reproduit une coupe transversale de la moelle dorsale du poulet, la voie sensitive du cordon postérieur s'est étendue d'une façon notable vers l'arrière, en prenant une forme de coma, avec la tête vers l'avant, et l'on a différencié dans la substance blanche du cordon antéro-latéral plusieurs systèmes de fibres sur l'origine desquelles nous ne nous arrêterons pas ici. Ce sont: un faisceau marginal de gros axones, situé en avant du cordon antérieur (fig. 10, *a*); un autre composé d'axones plus fins, situé sur la marge périphérique du cordon latéral, derrière les racines motrices (fig. 10); et enfin, certaine aire étendue qui occupe la plus grande partie du cordon antéro-latéral et se trouve formée par des cylindraxes

déliés en nombre extraordinaire. On constate aussi dans cette même figure que, malgré l'évolution des cellules motrices et de beaucoup de corpuscules d'association, il existe encore de nombreux neurones non arrivés à maturité, c'est-à-dire, incapables de se colorer par le nitrate d'argent. Au niveau de la corne postérieure, surtout, c'est à peine s'il y a quelque cellule susceptible d'être révélée. De tels éléments si en retard différencieront plus tard leur charpente neurofibrillaire (à partir

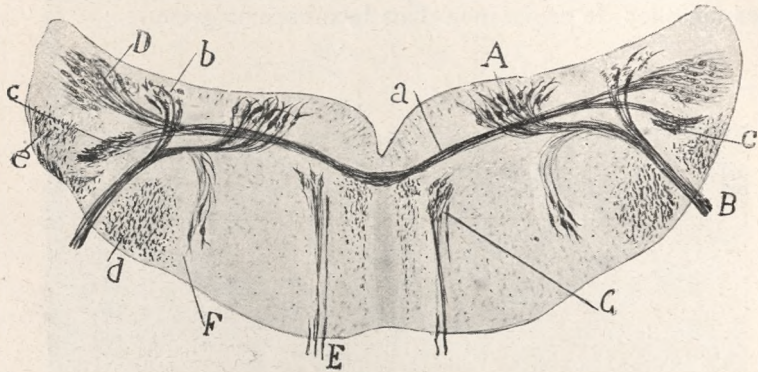


Fig. 26. — Coupe du bulbe de l'embryon de poulet du sixième jour de l'incubation. On y aperçoit admirablement détachés divers foyers moteurs et sensitifs, et quelques voies nerveuses: A, noyau dorsal du nerf vague; B, nerf vague; C, noyau du moteur oculaire externe; D, foyer acoustique d'où naît le corps trapézoïde; F, foyer ambigu; E, nerf moteur oculaire externe; a, corps trapézoïde; b, fascicule solitaire; c, voie centrale acoustique; d, portion descendante du trijumeau; e, portion descendante du vestibulaire.

du douzième jour et successivement), à exception des menus corpuscules de la substance de Rolando qui, même pendant l'époque adulte, n'attirent point le précipité argentique.

BULBE RACHIDIEN ET CERVEAU MÉDIAN. — Nous n'entrerons pas en détails ici sur l'évolution des corpuscules d'association du bulbe rachidien, du cerveau postérieur et du cerveau médian, car ils coïncident complètement avec le développement des neuroblastes médullaires. Qu'il suffise d'affirmer que, dans les dits centres, quelques neuroblastes d'association apparaissent différenciés depuis le troisième jour de l'incubation, ceux précisément qui sont destinés à engendrer les voies les plus robustes de la substance blanche. Que la fig. 25 en serve d'exemple; nous y avons reproduit un morceau de la portion basale du cerveau médian, dans lequel on apercevait de nombreux neuroblastes dans leurs phases les plus précoces, et dont les axones, encore courts, présentaient le cône de croissance caractéristique. Les plus jeunes de ces neurones envoient l'axone rudimentaire vers la portion basale où

il apparaît parfois comme retenu; tandis que dans d'autres corpuscules le cône terminal se recourbe vers le bas et en dedans, pour former une voie dont nous n'avons pu apprécier l'identification avec celle de l'adulte. Il peut aussi se faire que de tels neuroblastes soient de diverse nature et engendrent des systèmes différents de substance blanche.

Au cours des cinquième et sixième jours de l'incubation, presque toutes les voies d'association endogènes du bulbe et du cerveau médian sont façonnées. En général, ce sont les volumineux éléments interstitiels de la substance réticulaire blanche et grise, ainsi que les neurones les plus robustes des voies sensitives et sensorielles centrales, qui sont les plus avancés, comme le démontrent la richesse neurofibrillaire du soma et l'abondance de dendrites divergentes. A titre d'exemple de cette précocité formative, nous présentons dans la fig. 26, une coupe, vue à un très faible grossissement, du bulbe rachidien de l'embryon de poulet du cinquième jour. Que l'on y remarque, parfaitement modelées, les voies sensitives primaires descendantes du trijumeau (figure 26, *d*) et du vestibulaire (fig. 26, *e*), et entre les systèmes d'association, le paquet longitudinal postérieur (fig. 26), la voie sensitive centrale ou lemnisque interne, et surtout, le *corps trapézoïde* que l'on peut poursuivre avec une admirable clarté, grâce à sa précocité évolutive, depuis son point d'origine (ganglion acoustique de grosses cellules) jusqu'à une région spéciale de substance blanche, située non loin du cordon vestibulaire descendant du côté opposé (*a*). Il est certain que dans cette préparation, les fibres du nerf cochléaire ne sont pas arrivées à leur maturité, d'où il s'ensuit que ce corps, c'est-à-dire, une voie sensorielle secondaire, acquiert sa maturité avant le système primaire sensoriel correspondant. Dans un autre travail, dans lequel nous étudierons l'origine et le cours des radiculaires des nerfs crâniens, nous aurons l'occasion de citer des exemples non moins significatifs d'une si singulière prélation évolutive des voies secondaires.

Il est certain (il serait superflu d'insister là-dessus après les preuves fournies par Kölliker) que toutes ces voies secondaires constituent de gros paquets d'axones dénudés, sans trace de noyaux ni de chaînes cellulaires. Les noyaux apparaîtront plus tard, quand les systèmes précités auront atteint tout leur développement.

RÉTINE. — L'organisation relativement simple et régulière de cette membrane, et le fait que le nerf optique constitue un système centripète d'association pur, c'est-à-dire, sans mélange de voies d'une autre catégorie, lequel traverse, à l'instar des nerfs communs, un grand massif mésodermique intercalaire, prête un intérêt singulier à l'analyse des neuroblastes rétiens.

Heureusement, notre méthode au nitrate d'argent imprègne cet organe dès le troisième ou le quatrième jour de l'incubation, c'est-à-dire, bien des jours avant que la méthode de Golgi puisse s'appliquer à l'étude de la rétine avec quelque espoir de succès. Sous cet aspect, les révélations du nitrate d'argent viennent très heureusement à compléter celles du chromate d'argent, qui ne donne de résultats un peu constants que chez les mammifères et les oiseaux après la naissance (1).

Ainsi qu'on l'observera dans la fig. 27, qui reproduit une coupe

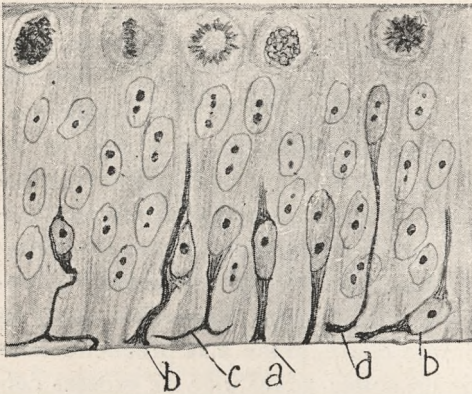


Fig. 27. — Coupe de la rétine de l'embryon de poulet du troisième jour de l'incubation: *a*, neuroblastes dont l'axone termine près de la portion basale; *b* et *d*, autres neuroblastes avec axone recourbé; *c*, neuroblaste à axone bifurqué.

perpendiculaire de la rétine du poulet du troisième jour de l'incubation, l'immense majorité des cellules nerveuses, extrêmement embryonnaires encore, n'ont encore de coloré que le noyau. Près de la frontière externe, l'attention est frappée par une grande quantité de corpuscules germinaux en voies de mitose (*cellules proliférantes de Koganeï et Chievitz*). Si nous examinons l'épaisseur de la rétine, nous y distinguons par-ci, par-là, disséminés sans ordre, certains cor-

puscules relativement volumineux, colorés en brun ou couleur café, et pourvus de deux expansions polaires: l'externe et l'interne. Tels sont les neuroblastes, producteurs plus tard de la couche ganglionnaire de la rétine, desquels on sait, depuis les recherches de Kölliker, Chievitz et les nôtres, que ce sont les neurones les plus précoces de la membrane visuelle.

La forme et la position de tels corpuscules sont très variables. Ils offrent pour la plupart une figure bipolaire et sont logés dans la moitié profonde de la membrane. Cependant, ainsi que nous l'avons démontré dans notre étude de la rétine de souris (embryon de 15 millimètres) il ne manque pas de cellules parfaitement monopolaires et tout à fait comparables aux neuroblastes de His. De toute façon, consignons ici

(1) S. R. CAJAL: «La rétine des vertébrés». *La Cellule*, Tome IX, fasc. 1, 1892.

— «Nouvelles contributions à l'étude histologique de la rétine, etc.». *Journal d'Anatomie et de Physiologie*, 1896.

que la forme bipolaire se présente même dans les neuroblastes les plus rudimentaires, par exemple: dans ceux dont l'expansion descendante ne s'est pas encore recourbée pour se convertir en fibre de la couche du nerf optique. Enfin, il est quelques-uns de ces neuroblastes bipolaires qui gisent tout près de la couche germinale (fig. 27, *d*).

A l'instar des neuroblastes médullaires, ceux dont il s'agit présentent aussi un noyau tangentiel volumineux, ou presque tangentiel, unilatéralement à un protoplasme dans lequel se détache une charpente neurofibrillaire pâle, continuée, en guise de pont, avec les filaments des deux prolongements. En tout cas, le prolongement inférieur ou descendant affecte assez de grosseur et se montre fortement colorable, tandis que le prolongement ascendant, beaucoup plus fin et plus pâle, n'attire que légèrement le précipité argentique.

Nous avons étudié très soigneusement la forme, le cours et autres propriétés de l'axone ou expansion inférieure des corpuscules en question, afin de reconnaître le mécanisme de la progression des cônes de croissance, problème relativement abordable dans l'organe de la vue. D'ores et déjà, on a pu démontrer ici que, lorsque le neuroblaste est très rudimentaire, et que son expansion est très courte, le cône de croissance n'existe point, mais qu'il est remplacé par une pointe émoussée où vient terminer, presque soudainement, le faisceau neurofibrillaire. C'est là du moins ce que l'on constate dans nos préparations (fig. 27 et 28) sans que cela vienne à exclure l'existence de certaine excroissance terminale cytoplasmique, non colorable par le nitrate d'argent. En général, le cône de croissance ou intumescence finale axonique n'apparaît que dans les expansions relativement longues et grosses qui, arrivées à la limitante interne, commencent à se recourber pour devenir parallèles à celle-ci, ou dans celles qui ont cheminé sur un assez long trajet en sens horizontal (fig. 27, *d*, et 28). Souvent, à l'instar de ses congénères de la moelle épinière, le cône se montre un peu effilé vers son extrémité, et toujours moins épais que dans les préparations de Golgi.

Durant leur premier trajet, les axones cheminent perpendiculairement à la rétine, et poursuivent toujours leur marche jusqu'à se heurter à l'obstacle représenté par la portion basale ou couche limitante interne. Ce n'est qu'après s'être arrêtés devant cette barrière infranchissable, que les cônes se recourbent et avancent en sens horizontal, en passant entre les pieds des cellules épithéliales, lesquelles forment comme une sorte de lit vide, espèce de chemin destiné à faciliter l'exode des fibres embryonnaires.

Les faits précédents plantent un problème intéressant. Les deux

opinions principales au sujet du mécanisme de la croissance des nerfs sont bien connues: l'hypothèse de His ou celle des routes préétablies par lesquelles chemineraient les jeunes axones dans le sens de la résistance moindre, et notre hypothèse de la progression nerveuse en vertu d'attractions chimiotactiques.

La première hypothèse a tout d'abord contre elle le fait bien démontré de ce que les cellules épithéliales primitives de la rétine ne sont que de simples fibres radiales, lisses ou presque lisses, tendues entre la limitante externe et l'interne, auprès desquelles elles s'élargissent (surtout près de l'interne) en base de cône. Une telle disposition du bout antérieur épithélial, avec l'ajustement subséquent de la plaque terminale de celui-ci, viennent à créer, comme nous l'avons dit, un lit propice à la progression tangentielle des axones embryonnaires; mais ils ne peuvent marquer une orientation dominante vers le nerf optique, par suite de l'élargissement symétrique et la parfaite régularité des bouts mentionnés. D'autre part, si la route au travers de la rétine était tracée d'avance, les axones s'y glissant aussi fatalement que le train sur ses rails, les cônes de croissance continueraient à suivre leur orientation sans erreurs ni hésitations, se précipitant en foule dans la région du pédicule rétinien, ou point d'union de la rétine avec la vésicule cérébrale antérieure. Mais c'est précisément tout le contraire qui a lieu.

Comme on peut le voir dans la fig. 27, *a*, beaucoup d'axones restent un certain temps adossés ou entremêlés dans la couche basale, dans laquelle ils s'insèrent perpendiculairement sans réussir apparemment à trouver leur chemin. D'autres cônes de croissance, en se heurtant peut-être violemment à la barrière basale (*c*), se fendent en deux branches sous-basales opposées l'une à l'autre, dont l'une sera réabsorbée plus tard. Enfin, ils n'est pas rare de trouver des fibres (et on s'en aperçoit mieux dans les rétines du quatrième jour de l'incubation) qui, par erreur, suivent une route contraire à celle qu'elles devraient, en s'éloignant de la région de la future papille optique au lieu de s'en rapprocher. Ce n'est que du quatrième au cinquième jour que ces égarements sont corrigés et que dans les axones prédomine l'orientation normale vers le nerf.

On surprend aussi, même près du pédicule vésiculaire, alors que le cordon optique n'est pas encore formé (troisième jour de l'incubation) des cônes de croissance qui, sans réussir à rejoindre le pédicule, percent les couches rétiniennes superposées et vont se perdre à diverses hauteurs de la membrane visuelle.

Tous ces phénomènes, pleinement manifestes dans nos préparations, nous semblent aussi irréconciliables avec l'hypothèse de His que

favorables à la théorie chimiotactique. A notre avis, la libération de matières-réclames dans les éléments destinés à s'enlacer avec des voies nerveuses déterminées, sensibles ou sensorielles, s'effectue très faiblement dans le principe, c'est-à-dire, pendant la phase neuroblastique des corpuscules sensoriels; de là les ramifications inutiles et les erreurs de route des fibres nerveuses embryonnaires (1) qui ne réussissent pas à s'orienter, en face de la faiblesse des attractions chimiques et en présence de graves obstacles mécaniques. Mais à mesure que l'évolution des neurones attractifs fait des progrès, la quantité de matières chimiotactiques positives répandues dans les interstices cellulaires augmente, et les axones se trouvant alors plus vivement stimulés, finissent par trouver leur route, et cheminent sans hériter jusqu'à venir se heurter contre le corpuscule sécréteur.

C'est ce qui doit se passer dans la rétine pendant les troisième et quatrième jours de l'incubation; par suite de l'indifférenciation morphologique et physiologique des neuroblastes du cerveau médian, les corpuscules rétinien cheminent d'abord en aveugles jusqu'à ce que de puissants courants chimiotactiques créés quelques jours après (qui débouchent peut-être dans la rétine par le pédicule d'union avec le cerveau), stimulent vigoureusement l'amiboïdisme des axones de la couche ganglionnaire qui s'acheminent alors vers la région de la future papille (2), et en définitive, vers le cerveau médian ou intermédiaire.

Le mécanisme de formation de la couche fibrillaire de la rétine et du nerf optique ne laisse pas d'avoir de l'importance pour le problème débattu entre monogénistes et polygénistes.

(1) Entre autres erreurs de ce genre et dont nous nous sommes occupé dans un autre travail, nous rappellerons les reculs et les détours initiaux, énormément longs, de certains axones moteurs (pathétique, facial) à leur émergence du foyer.

(2) Cette région est située, ainsi que nous le montrons dans la fig. 30, reproduction d'une coupe horizontale de l'œil, non au centre de la rétine, mais excentriquement, comme l'ont reconnu les embryologistes, et récemment Frioriep. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXVI, 1905.

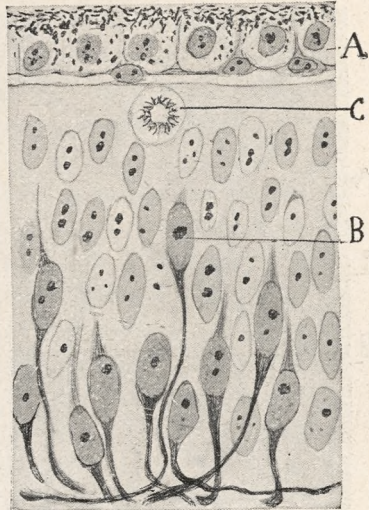


Fig. 28. — Coupe de la rétine de poulet du quatrième jour de l'incubation: A, couche pigmentaire; B, cellule ganglionnaire en phase neuroblastique; C, cellule en voies de mitose.

Et à ce propos, nos préparations sont décisives, elles présentent les fibres optiques correctement et énergiquement imprégnées, depuis leur origine dans les corpuscules rétiniens jusqu'au nerf optique lui-même. Des préparations de ce genre prouvent une fois de plus que la production des voies d'association (le nerf optique en est une) a lieu sans le concours direct ni indirect de cellules accessoires, et exclusivement en faveur de la croissance centripète des axones de la couche ganglionnaire.

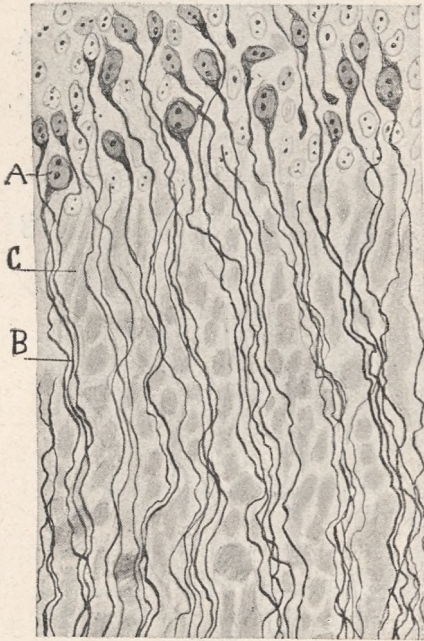


Fig. 29. — Coupe tangentielle, un peu oblique, de la rétine (embryon de poulet du cinquième jour): A, cellules ganglionnaires; B, faisceaux d'axones de la couche de fibres optiques; C, séries de pieds des fibres de Müller.

Dans la fig. 29, B, qui reproduit une section oblique de la rétine de l'embryon de poulet du cinquième jour, on constate en toute évidence que les axones, réunis en faisceaux, cheminent librement, sans escorte de corpuscules névrogliaux ou d'autre genre, entre les colonnes épithéliales insérées dans la couche basale, et qu'ils se présentent tout à fait continus. Il est certain que la fasciculation, phénomène primitif de toute voie nerveuse, nous semble être ici, comme dans d'autres centres, le simple résultat mécanique de la présence de l'épithélium, dont les colonnes, à la façon des arcs-boutants d'un pont, obliquent les axones à se diviser en courants partiels. L'orientation flexueuse de pareils fascicules peut aussi s'expliquer par le fait que les

fibres de Müller ci-devant mentionnées ne se rangent point en lignes droites, mais en séries irrégulières. Lorsque les cylindraxes abordent la région ou bord antérieur de la rétine, où, comme on le voit dans la figure 30, E, réside le pédicule oculaire, ils pénètrent dans celui-ci, en changeant de direction, toujours contenus par la portion basale, c'est-à-dire, par la continuation cérébrale de la cuticule, et y constituent un massif fibrillaire, également dépourvu de toute sorte de corpuscules intercalaires. Ce massif représente le nerf optique rudimentaire.

Du reste, les cellules ganglionnaires de la rétine n'arrivent pas toutes à la fois au période de maturité. Pendant le troisième jour, les

seuls neurones apparents gisent au fond du pédicule et dans une région non très éloignée de ce dernier. Que l'on remarque qu'avant celui-ci il n'existe aucun axone en phase de maturité (fig. 30); pendant les quatrième et cinquième jours, la différenciation s'étend vers l'arrière et en dehors, et elle se propage à presque toute la membrane au cours des jours suivants.

Quant aux autres éléments rétiniens, ils ne se colorent point dans les rétines, circonstance heureuse, puisqu'elle permet de faire une bonne analyse de l'évolution des corpuscules ganglionnaires. En ce qui concerne l'évolution post-embryonnaire de la membrane visuelle, nous avons déjà exposé dans d'autres travaux quelques données qui ne manquent pas d'intérêt (1).

Avant de terminer notre exposé sur le développement des centres cérébro-médullaires, nous ne voulons point passer sous silence un fait physiologique, sur lequel nous avons l'intention de nous étendre largement dans un autre travail. On n'ignore pas, depuis nos investigations, celles de Tello et de Marinesco, que la charpente neurofibrillaire est susceptible de subir une transformation profonde sous l'action du froid. Or, nos expériences récentes démontrent que ces changements surviennent déjà dans les embryons à partir du quatrième jour de l'incubation. Cette transformation consiste dans la création, à l'intérieur du corps cellulaire, de gros filaments colorables en noir, flexueux et lisses, et séparés entre eux par de longs espaces de protoplasme incolore. On surprend ce phénomène dans presque tous les jeunes neurones, quel qu'en soit le genre, et pour le produire, il n'y a qu'à refroidir l'œuf qui contient l'embryon pendant une heure à la température ordinaire. Il nous a même paru que le refroidissement préalable, avant la fixation en alcool, est toujours convenable pour l'étude, car il prête une plus grande énergie à la coloration neurofibrillaire. Quoi qu'il en soit, l'altération en question est peu apparente au niveau des dendrites et inappréciable dans l'axone.

(1) S. R. CAJAL: *La Celule*. Tome IX, 1892, et *Journ. d'Anat. et Physiol.*, 1886. Voir aussi: «El reticulo neurofibrilar de la retina». *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tom. III, fasc. 4, 1904.

IV. — Neurones du Grand Sympathique.

Les neurones du grand sympathique invertébral, ainsi que les pléïades de neurones sympathiques du cœur, du médiastin, de l'intestin, etc., s'imprègnent entre le troisième et le quatrième jour de l'incubation. Malheureusement, vers la date où ces corpuscules attirent le

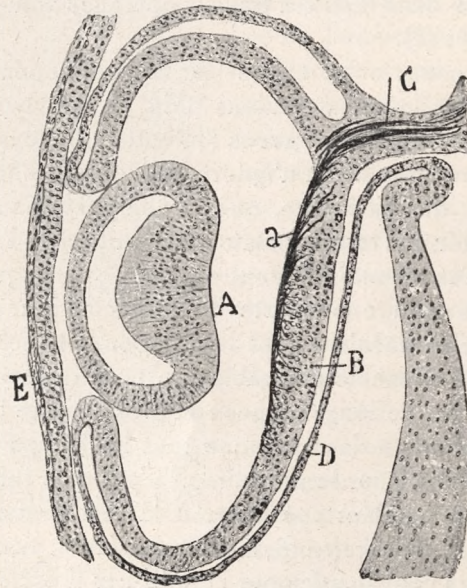


Fig. 30. — Coupe de l'œil d'un embryon de poulet des quatre-vingt heures de l'incubation: A, cristallin; B, fond rétinien d'où partent les fibres optiques; D, couche pigmentaire; C, rudiment du nerf optique; E, cornée; a, couche de fibres optiques de la rétine. (La coupe est horizontale.)

dépôt métallique, la différenciation neuronale de l'ectoderme et des ganglions sensitifs s'est déjà terminée, et il est par conséquent impossible de déterminer avec précision l'origine du sympathique viscéral. Ce n'est que dans l'une ou l'autre préparation que nous avons découvert des traces de cellules sympathiques qui reliaient les ganglions sympathique sinvertébraux avec les pléïades du cœur, du poumon et de l'intestin.

Quoi qu'il en soit de l'origine des éléments sympathiques, leur

formation est très précoce. Déjà pendant le quatrième jour de l'incubation, beaucoup de corpuscules du sympathique invertébral ont dépassé la phase neuroblastique et présentent certaine diversité de figures, bien que les figures fusiformes et triangulaires soient les plus dominantes. Comme on le constate dans la fig. 31, qui reproduit une coupe longitudinale d'un ganglion sympathique dans ses commencements, les cellules possèdent diverses expansions qui cheminent dans différentes orientations, se dichotomisant à de nombreuses reprises. On remarque dans quelques corpuscules qu'un prolongement est plus robuste que les autres, et qu'il termine brusquement par un petit élargissement irrégulier (fig. 31, *a*) semblable au cône de croissance.

Il s'agit là, vraisemblablement de l'axone en voies d'étirement et d'évolution. Ainsi qu'il en est dans les éléments sensitifs durant ces phases si précoces, la charpente neurofibrillaire du soma est encore rudimentaire, et consiste en une bride ou pont colorable, qui relie entre elles les neurofibrilles des expansions. Le noyau est marginal et pourvu de plusieurs grumeaux nucléolaires. Pour le reste, ces neurones ne forment pas encore de foyers proprement dits, et ils apparaissent entremêlés de cellules mésodermiques.

Nous ne nous occuperons point pour le moment de l'étude des foyers sympathiques viscéraux. Qu'il suffise de dire à leur sujet que, pendant les quatrième et cinquième jours de l'incubation, une grande partie des parois cardiaques apparaît semée d'éléments nerveux très embryonnaires: les uns monopolaires, les autres bipolaires et surtout multipolaires, et pourvus de longues expansions compliquées qui donnent lieu à un plexus enchevêtré. Ces neurones gisent autour de l'épithélium intestinal, et présentent en certains points une telle richesse qu'on les croirait plus abondants que les corpuscules connectifs. Nous traiterons plus amplement de ce thème dans un autre travail. Il nous importe seulement de consigner que les expansions des neuroblastes sympathiques, par le fait que ceux-ci sont libres et qu'ils gisent en plein tissu mésodermique, se produisent aussi par un mécanisme semblable que les axones et les dendrites des neuroblastes



Fig. 31. — Cellules nerveuses disséminées au travers du territoire mésodermique où se formera ultérieurement un ganglion sympathique: *a*, grosse expansion pourvue de cône de croissance.

centraux, c'es à-dire, par croissance et ramification de tiges neurofibrillaires nées du corps neuronal.

NERFS SYMPATHIQUES DES MAMMIFÈRES. — L'imprégnation de la charpente neurofibrillaire des neurones sympathiques de l'embryon de lapin est très tardive. Dans l'embryon de deux centimètres et demi, les somas du ganglion cervical supérieur manquent encore de sélection

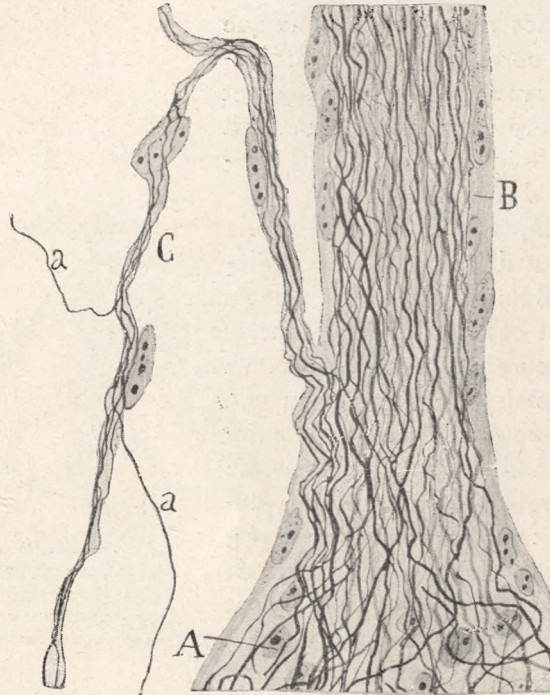


Fig. 32. — Cordon ascendant du ganglion cervical supérieur du grand sympathique (embryon de lapin de deux centimètres et demi): A, ganglion; B, revêtement mésodermique du cordon ascendant; C, petit nerf sympathique viscéral; a, fibres isolées dépourvues de noyaux.

pour le dépôt métallique, et il n'y a guère que les axones ou fibres de Remak qui se colorent, et de préférence et avec une plus grande vigueur les cylindraxes arrivés des nerfs moteurs crâniens.

Il importe, en vue de la question débattue, d'examiner la composition des nerfs nés dans les foyers sympathiques. Pour nous, nous avons exploré scrupuleusement la structure de quelques branches viscérales, et en particulier de la branche principale ascendante du ganglion cervical supérieur. Le résultat que nous avons obtenu a été de

confirmer en toutes ses parties la formule classique d'organisation des cordons embryonnaires. Comme nous le montrons dans la fig. 32, C, les nerfs sympathiques des mammifères se composent dans le commencement d'axones dénudés, sans la moindre trace de noyaux intercalaires. Ce n'est que dans l'enveloppe du cordon qu'apparaissent des cellules de revêtement qui ressemblent complètement aux corpuscules connectifs immédiats. Il est un fait intéressant à signaler, et c'est que, tandis que les axones intracordonaux et intraganglionnaires manquent de lemmoblastes ou d'éléments marginaux, les fascicules déliés qui parcourent librement le tissu connectif ou le voisinage des artères les possèdent, bien qu'en petit nombre. Il s'agit là de noyaux allongés, pourvus de plusieurs granulations chromatiques et entourés d'une faible quantité de protoplasme transparent, lequel se répand le long du faisceau nerveux (fig. 32, C). Les fibres isolées (fig. 32, a) manquent complètement de corpuscules de revêtement; étant donné que leur formation est récente, il n'y a peut être pas eu assez de temps pour que les cellules de revêtement fussent attirées.

V. — Origine des corpuscules adventices ou lemmoblastes.

Quelle est l'origine des lemmoblastes ou cellules de Schwann? Nous en avons mentionné la présence dans différents passages de ce travail, pendant des phases relativement précoces du développement, soit autour des nerfs, soit entre les paquets ou faisceaux nerveux, ou enfin, longeant les fascicules d'axones libres, intermusculaires ou sous-cutanés de certaines cellules allongées, sans continuité avec la substance conductrice, et identiques, sans doute, à celles qui, par erreur d'appréciation, ont été envisagées par les partisans du polygénisme, comme disposées en chaînes. Il est également indubitable que de tels éléments, en se multipliant activement pendant les étapes ultérieures du développement, pénètrent dans l'épaisseur des fascicules nerveux et forment pour chaque axone une doublure individuelle, soit médullée (fibres du système cérébro-spinal), soit amédullée (fibres sympathiques).

D'où ces corpuscules proviennent-ils?

C'est là un problème largement débattu depuis il y a plus de trente ans, sans que l'on soit encore arrivé jusqu'aujourd'hui à une solution définitive et unanimement acceptée.

Deux hypothèses principales ont été soutenues à ce sujet avec

égale énergie et persuasion. Pour certains embryologistes, les éléments adventices des tubes nerveux représenteraient simplement des cellules mésodermiques errantes, attirées par des actions chimiotactiques de l'axone, auquel elles resteraient ultérieurement subordonnées, le protégeant par leur protoplasme et, lui construisant un fourreau isolant (gaine de Schwann). D'après l'opinion des polygénistes, et même de quelques monogénistes de renom, les dits éléments seraient d'origine ectodermique, émigrant activement au travers du mésoderme, dans le but de prendre part à la formation des nerfs. Mais dès qu'il s'agit de déterminer avec précision le parage de la feuille externe d'où émanent de telles cellules et le chemin qu'elles suivent, les opinions se divisent aussitôt et sont loin d'être d'accord. Ainsi, Bethe et d'autres affirment que les neuroblastes périphériques proviennent de la moelle épinière même; tandis que Harrison et Lenhossék préfèrent invoquer une provenance extra-médullaire, et estiment probable que l'émigration de ces corpuscules ait lieu par la voie des ganglions rachidiens. Enfin, tout récemment, Kohn, en coïncidant avec Lenhossék, défend la provenance ganglionnaire des lemmoblastes, et il affirme que depuis les ganglions sensitifs dans lesquels ils se multiplieraient activement, ils envahiraient le territoire des nerfs centripètes et moteurs, pour se modeler en axones.

Il n'est point dans notre intention de discuter, moins encore de résoudre, un point enveloppé de tant d'obscurité. A notre avis, on ne possède point de données positives d'observation pour trancher définitivement une question si ardemment débattue. Celles que nous possédons se rapportent purement et exclusivement aux phases tardives de l'évolution nerveuse; et précisément celles qui seraient décisives pour la question en litige, c'est-à-dire, celles qui ont trait au dégagement et à l'émigration des lemmoblastes, de leurs gisements originaires (ectoderme, moelle épinière, ganglions, etc.) sont si incertaines et se prêtent à des interprétations si différentes, qu'elles manquent en réalité de valeur positive. Déclarons tout d'abord que, malgré tous nos efforts, nous n'avons jamais pu surprendre, au cours du deuxième jour de l'incubation chez le poulet (méthodes communes), ni le moindre indice d'émigration de neuroblastes intramédullaires ou intraganglionnaires, et que nous estimons que les faits de ce genre décrits par Bethe et d'autres auteurs, sont des phénomènes accidentels, inconstants et difficiles à apprécier.

L'hypothèse de l'émigration se heurte, en outre, à de nombreuses observations, sinon contraires, du moins assez embarrassantes.

Citons entre autres:

1. Les lemmoblastes sont beaucoup plus abondants et apparaissent aussi plus tôt dans les petits fascicules nerveux périphériques (nerfs musculaires, sympathiques vasculaires et cutanés) que dans les troncs d'origine. A cet égard, les fœtus de mammifères sont très expressifs, on y démontre avec la plus grande facilité que les troncs des nerfs musculaires manquent, dans les commencements, de tout corpuscule intercalaire, et ne possèdent que quelques éléments superficiels, tandis que les plexus des petits nerfs fins, répartis dans les muscles, sont garnis de lemmoblastes relativement nombreux. Les cellules péri-fasciculaires des branches nerveuses périphériques, constituent dans leur ensemble un fonds beaucoup plus grand que celui que l'on observe au niveau des troncs.

2. Les corpuscules adventices des nerfs embryonnaires du poulet, quelle que soit la phase évolutive étudiée, n'apparaissent-jamais plus abondants auprès des soi-disant sources d'émigration neuroblastique (ganglions, moelle, etc.), que dans les régions périphériques.

3. On ne remarque non plus, en ce qui concerne la quantité de lemmoblastes péricordonaux, aucune différence entre les troncs nerveux moteurs, éloignés de tout ganglion sensitif (par exemple: hypoglosse et moteurs oculaires, portion motrice du pneumogastrique et du trijumeau), et les cordons nerveux sensitifs (portion sensitive du nerf vague, du glosso-pharyngien, etc.). Lenhossék lui-même a représenté un long tronc du glosso-pharyngien, où il n'apparaît aucun noyau intercalaire, malgré la proximité du foyer nerveux. Ce fait n'est donc point favorable à l'hypothèse d'une provenance intraganglionnaire des lemmoblastes.

4. Nos observations scrupuleuses et soutenues relativement à l'origine des cellules adventices des axones périphériques, isolés ou minces, des fascicules nerveux sensitifs et moteurs, nous ont persuadé que ces corpuscules ne s'engendrent point par mitoses et émigration de neuroblastes préexistants, mais plutôt par un rapprochement successif de corpuscules mésodermiques qui, sous l'influence paraît-il d'attractions chimiotactiques, finissent par se précipiter sur les faisceaux et à les entourer de leur protoplasme. A ce point de vue, l'examen des figures 5, 6 et 21 est très instructif, car on y reproduit les aspects des cellules connectives dans le voisinage des axones périphériques en voies de croissance. Nous ne nions point pour autant la possibilité de multiplication des lemmoblastes; nous affirmons seulement que les mitoses ne sont point primitives, et qu'il n'apparaît point, pendant les phases précoces du développement, de couples nucléaires disposés le long du nerf, comme annonçant une division récente.

5. Ainsi que nous l'avons prouvé dans un autre travail (1), il arrive que pendant le processus régénératif des nerfs, les jeunes axones en état de ramification active, cheminant dénudés au travers du tissu connectif embryonnaire, en attirant progressivement des corpuscules mésodermiques, qui, en s'accolant ultérieurement aux fibres nerveuses, finissent par se transformer en lemmoblastes.

6. Enfin, dans les préparations provenant, tant des embryons que des animaux adultes en voies de régénération nerveuse, toutes les transitions de forme somatique et de composition du noyau apparaissent visiblement manifestes entre les éléments connectifs embryonnaires et les lemmoblastes.

D'après ce que nous venons d'exposer, on voit que nous nous inclinons vers l'opinion classique de Kölliker et His sur l'origine des corpuscules adventices des nerfs. Nous ne donnons point, toutefois, la question comme entièrement résolue. Il est certain que la technique actuelle, fertile en ressources quand il s'agit, par exemple, de différencier les corpuscules nerveux des névroglies, ne dispose d'aucun réactif capable de distinguer en toute certitude, un lemmoblaste d'un élément mésodermique, ni un corpuscule intraganglionnaire de revêtement (cellules capsulaires) d'une cellule connective émigrante. Mais malgré tout, il serait téméraire d'exclure d'une façon absolue la possibilité de ce que, dans les états les plus précoces de l'évolution embryonnaire (du premier au deuxième jour de l'incubation chez le poulet), le mésoderme subirait l'invasion diffuse d'une grande quantité de corpuscules ectodermiques, espèce de névroglie périphérique, susceptible d'être attirée par les axones préformés et de former avec eux une espèce de symbiose semblable à celle qui, ainsi que nous l'avons indiqué dans un autre travail, s'établit entre les cellules sensibles adultes et leurs corpuscules satellites endocapsulaires. Mais pour le moment, cette opinion nous semble très peu probable.

VI. — Boutons et cônes de croissance tardifs observés dans les embryons et fœtus de mammifères.

Nous avons déjà fait remarquer que nos études neurologiques ont versé de préférence sur le poulet, tant à cause de la facilité avec laquelle on peut se procurer des embryons très précoces, que de la constance et de l'énergie avec lesquelles ils se laissent imprégner par l'argent. En réa-

(1) S. R. CAJAL: «Mecanismo de la regeneración de los nervios, etc.». *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome IV, fasc. 3, 1906.

lité, les embryons de lapin et de chat que nous nous sommes procurés se trouvaient par trop avancés pour pouvoir y explorer les premières phases évolutives des neurones médullaires et bulbares. Cependant, si en faisant abstraction de l'examen des foyers moteurs et sensitifs dont l'organisation est presque terminée dans les embryons de lapin qui dépassent deux centimètres, nous appliquons notre attention aux cellules d'association de noyaux relativement tardifs, tels que le cervelet, l'écorce du cerveau médian, les foyers acoustiques, protubérance, etc., il est encore possible d'y surprendre des corpuscules en phase neuroblastique, ou peu éloignés de cette phase, et surtout des axones en voies de croissance et pourvus d'un grossissement terminal très apparent.

Même dans les fœtus de chat de six centimètres, il est encore possible de trouver dans les foyers ci-devant mentionnés (fig. 33, *a*, *b*) un assez bon nombre de cellules et de fibres retardataires, garnies des excroissances précitées (1).

Nous mentionnerons comme parasites spécialement abondants en cônes de croissance, les pédoncules cérébelleux supérieur et moyen, la couche granuleuse du cervelet, les olives cérébelleuses, le tubercule acoustique, etc. Ce que nous pouvons rappeler de plus intéressant à ce sujet, c'est que les cônes tardifs, errants au travers de la substance

blanche en voie de formation, ne présentent pas une figure conique comme ceux qui appartiennent à des neuroblastes, mais bien une forme d'olive ou bouton terminal, du tout au tout comparable à la massue finale récemment trouvée par nous-même dans les tubes nerveux adultes en processus de régénération. Ces massues présentent un aspect un peu variable (ovoïde, olivaire, fusiforme, etc.) et une taille très diffé-

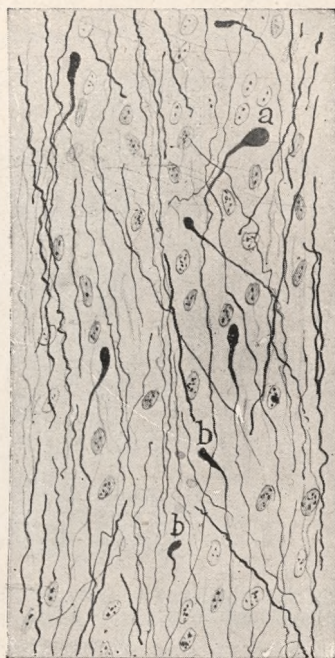


Fig. 33. — Fragment de la substance blanche du cervelet d'un fœtus de chat de six centimètres: *a*, grosse massue de croissance; *b*, petites massues.

(1) Nous pensons actuellement que ces boutons et ces massues renflées constituent des phénomènes pathologiques représentant quelque chose comme un effet de l'égarément et de la détention des jeunes axones. (Note de la traduction française.)

rente qui garde un certain rapport avec le diamètre de l'axone. C'est ainsi que l'on remarque des massues très petites et d'autres relativement grandes. En tout cas, la matière qui les constitue semble homogène, se colore fortement par l'argent et se continue, à l'aide d'un robuste pédicule qui s'amincit progressivement, par un axone terminal. La figure 33 nous fait voir quelques massues de diverses dimensions, pri-

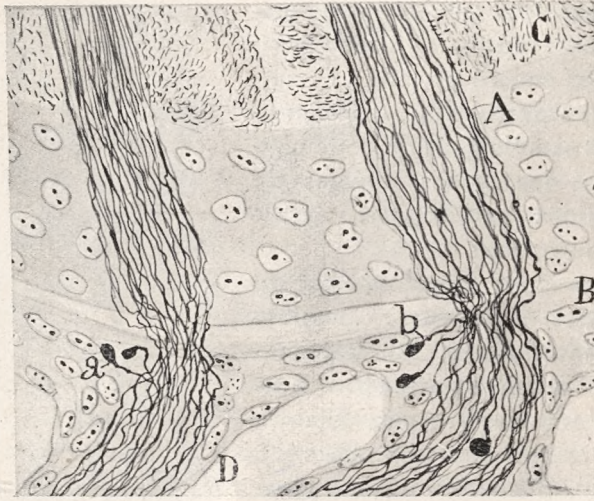


Fig. 34. — Radiculaires du nerf vague à leur émergence du bulbe (embryon de lapin de 2,5 centimètres): A, radiculaires; B, pie-mère; C, substance blanche du trijumeau; D, gaine névrlématique des cordons nerveux; a, massues sensibles retardataires; b, massues motrices.

ses de la substance blanche du cervelet; que l'on remarque qu'elles sont privées de capsule enveloppante.

En général, les voies nerveuses formées de grosses fibres d'association, et surtout, les nerfs moteurs et sensitifs dont l'évolution, comme on le sait, est très précoce, ne présentent point d'axones terminés en massue. Il est à supposer que dans les fœtus avancés, tous les cylindraxes sont arrivés à leur destinée. Nous n'avons trouvé que quelques exceptions qui méritent d'être consignées, parce qu'elles nous révèlent que tout n'est pas précisément facile dans la progression des axones moteurs au travers de la substance blanche et des tissus périnerveux.

Le premier cas de retard émigratoire concerne le nerf facial. L'immense majorité de ses radiculaires, examinées dans les fœtus de chat de six centimètres, sont arrivées rapidement à la périphérie, ne se retar-

dant point, apparemment, pendant la courbe compliquée que décrit la septième paire dans l'épaisseur du bulbe. Cependant, il arrive des cas où quelques fibres étant parvenues au commencement de la première courbe (commencement de la portion verticale intrabulbaire), semblent hésiter et se détenir, traçant parfois l'un ou l'autre détour insolite, et enfin, offrant une robuste massue terminale comme arrêtée et détenue. Il nous a été donné de surprendre dans une coupe, quatre de ces boutons terminaux, enchevêtrés au milieu des autres fibres radiculaires. Du

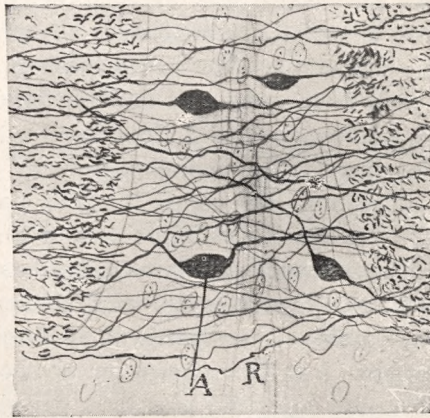


Fig. 35. — Région du raphé (partie postérieure) du bulbe rachidien de l'embryon de lapin de 2,5 centimètres: *A*, épaissement massif dans le trajet d'un axone; *R*, raphé où il existe un mur de cellules épithéliales antéro-postérieures.

reste, la supposition de l'arrêt n'est qu'une conjecture suggérée par le fait accidentel de la rencontre des dites massues et par leur volume inusité, qui rappellent complètement les énormes excroissances des tubes rétrogrades dans les nerfs en voies de régénération. Mais il est naturel que l'on pourrait aussi interpréter ledit retard émigratoire comme une simple conséquence du fait physiologique de ce que certains neurones ne se développent que très tardivement dans les foyers moteurs.

Le second cas de massues, apparemment retardataires, est reproduit dans la fig. 34, *a*, *b*, et se rapporte aux fibres motrices du nerf vague (fœtus de lapin de deux centimètres et demi). Remarquer que tous les boutons terminaux se trouvent en dehors de la portion basale et sur la membrane connective extérieure (pie-mère rudimentaire), dans laquelle il semble que les axones se heurtent à quelque obstacle.

Nous reproduisons aussi dans la même figure des massues de croissance sensibles arrêtées presque dans le même endroit (*a*). Règle générale: toute massue retardataire, outre qu'elle atteint une grande taille, se trouve précédée d'une longue portion grossie qui diminue progressivement de diamètre vers l'arrière.

Dans la fig. 35, *A*, nous reproduisons une autre particularité, en rapport peut-être avec les difficultés que les axones tardifs trouvent sur leur chemin. Nous faisons allusion à certains épaisissements volumineux qu'offrent, dans leur trajet au travers du raphé, quelques fibres d'association. Ces épaisissements, qu'il ne faut pas confondre avec les vacuoles ni avec les varicosités, sont massifs, fortement colorables, et formés par une sorte de pelotonnement de la charpente neurofibrillaire. Ce qu'il y a de plus curieux c'est que la plupart de ces épaisissements se trouvent près de la cloison épithéliale du raphé, c'est-à-dire, près d'une barrière à colonnes rigides, dont les étroits intervalles, remplis d'avance par les axones plus matineux, doivent constituer un obstacle sérieux à l'émigration des cônes les plus paresseux. A notre manière de voir (et cette opinion se fonde surtout sur des observations récentes relatives à la croissance des fibres nerveuses régénérées), tout bouton terminal accidentellement arrêté croît démesurément, et peut arriver à dégénérer, à moins qu'une partie du matériel de l'amas protoplasmique ne réussisse à se filtrer entre les obstacles qui l'arrêtent, en projetant une branche convertie plus tard, par réabsorption du dit amas, en continuation du cylindraxe primitif. Par conséquent, et en appliquant cette doctrine au cas qui nous occupe, les sphères colossales développées pendant leur trajet au travers du raphé dans l'épaisseur de certains gros axones d'association, représenteraient purement et simplement le résidu, non encore disparu, de massues terminales volumineuses temporairement arrêtées ou immobilisées auprès de la cloison épithéliale. Nous avons aussi observé, d'ailleurs, de tels épaisissements de trajet dans d'autres centres, et particulièrement dans les axones de Purkinje du cervelet. La rareté de cette disposition, le fait qu'elle se présente de préférence au niveau des raphés, celui d'apparaître dans les préparations les mieux fixées, de même que dans celles imprégnées sans traitement préalable à l'alcool, et enfin, la grande ressemblance qu'elle a avec les boutons terminaux égarés des nerfs en voies de régénération (boutons qui se colorent aussi par d'autres méthodes) nous font rejeter l'idée qu'il s'agisse là de productions artificielles.

Conclusions.

1. Chaque cellule nerveuse adulte provient, comme l'a démontré His, et que nous l'avons confirmé nous-même, Lenhossék, Retzius, Harrison, etc., des transformations d'une seule cellule ectodermique primitive ou neuroblaste.

2. Tout axone adulte représente purement et simplement le fruit de la croissance de l'expansion primordiale d'un neuroblaste.

3. De même, les bifurcations et les branches terminales du cylindre ne sont autre chose que des projections du protoplasme de ce dernier, formées sans le concours d'aucun élément accessoire.

4. Les dendrites de cellules nerveuses se produisent postérieurement à l'axone, et s'engendrent de même par voie de croissance du protoplasme somatique et sans intervention de corpuscules étrangers.

5. Pendant son trajet au travers de la substance grise, l'axone primordial est pourvu d'un cône de croissance, composé d'un axe neurofibrillaire et d'un bout cytoplasmatique incolore.

6. Dans les axones constitutifs de voies tardives de substance blanche, ou retardés pour des causes accidentelles, le cône terminal se modifie en se convertissant en un bouton ou massue finale, organe olivaire à surface lisse, comparable du tout au tout à celui que nous avons découvert nous-même dans les fibres régénérées des nerfs.

7. Dans certains cas, c'est-à-dire, quand l'axone central ou périphérique se dispose à se diviser ou qu'il vienne de se bifurquer, le bouton terminal peut manquer, mais il est alors remplacé par des pointes aiguës ou des épaisissements fusiformes.

8. La charpente neurofibrillaire se différencie déjà dès le troisième jour de l'incubation dans l'embryon de poulet; elle commence à s'initier au niveau de l'expansion ou axone rudimentaire, et se propage progressivement à tout le corps neuronal.

9. Cette différenciation neurofibrillaire apparaît presque simultanément dans les neurones moteurs et les sensitifs, et peu après dans les gros corpuscules commissuraux et funiculaires. Dans le même temps surgit la charpente neurofibrillaire des foyers moteurs et sensitifs du bulbe, ainsi que de certains organes sensoriels (rétine).

10. Les cellules intercalaires, apparues sur le tard entre les axones des nerfs, émanent vraisemblablement du mésoderme, et sont attirées par l'activité chimiotactique des axones néoformés.

11. D'accord avec ce que beaucoup d'auteurs ont reconnu, toutes les voies de la moelle, du bulbe, du cerveau médian, etc., qu'elles soient d'ordre sensitif ou sensoriel, ou de catégorie d'association, se composent au commencement d'axones dénudés absolument dépourvus de noyaux. D'où il s'ensuit que les corpuscules névrogliques tardivement émigrés à la substance blanche, ne peuvent intervenir dans la formation et la croissance des cylindraxes centraux.

12. Enfin, l'erreur de la théorie catenaire, suggérée par Beard, Dohrn, Balfour, Bethe et d'autres, pour expliquer la genèse des nerfs, et par Capobianco, Fragnito, Joris, Besta, Pighione, etc., pour comprendre la formation de nerfs et de corpuscules nerveux, est le fruit de l'application de méthodes insuffisantes, incapables de montrer correctement la présence des axones embryonnaires entre les formations mésodermiques, ni la morphologie des neuroblastes et des jeunes neurones (1).

(1) Ces conclusions, ainsi que les principales observations consignées dans ce travail, ont été exposées récemment au XV^e Congrès International de Médecine tenu à Lisbonne du 23 au 26 Avril 1906, dans la Section anatomique.

III

NOUVELLES OBSERVATIONS SUR L'ÉVOLUTION DES NEUROBLASTES, AVEC QUELQUES REMAR- QUES SUR L'HYPOTHÈSE NEUROGÉNÉTIQUE DE HENSEN-HELD ⁽¹⁾

Avec 18 figures.

Il y a quelques mois nous avons essayé, ici-même (2), de réfuter les objections que les adeptes les plus autorisés de la théorie caténaire ont adressés à la conception neurogénétique de His et de Forel. Dans ce travail nous avons critiqué les arguments de la seule école polygéniste; cette préférence, dans la critique, imposée par la grande importance qu'a prise, dans ces dernières années, l'ancienne hypothèse de Balfour, Beard et Dohrn, a deplu à notre illustre ami et savant confrère, le Professeur H. Held; aussi nous reproche-t-il très vivement, dans celle même revue (3), d'avoir examiné la question à un point de vue trop unilatéral, sans envisager d'autres théories — celle de Hensen, par exemple — qui ont au même titre que la conception caténaire, le droit d'être examinées et discutées attentivement.

M. Held a effectivement raison, et pourtant notre manière d'agir a une excuse très naturelle. En raison de la grande autorité de Apáthy, Bethe et Dohrn, les principaux défenseurs de l'hypothèse caténaire, celle-ci se présentait, dans ces dernières années, comme très menaçante envers la conception neuronale; elle avait conquis un grand nombre d'adeptes convaincus et enthousiastes; c'est pourquoi il nous avait semblé très urgent de faire immédiatement quelque effort pour en arrêter

(1) Publié dans *Anatomischer Anzeiger*, XXXII Bd., 1908, Jena, G. Fischer.

(2) CAJAL: «Die histogenetischen Beweise der Neuronentheorie von His und Forel». *Anat. Anz.*, Bd. XXX, 1907, No. 5/6.

(3) H. HELD: «Kritische Bemerkungen zu der Verteidigung der Neuroblasten und der Neurontheorie durch R. Cajal». *Anat. Anz.*, Bd. XXX, 1907, No. 15/16.

les progrès, que nous estimons être funestes à la cause de la vérité scientifique.

Nous ne méconnaissons pas l'intéressante et très ingénieuse hypothèse de Hensen — que nous considérons comme définitivement réfutée par les observations, déjà anciennes de His, Koelliker, Lenhossék et Retzius — ni les vues théoriques de M. Held, qui a bien voulu, dans ces dernières années, appuyer de son grand prestige scientifique une conception presque oubliée et à peine mentionnée par les neurologistes et embryologistes modernes. Mais, comme mon éminent confrère le comprendra aisément, l'examen minutieux de la théorie de Hensen eût nécessité en outre, afin de procéder avec équité, l'analyse d'autres opinions neurogénétiques, par exemple celles de Sedgwick, Joris, Besta, Fragnito et Capobianco, Pegna, Pighione, Cameron, et de beaucoup d'autres auteurs, lesquelles toutes, bien que conçues dans l'esprit de la théorie caténaire, possèdent aussi une certaine individualité doctrinale et méritent une discussion attentive. Une pareille étude aurait dépassé les limites du plan d'exposition que nous nous étions tracé — notre principal but était de traiter la question de la régénération nerveuse — et aurait atteint une étendue incompatible avec la concision imposée par le caractère synthétique de cette Revue.

Avant de répondre aux observations de M. Held nous aurions voulu, afin de mieux saisir la cause de nos divergences d'appréciation, examiner ses intéressantes préparations faites d'après notre procédé, avec fixation préalable à la pyridine. A notre grand regret nous n'avons pas pu satisfaire notre désir (1). En compensation il nous a offert obligeamment d'excellentes microphotographies, dont une partie a paru dans son dernier travail.

Malheureusement les microphotographies, même excellentes comme celles de M. Held, ne permettent pas d'éclaircir, et moins encore de trancher les questions discutées. Les meilleures photographies histologiques n'offrent qu'un pâle reflet des préparations; sauf dans les cas de coupes ne présentant qu'un seul plan focal (comme les préparations de microbes), elles n'ont de valeur que pour ceux qui les ont faites et ne sont comprises que par ceux qui ont étudié les préparations originales. Il est, par exemple, impossible, dans les photographies

(1) Tout récemment pendant un voyage en Allemagne, nous avons eu le plaisir d'examiner à Leipzig, les excellentes préparations de M. Held. Ainsi que nous l'attendions elles sont très réussies, mais à notre grande surprise elles montrent à peu près les mêmes images que les nôtres. Nous en parlerons à l'occasion de l'analyse des opinions neurogénétiques de ce savant.

de M. Held, de décider sans hésitation si une fibre passe au dessus, au dessous ou dans l'intérieur d'une cellule conductrice (Leitzelle), ou si les fins appendices (plasmodesmes), qui semblent relier les cônes de croissance aux éléments mésodermiques voisins, engainent réellement la pointe nerveuse, au lieu de se borner plutôt à la cotoyer et à la croiser, sans contracter avec elle d'autres rapports que ceux de contiguïté. Ces difficultés s'accroissent encore lorsque l'on est obligé, pour bien détailler le contour des fibres, d'employer des diaphragmes étroits, qui, ainsi qu'on le sait, permettent d'obtenir des images photographiques également nettes d'objets et de détails appartenant à des plans différents de la coupe histologique; cette circonstance enlève toute possibilité de distinguer ce qui appartient à un plan de ce qui est contenu dans un autre.

Il faut avouer que la microphotographie histologique, employée comme moyen de démonstration, ne nous rend que des services fort médiocres. A ce point de vue rien ne peut remplacer l'examen direct de la préparation et l'emploi de la vis micrométrique, surtout quand il s'agit d'étudier des dispositions aussi difficiles et aussi sujettes à discussion que celles qui concernent la structure et l'évolution du tissu nerveux embryonnaire.

Il nous a fallu, par conséquent, afin de ne pas trop ajourner notre réponse aux amicales observations de M. Held, nous en tenir à nos propres préparations. Néanmoins, désirant éviter que l'on n'accuse les préparations qui ont servi à nos recherches et à nos descriptions antérieures d'être incomplètement imprégnées, nous avons consacré dernièrement quelques mois de travail à en faire de nouvelles, en employant de préférence la fixation dans l'alcool (alcool à 40° 24 heures, nitrate d'argent à 1,5 % 6-7 jours à l'étuve à 35°, etc.). Comme sujets d'étude nous avons choisi les embryons du poulet et du canard depuis la 52^e jusqu'à la 64^e heure d'incubation. Grâce à ces nouveaux essais, nous avons enrichi notre collection embryologique de plus de 100 préparations excellentes ou très acceptables.

Nous avons aussi employé, avant l'immersion dans l'alcool, la fixation préalable pendant un jour ou deux dans la pyridine. Mais les résultats obtenus ne sont pas supérieurs à ceux que donne la fixation alcoolique seule, qui a en outre l'avantage de colorer parfaitement les noyaux, et de ne pas exagérer les phénomènes d'agglutination, presque inévitables chez les embryons, quelle que soit la méthode de fixation choisie. Cependant, nous ne voulons pas nier que, dans certaines conditions, on ne puisse tirer parti de la pyridine, surtout quand on se propose d'étudier presque exclusivement l'agencement des neurofibril-

les dans les neuroblastes et l'on désire exagérer le contraste entre le fond général et les éléments impregnés.

Bien que cet article ait principalement pour objet de répondre aux observations adressées par M. Held à la conception neurogénétique de His, on doit aussi le considérer comme une nouvelle contribution à la connaissance du mécanisme de la formation et de la croissance des nerfs. Nous avons eu surtout l'intention de bien préciser les premières phases de l'évolution des neuroblastes et les détails du cheminement des cônes de croissance à travers le mésoderme, sans négliger pour cela l'étude de la charpente névroglie de la substance grise embryonnaire, charpente à laquelle M. Held a attribué un rôle très important dans le processus de la formation et de l'orientation des voies nerveuses.

La conception neurogénétique de Hensen-Held, telle qu'elle a été exposée récemment par le savant professeur de Leipzig (1), peut se résumer dans les propositions suivantes:

1. Le développement du système nerveux chez l'embryon est le résultat de la collaboration de deux ordres de cellules: *a*) les neuroblastes, qui produisent l'axone et les neurofibrilles; *b*) les cellules conductrices (Leitzellen) à l'intérieur desquelles marchent et s'accroissent les fibres nerveuses embryonnaires.

2. L'axone primordial, qui est constitué par un faisceau de neurofibrilles, naît d'un pôle spécial des neuroblastes (zone fibrillogène du protoplasma), et il se termine, ainsi que nous et bien d'autres auteurs l'avions signalé, au moyen d'un cône de croissance; mais ni ce renflement terminal, ni la fibre nerveuse elle-même ne cheminent jamais librement dans les espaces intercellulaires, comme le croient les partisans de la doctrine de His; en réalité ces prolongements sont contenus dans l'intérieur d'un système de travées protoplasmiques préexistantes, représentées, dans les centres nerveux, par le réseau des spongioblastes (neurospongium), et dans le mésoderme par les expansions anastomotiques (plasmodesmes) des corpuscules étoilés ou cellules conductrices.

3. Ces derniers éléments conducteurs, qui seraient peut-être d'origine ectodermique, auraient aussi la mission de nourrir et de protéger les axones, en devenant ultérieurement des cellules de Schwann; néanmoins ils ne seraient pas capables de produire des neurofibrilles.

(1) HELD: «Die Entstehung der Neurofibrillen». *Neurol. Centralbl.*, Aug., 1905. Ibid., «Zur Histogenese der Nervenleitung. Verhandl. d. Anat. Gesellsch X Versäml. zu Rostock, 1. — 5. Juni, 1906.

4. Enfin, il n'existe guère, ni dans les premières phases, ni chez l'adulte, d'indépendance neuronale, puisque les neurofibrilles d'un neuroblaste pénètrent souvent dans l'intérieur d'un autre neuroblaste, en produisant des réseaux diffus; ces réseaux pourraient se modifier chez l'adulte, mais sans disparaître jamais complètement. De pareilles anastomoses existeraient aussi entre les axones primordiaux (1).

Malheureusement tous nos efforts pour vérifier cette intéressante théorie ont été infructueux. Cependant une partie au moins des faits signalés par Held correspond à des dispositions objectives réelles, mais nous croyons que ces dispositions sont susceptibles d'une interprétation bien plus simple et en parfaite harmonie avec la doctrine classique de l'indépendance réciproque des neuroblastes et de la continuité de croissance des fibres nerveuses. Nous allons passer en revue les observations qui sont défavorables à la conception de Hensen-Held, ou même qui sont tout à fait incompatibles avec elle.

I. Dans nos préparations les neuroblastes possèdent un corps et une expansion libres, c'est à dire dépourvues d'anastomoses; la massue

(1) Pendant la rédaction de ce travail a paru une nouvelle théorie neurogénétique basée sur les révélations de la méthode de Bielschowski modifiée. D'après Paton, qui a travaillé chez les embryons du *Pristiurus*, toutes les cellules de la moëlle embryonnaire, sans distinction de neuroblastes et de spongioblastes, constitueraient un réseau continu; en outre on trouverait aussi, comme Held le soutient, des ponts pré-établis reliant ce réticulum plasmodesmal aux corpuscules mésodermiques. Quant à la nature des ponts unitifs, il ne se prononce pas hésitant entre les considérer comme de véritables prolongements cellulaires ou plutôt comme une substance spéciale sécrétée par les corpuscules médullaires. En ce qui concerne l'apparition des neurofibrilles, Paton s'écarte de la conception de Held. D'après le savant américain elles ne tireraient pas leur origine de la zone fibrillogène des neuroblastes s'accroissant en direction centrifuge; mais elles feraient leur apparition à la périphérie, en dehors des cellules, et elles pénétreraient dans la moëlle par les ponts extramédullaires préétablis, en se propageant aux cellules et aux plasmodesmes du tube médullaire, en vertu d'une différenciation *in situ*. Chez l'embryon du *Pristiurus* cette apparition serait à peu près simultanée dans le myotome, les racines antérieures (ponts radiaux préexistants) et les cellules nerveuses de Beard. Enfin, la charpente neurofibrillaire initiale des neuroblastes signalée par Besta, Held et nous serait un artefacte des réactifs.

Nous n'avons pas le temps de faire ici la critique de cette bizarre hypothèse de Paton, en contradiction complète avec les faits les plus incontestables relevés par les méthodes de Golgi et du nitrate d'argent; nous affirmerons seulement que s'il y a dans le difficile domaine de l'histogénèse nerveuse une donnée hors de doute c'est précisément la production initiale des neurofibrilles dans le pôle distal du protoplasma des neuroblastes de His et leur accroissement progressif centrifuge à partir de la zone fibrillogène.

Nous ne pouvons comprendre cette singulière appréciation du savant américain qu'en supposant que le procédé d'imprégnation argentique employé par lui, colore très incomplètement les neurofibrilles primitives, le dépôt métallique colloïdal ne porterait

de croissance, ainsi que l'axone, passent toujours, dans les centres nerveux, par les interstices interépithéliaux ou interneuronaux.

Avant de justifier cette opinion qui a été soutenue, après His et Koelliker, par un grand nombre d'histologistes, ou me permettra de rendre compte brièvement ici des résultats de nos récentes observations sur les neuroblastes.

Nous avons depuis longtemps appliqué le procédé du nitrate d'argent réduit à l'étude du développement des neurofibrilles, ayant réussi à colorer ces filaments d'abord dans les cellules nerveuses du cerveau et du cervelet des mammifères nouveau-nés (1), et ensuite chez l'embryon du poulet à partir du 10^e jour de l'incubation (2). Ces recherches, ayant porté sur des cellules déjà avancées dans leur développement, ont abouti seulement à révéler que, dans les neurones qui ne sont pas encore arrivées à maturité à l'époque de la naissance, la colorabilité du réticulum commence à la périphérie du protoplasma (3).

C'est à Besta (4) cependant que revient le mérite d'avoir le pre-

que sur celles arrivées à pleine maturité, qui siègent sur la portion des axones éloignée du pôle neuroblastique distal. D'ailleurs, dans les figures annexées au travail de Paton on remarque bien de dispositions en contradiction avec sa théorie (aspect réticulaire des neurofibrilles, indépendance des neuroblastes et des fibres nerveuses, apparition première de la charpente neurofibrillaire dans le protoplasme des neuroblastes très primitifs, etc.).

Malgré les allégations de l'auteur on y observe aussi, que loin d'avoir coloré les neurofibrilles dans une phase antérieure à celle dans laquelle Held, Besta et nous les avons mis en évidence, il les a en réalité imprégnées à une époque postérieure, lorsque les neuroblastes sont très développés et les racines antérieures se montrent déjà grosses et longues. Voyez: S. PATON, «The Reactions of the Vertebrate Embryo to Stimulation and the Associated Changes in the Nervous System». MITTEIL. aus d. Zool. Station zu Neapel, Bd. XVIII, 1907, H. 2/3.

(1) S. R. CAJAL, «Un sencillo método, etc.». *Trabajos del Lab. de Invest. biológicas*, t. II, 1903.

(2) S. R. CAJAL, «Asociación del método del nitrato de plata con el embrionario, etc.». *Trab. del Lab. de Invest. biológicas*, t. III, 1904.

(3) Ainsi que divers auteurs l'ont observé, la coloration des neurofibrilles peut s'obtenir bien avant du 10^e jour. Il faut donc distinguer la capacité variable d'imprégnation des neurofibrilles, selon les formules argentiques employées, du fait de la préexistence de ces organites, souvent difficiles à démontrer dans leurs premières phases évolutives. Il a encore autre cause d'erreur que seulement nos recherches ultérieures mirent en évidence, c'est-à-dire, l'action du froid, produisant parfois des alterations considerables (aglutinations, formation des cordons fusiformes, rarefaction du réticulum) sur les neurofibrilles embryonnaires. — *Note de l'édition actuelle.*

(4) BESTA, «Ricerche intorno alla genesi e al modo di formazione della cellula nervosa, etc.». *Rivista sperimentale di Freniatria*, vol. XXX, fasc. 1, 1904. — «Ricerche intorno al modo con cui si stabilino i rapporti mutui tra gli elementi nervosi embrionali». *Rev. sper. di Freniatr.*, vol. XXX, fasc. 2-3, 1904.

mier reconnu, à l'aide de notre procédé, la grande précocité d'apparition et de colorabilité de l'appareil neurofibrillaire. D'après ses observations, qui ont porté sur la moelle d'embryons de poulet, les neurofibrilles font leur apparition déjà pendant la phase de neuroblaste, à partir de la 60^e ou 65^e heure de l'incubation. A ce stade, les cellules motrices lui apparaissent sous la forme bipolaire, avec deux expansions radiales, dont la périphérique se continue avec une fibre nerveuse. Cette dernière observation de Besta en est venu confirmer une autre, presque oubliée, faite il y a longtemps par nous (1), à l'aide de la méthode de Golgi. En effet, nous avons remarqué que les neuroblastes les plus jeunes, encore engagés dans la zone des colonnes de His, offraient souvent un prolongement épendymaire (2).

La précocité d'apparition des neurofibrilles a été niée par Fragnito (3), qui a seulement réussi à reconnaître ces filaments à partir du 16^e jour de l'incubation, et par Pegna (4), qui ne les voit qu'à partir du 10^e jour. Quant à Pighini (5), Brock (6) et London, savants qui ont également appliqué le procédé du nitrate d'argent à l'étude de la fibrillogenèse, ils semblent n'avoir exploré que des neurones déjà arrivées à la phase multipolaire. Par contre, la découverte de Besta a été confirmée par Held (7) et par nous (8).

Mais la différenciation des neurofibrilles se fait à un stade encore antérieur à celui du neuroblaste. D'après les très intéressantes recher-

(1) CAJAL, «Anat. Anz.», Bd. V, 1890.

(2) Il semble aussi que Hensen a vu il y a longtemps cette bipolarité originaires des neuroblastes. Malheureusement, ses descriptions et figures ne permettent pas de savoir s'il est toujours arrivé à bien différencier, dans les phases initiales, les corpuscules nerveux des éléments épithéliaux. Ses fibres radiales semblent plutôt appartenir aux spongioblastes de His. Voyez: «Die Entwicklungsmechanik der Nervenbahnen, etcétera.», Kiel u. Leipzig, 1903.

(3) FRAGNITO, «Su la genesi delle fibre nervose centrali, etc.». *Annali di Neurologia*, Anno 23, Fasc. 1-2, 1905. — «Sulla prima apparizione delle neurofibrille, etc.». Ibid., Anno 23, Fasc. 4, 1905. — Tout dernièrement, ce savant, en opposition aux observations indéniables de Besta, Held, nous, Paton, etc., insiste encore sur la création tardive de l'appareil neurofibrillaire. Voyez: «Le fibrille et la sostanza fibrillogènica nelle cellule ganglionari dei vertebrati». Ibid., Anno 25, Fasc. 3, 1907.

(4) LA PEGNA, «Su la genesi ed i rapporti reciproci degli elementi nervosi, etc.». *Annali di Neurol.*, Anno 22, Fasc. 6, 1904.

(5) PIGHINI, «Bibliogr. anat. t. XIV, Fasc. 1, 1901.

(6) BROCK, «Untersuchungen über die Entwicklung der Neurofibrillen des Schweinefetus. *Monatsschr. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. XVIII, H. 5.

(7) HELD, *Neurol. Centralbl.*, 1905, No. 15.

(8) CAJAL, «Communication à la section anatomique du XV Congrès intern. de Médecine de Lisbonne», Avril. 1906.

ches de Held (1), le réticulum fibrillaire, d'abord grossier et localisé dans un point du protoplasma (zône fibrillogène de Held), fait son apparition à la phase de neuroblaste primaire, c'est-à-dire, avant l'apparition des expansions polaires; partant de cette zône fibrillogène, les filaments s'accroissent progressivement et se disposent en faisceaux pour constituer l'axone primordial.

Nos récentes recherches, qui ont porté sur des embryons de canard et de poulet à la 25^e heure de l'incubation, nous permettent d'affirmer

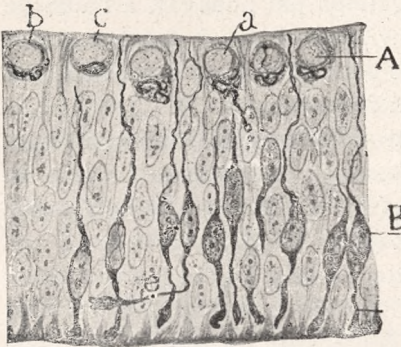


Fig. 1. — Coupe de la paroi de la vésicule antérieure. Embryon de poulet de trois jours et demi A, cellules nerveuses en phase apolaire; B, cellules nerveuses bipolaires; a, cône d'accroissement; c, axon tangentiel.

le bien-fondé de l'observation de l'histologiste de Leipzig. A notre avis les phases que parcourt le corpuscule nerveux rudimentaire sont les suivantes: 1^o, cellule germinative de His; 2^o, cellule apolaire ou polygonale; 3^o, cellule bipolaire; 4^o, cellule unipolaire (neuroblaste de His); 5^o, cellule multipolaire.

Cellule germinative. — Elle correspond au corpuscule germinatif de His et se caractérise par la présence de signes évidents de prolifération. Son protoplasma finement granuleux n'attire pas le dépôt d'argent.

Cellule apolaire. — C'est le neuroblaste primitif de Held; à en juger par ses dessins, cet auteur l'a étudié surtout dans le ganglion de Gasser des embryons d'oiseau. D'après nos observations, ces éléments, déjà capables de fixer l'argent, sont très abondants dans la rétine et dans la vésicule cérébrale antérieure chez l'embryon de poulet de la 50^e à la 60^e heure. Déclarons d'abord que la phase de la cellule apolaire ne correspond pas à celle du corpuscule germinatif de His, mais à un stade spécial de la cellule nerveuse rudimentaire, pendant lequel celle-ci, ayant terminé ses actes de division, commence son mouvement migrateur et se prépare à créer une charpente neurofibrillaire pourvue de propriétés chimiques spéciales. D'ordinaire le corpuscule apolaire siège dans la même ligne que les cellules germinatives, c'est-à-dire, tout près de la cavité ventriculaire voisine (fig. 1, A); parfois il s'en éloigne un peu; très rarement on peut le trouver à une grande distance de la membrane basale interne (fig. 2, D, et 3, A, D).

(1) HELD, «Verh. d. Anat. Ges. a. d. 20». *Versamml. z. Rostock*, 1906.

Peut-être ces cellules apolaires éloignées de leur lieu d'origine correspondent-elles aux éléments déplacés qui présentent des mitoses extraventriculaires dont parlent Merck, Buchholz, Schaper, Paton et Hamilton.

Outre le manque d'expansions et la forme arrondie ou polygonale, la cellule apolaire se caractérise par l'existence dans la portion distale

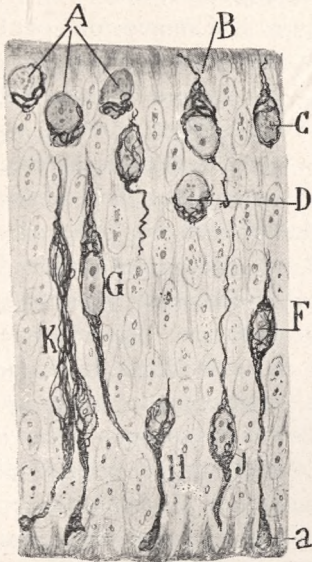


Fig. 2. — Rétine d'un embryon de poulet de deux jours et demi A, corpuscules nerveux apolaires; B, corpuscules bipolaires; C, neuroblaste avec expansion distale; F, neuroblaste bipolaire plus développé; K, neuroblastes accolés simulant des anastomoses; a, cône d'accroissement. (Cellules prises dans deux coupes successives.)

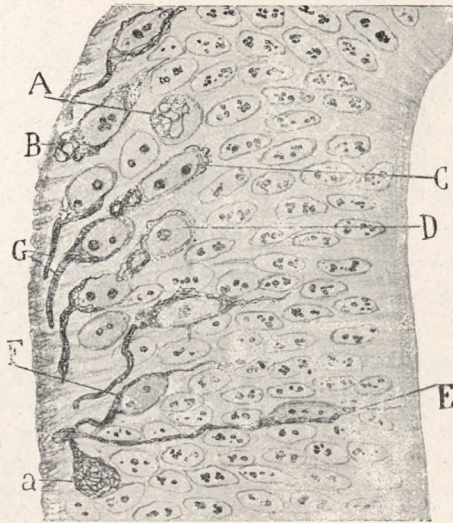


Fig. 3 — Portion postérieure de la moelle lombaire. Embryon du poulet de trois jours. A, B, cellules apolaires avec zones fibrilligènes; C, cellule bipolaire rudimentaire; E, cellule bipolaire plus développée; a, cône d'accroissement colossal; G, cellules en phase de neuroblaste de His. (Cellules copiées dans trois coupes successives.)

du protoplasma (zone fibrilligène de Held), d'un réseau neurofibrillaire parfaitement localisé (fig. 1, b, c, et 2, A). Du reste, en ce qui concerne la forme, la richesse et l'étendue de ce réseau, on trouve plusieurs variétés. Très souvent cette charpente neurofibrillaire consiste en un petit nombre de cordons flexueux, fusiformes, anastomosés et placés dans un lobule ou une excroissance distale du protoplasma (fig. 2, A); d'autres fois il se réduit à une simple anse neurofibrillaire, à direction variable, de laquelle partent des filaments à peine visibles, qui se perdent dans la portion incolore du protoplasma (fig. 1, C); parfois il affecte la forme d'un cercle ou d'une ellipse diversement orientés et fréquemment perpendiculaires à la direction de l'axone futur. De cette

charpente rudimentaire émanent quelquefois des fibres ascendantes très délicates, qui entourent le noyau (fig. 1); enfin, il n'est pas rare de surprendre pendant le même stade ou dans les transitions de ce stade à la phase de bipolarité, quelques fines trabécules descendantes qui pénètrent entre les spongioblastes et se terminent par un grumeau (figure 1, a).

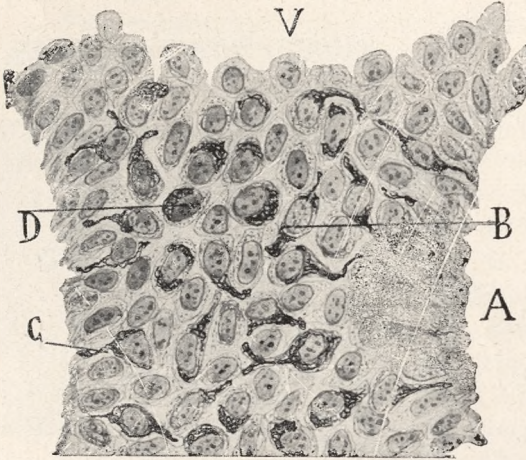


Fig. 4. — Embryon de la 52^e heure. Repli mésodermique placé à la ligne médiane en avant des corps de Wolff. A, cavité péritoneale; V, vaisseau; B, C, D, neuroblastes apolaires, bipolaires et monopolaires du grand sympathique viscéral.

Comme on peut le voir dans les figures 2 et 5 on trouve dans la rétine les mêmes formes, à peu près, que dans la vésicule antérieure. Dans la moelle épinière, nos préparations en présentent moins fréquemment, parce que dans cet organe, quand les cellules nerveuses sont mûres pour l'imprégnation argentique, elles ont déjà atteint, pour la plupart, la phase bipolaire ou monopolaire. Cependant, nous en montrons dans la figure 3, A, C, très caractéristiques et semblables à celles trouvées dans la rétine.

Notons des charpentes neurofibrillaires rudimentaires en cercle (fig. 3, D), en forme de 8 et disposées en réseaux fins et compliqués.

Du reste cette phase apolaire se rencontre aussi très fréquemment dans les neurones sympathiques, tant dans ceux de la chaîne prévertébrale que dans ceux qui sont destinés à constituer les ganglions viscéraux. Parmi ces derniers corpuscules sympathiques nous citerons surtout une grande agglomération cellulaire qui siège en avant de l'aorte dans la région abdominale, entre les deux feuilles du repli qui maintient l'intestin rudimentaire (fig. 4, D). Cette masse paraît destinée à produire, par émigration et transformation, les ganglions préaortiques et peut-être aussi ceux des plexus de Meissner et d'Auerbach de l'intestin.

D'ailleurs ces corpuscules sympathiques rudimentaires ressemblent (sauf que leur taille est peut-être un peu plus petite) à ceux décrits dans la rétine et dans la vésicule cérébrale antérieure. Mais étant dépourvus d'orientation, leur zone fibrillogène siège de n'importe quel côté de leur protoplasma. Il est aussi à noter que, en outre des

corpuscules pourvus d'un seul foyer neurofibrillaire, il existe d'autres éléments qui en possèdent deux et même trois, lesquels siègent dans certaines excroissances du protoplasma (fig. 4, B).

Pendant toutes ces transformations de la cellule apolaire le noyau ne semble pas se modifier notablement; ainsi nous n'avons pas réussi à vérifier l'assertion de Cameron (1), qui, dans un travail récent, soutient que la matière spéciale, dont sont constituées les expansions cellulaires et les neurofibrilles, proviendrait du noyau.

Phase de bipolarité. — Pas constamment, mais très fréquemment, après le stade apolaire, le corpuscule nerveux se transforme en cellule bipolaire, par suite de la formation simultanée, ou presque simultanée, de deux prolongements polaires. Cette modification se produit pendant que la cellule, d'abord juxta-ventriculaire, émigre progressivement vers la couche des neuroblastes (plaque médullaire de His). Nous ne savons pas si, avant l'apparition des neurofibrilles polaires, il existe déjà des prolongements simplement protoplasmiques, ou constitués par un réseau qui n'attire pas le dépôt argentique. Tout ce que l'on peut affirmer avec certitude, c'est qu'une partie au moins des prolongements résultent de la croissance progressive du réseau neurofibrillaire, qui, après avoir contourné le noyau, déborde par les deux pôles du corpuscule. Dans la figures 2 et 5 nous montrons les dispositions les plus fréquentes, dans la rétine et dans le cerveau du poulet embryonnaire. Remarquons d'abord que, dans la plupart des cas, le prolongement distal, ou axone primordial, est plus gros, plus foncé et plus riche en fibrilles que le prolongement proximal, bien que la disposition inverse ne soit pas extrêmement rare. De plus, tandis que le premier se termine à une distance variable de la basale externe, soit par un grumeau arrondi, soit en pointe de pinceau, le prolongement interne, ordinairement plus court, finit par une pointe fine et pâle, qui s'étend jusqu'à la surface ventriculaire ou un peu au delà.

Jusqu'ici les deux prolongements semblent avoir à peu près les mêmes propriétés; mais maintenant ils vont se différencier très nettement l'un de l'autre. Au fur et à mesure que les neuroblastes bipolaires s'approchent de la membrane limitante externe, l'axone gagne rapidement en diamètre et en longueur et il présente, à son extrémité, un épaississement qui n'est autre que le cône de croissance. L'expansion proximale, au contraire, devient de plus en plus pâle et courte; elle s'atrophie progressivement (fig. 5, D, et 3, F).

(1) J. CAMERON, «The histogenesis of Nervenfibres, etc.» *Bulletin synthétique du premier Congrès fédératif internat. d'Anat.* Genève, 1907.

C'est ainsi que, dans la rétine du poulet au 4^e jour de l'incubation, presque tous les corpuscules bipolaires, qui siègent dans le tiers antérieur de l'organe, présentent un appendice proximal très bref et difficile à reconnaître. Néanmoins on trouve des exceptions et nous reproduisons, dans la figure 5, *D*, des éléments bipolaires dont le prolongement ventriculaire finit encore dans la bordure épithéliale. Le même fait s'observe dans la moelle épinière.

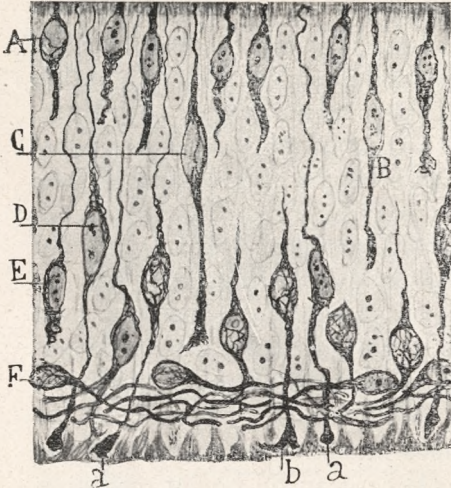


Fig. 5. — Rétine de l'embryon de poulet du 4^e jour de l'incubation. *A, B, C*, phases diverses des cellules bipolaires; *D*, corpuscule bipolaire dont l'axon pourvu d'un cône d'accroissement touche la membrane limitante interne; *F*, neuroblaste de His; *a, b* cônes d'accroissement.—*Note.* Cellules prises dans deux coupes successives.

Ainsi que nous l'avons fait remarquer dans un autre travail (1), la rétine nous montre très clairement quelques intéressantes étapes de la marche des cônes de croissance. L'une d'elles, celle qui est représentée par la disposition des cônes en palissade, jette une vive lumière sur le mécanisme de la progression des axones primordiaux à travers la rétine. En effet, comme on peut le voir dans la figure 2, *a*, l'immense majorité des neuroblastes bipolaires possèdent un cône de croissance qui se termine immédiatement au dessous de la limitante interne, parallèlement à la direction des fibres de Müller. On trouve des cônes qui semblent enclavés et comme immobilisés

entre les pieds terminaux des fibres épithéliales. A notre avis, c'est seulement après que la pointe du cône s'est heurtée contre la couche limitante, que l'axone prend une direction tangentielle pour devenir une fibre du nerf optique. Parfois cependant, le changement de route a lieu un peu en avant, à cause, probablement, de l'impénétrabilité du massif des corpuscules nerveux plus avancés (à la phase unipolaire), qui siègent tout près de la basale, massif contre lequel les cônes arrivés les derniers rebondissent. Il n'est pas rare non plus que le cône repoussé par un obstacle (pieds épithéliaux, etc.) se bifurque en donnant naissance à une pointe ou branche secondaire, qui est destinée à s'atrophier (fig. 5, *D*).

(1) CAJAL, *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, t. IV, 1906.

Les cônes de croissance disposés en palissade et enclavés sous la membrane limitante sont aussi très fréquents dans le bulbe rachidien (noyaux des nerfs moteurs) et dans la moelle épinière des embryons depuis la 52^e heure jusqu'à la 64^e heure d'incubation. Pour en trouver dans ce dernier organe, il convient de s'adresser à la moelle lombaire, dont l'évolution est toujours assez en retard par rapport à celle des



Fig. 6. -- Embryon de canard de la 70^e heure. Moelle lombaire. Première ébauche des racines motrices. A, moelle épinière; B, espace périnéurien; C, m. limitans meningeae; E, F, cônes d'accroissement engagés dans l'espace périnéurien; D, cône bifurqué; G, cônes égarés qui marchent vers la région dorsale; e, fibres disposées en escaliers; d, a, cônes en palissade; c, d, cônes marchant en sens antéro-postérieur en dessous de la m. basale. (Dans cette figure on a réuni des cellules appartenant à deux coupes successives.)

autres segments de l'axe rachidien. Nous en montrons de très caractéristiques dans la figure 6, a, où ils affectent souvent une forme allongée qui rappelle celle d'un grain d'orge, et possèdent une pointe pâle, qui s'appuie tantôt sur la membrane limitante, tantôt sur les pieds terminaux des cellules épithéliales. Les divisions des cônes, par adaptation à la forme des interstices, ne sont pas rares dans la moelle, où l'on voit l'une des branches, généralement la plus robuste, glisser longitudinalement dans les sillons que les pieds épithéliaux limitent en dedans de la basale (fig. 6, b).

Tous ces faits (changements de direction provoqués par des obstacles mécaniques, recherche des interstices épithéliaux par les axones, divisions au niveau d'obstacles contre lesquels butent les cônes, etc.)

tous ces faits impliquent la liberté de mouvements du protoplasma nerveux et viennent à l'encontre de la théorie de Hensen-Held, qui suppose des voies préétablies dans l'épaisseur de la substance grise rudimentaire. Mais nous reviendrons plus loin sur ces faits dont l'importance n'échappera à personne.

Phase de monopolarité. — Ayant décrit avec détails ce stade dans nos publications antérieures, nous n'insisterons pas ici sur son mode d'origine et sur ses variétés morphologiques. Nous ajouterons seulement la remarque que cette phase résulte d'ordinaire successivement, ainsi que l'on peut aisément le reconnaître dans la rétine (fig. 5, F), de l'atrophie du prolongement proximal et de l'accroissement considérable de l'axone. Notons que, dans la rétine (embryons du 5^e au 6^e jour), la plupart des cellules arrivées à ce stade évolutif siègent près de la couche des fibres optiques; de plus le réseau neurofibrillaire, au lieu d'occuper seulement un côté du soma, comme c'est l'habitude pour les cellules bipolaires, entoure complètement le corps cellulaire d'un réseau très serré. D'ailleurs ces neuroblastes, en forme de cornue, ont été déjà vus et dessinés par His (1) il y a longtemps. Nous avons également confirmé sur ce point la description de His lors de nos premières recherches, avec la méthode de Golgi, sur la rétine des mammifères nouveau-nés (2).

De pareils phénomènes d'émigration et de transformation se reconnaissent facilement dans le bulbe, la moelle épinière et le cerveau. Ainsi, dans la moelle épinière les corpuscules unipolaires siègent d'ordinaire à la périphérie, mais on trouve des exceptions, c'est-à-dire, des neuroblastes piriformes situés tout près de la zone des colonnes. Enfin le processus de réabsorption du prolongement ventriculaire, phénomène qui amène la forme en poire, manque souvent dans la moelle et dans le bulbe; la cellule nerveuse devient alors multipolaire, sans avoir passé par la forme classique du neuroblaste de His.

Des exceptions semblables se rencontrent également dans les ganglions intervertébraux et viscéraux du sympathique, où les cellules passent parfois directement de la bipolarité à la multipolarité (figure 4).

Jusqu'ici nous avons exposé, sans aucune préoccupation théorique, les premières phases de l'évolution des neuroblastes et de la croissance des axones à l'intérieur des centres nerveux. Revelons maintenant

(1) W. HIS, «Histogenese und Zusammenhang der Nervenelemente, etc.». *Internat. med. Kongref zu Berlin*, August, 1890.

(2) CAJAL, «La rétine des vertébrés». *La Cellule*, 1892.

quelques données et quelques inductions rationnelles qui ne sont pas favorables à la théorie de Hensen-Held.

a) Commençons d'abord par une observation négative; durant ces études, qui ont porté sur une centaine, environ, de préparations bien réussies, nous n'avons guère trouvé les anastomoses interneuronales signalées par Held dans la phase de neuroblaste primordial ou dans celle qui viennent après. Dans nos coupes on rencontre les deux cas suivants: ou bien le protoplasma neuroblastique n'est imprégné qu'à peine, ou pas du tout, et alors il est impossible de reconnaître la véritable disposition de ses contours; ou bien le protoplasma, suffisamment coloré en brun, montre des limites bien nettes, qui sont souvent en contact, mais jamais en continuité de substance, avec les corpuscules voisins.

Ajoutons que, dans nos préparations, quand les cônes de croissance sont placés dans des bonnes conditions d'observation, ils semblent toujours cheminer librement dans les interstices de la charpente épithéliale; et cela aussi bien dans l'épaisseur de la plaque médullaire que dans la lisière sous-basale périphérique, là où le voile marginal, premier rudiment de la substance blanche, fera ultérieurement son apparition.

Il y a naturellement des cas dans lesquels, par suite de l'action altérante et coagulante des réactifs, quelques fibres ou cellules nerveuses semblent agglutinées — tous les réactifs, l'alcool, l'acide osmique, le sublimé, sont de très mauvais fixateurs du tissu nerveux embryonnaire et y produisent un grand nombre d'altérations (1). Ainsi dans la figure 2, *K*, nous montrons trois neuroblastes vétiniens en contact qui semblaient être fusionnés. Mais en revanche, dans les points où les neuroblastes sont colorés d'une façon intense et suffisamment écartés des fibres épithéliales ou des corpuscules nerveux voisins, on peut se

(1) Lors de notre récente visite au Laboratoire de M. Held, nous avons examiné les neuroblastes sensitifs anastomosés (ganglion de Gasser de l'embryon du canard de trois jours) décrits par ce savant. En effet, l'observation attentive de ces éléments produit l'impression d'un phénomène de fusion ou de continuité partielle du réticulum neurofibrillaire entre deux ou trois neuroblastes voisins. Mais, même en admettant que ces images ne soient pas des produits artificiels, elles ne sauraient avoir la grande importance que Held, dans son désir très naturel de chercher des arguments à l'appui de sa théorie de l'incrustation, leur a donnée, car il faut tenir compte de ces observations indéniables. 1° Les apparences de fusion des neuroblastes sensitifs sont si exceptionnelles que sur quelques douzaines de coupes bien réussies du ganglion de Gasser de l'embryon du poulet du 3^e jour de l'incubation (fixation avec alcool ou pyridine) elles manquent presque toujours; les cellules ganglionnaires affectent de préférence une forme bipolaire et se montrent parfaitement indépendantes. 2° Dans les mêmes prépa-

convaincre très aisément de leur individualité. Ainsi nous croyons que les plasmodesmes et neurodesmes intracentraux, dessinés ou photographiés par Held, ainsi que ses anastomoses interneuroblastiques, sont des productions artificielles, amenées par le réactif et exagérées encore par quelque accident de préparation. Peut-être la pyridine provoque-t-elle des coagulations interstitielles de quelque albuminoïde, dont les filaments, trop apparents dans les coupes à la paraffine, ont pu tromper M. Held.

b) Les cellules épithéliales, de même que les neuroblastes, sont libres et ne montrent pas le moindre vestige d'une disposition réticulaire (neurospongium de His), qui puisse servir de voie pour les cônes de croissance.

Ce fait négatif, sur lequel nous avons insisté maintes fois, est évident surtout dans la rétine embryonnaire, dont les cellules épithéliales primitives se montrent parfaitement lisses dans tout leur parcours, depuis la limitante externe jusqu'à l'interne. Et cette disposition est constante aussi bien dans les rétines traitées par la méthode de Golgi que dans celles étudiées à l'aide de la dissociation (rétines de fœtus de mammifères et d'embryons d'oiseau du 5^e au 12^e jour).

Même dans le cerveau et la moelle épinière, la charpente épithéliale primitive apparaît d'abord lisse, comme dans la membrane visuelle; les courtes épines qui existent au niveau de la plaque médullaire, entre les neuroblastes, ne s'anastomosent jamais; elles se mettent simplement en contact réciproque (Golgi, Cajal, Lenhossék, Retzius, Athias, Sala, Koelliker, etc.). Comme nous le montrons dans la figure 7, les fibres radiales sont parfaitement lisses au niveau du voile marginal, endroit parcouru par les axones embryonnaires.

On nous répondra peut-être que le chromate d'argent ne colore qu'une portion de la charpente névroglique primitive, et qu'il y a, dans

rations de Held l'immense majorité des cellules sensibles du ganglion mentionné sont bipolaires et non anastomosées; et nous ne pouvons pas interpréter ce manque d'unions substantielles comme le résultat d'une imprégnation incomplète, car la coloration, très énergique, porte sur toutes les corpuscules arrivés à la phase monopolaire ou bipolaire. 3° Enfin, depuis le 4^e ou le 5^e jour de l'incubation les dispositions de fusion font complètement défaut. Par conséquence si, en vertu d'une déviation accidentelle des tendances autotropiques des neurofibrilles, se produit entre les neurones embryonnaires voisins, un certain état plasmodial ou syncytial, cet état est transitoire et ne saurait servir d'argument pour expliquer la pénétration intraprotoplasmique supposée chez l'adulte des neurofibrilles nées des boutons nerveux terminaux (boutons de Held-Auerbach). Il faut de plus ne pas oublier que dans les ganglions complètement développés jamais on ne réussit à surprendre une communication directe entre les nids nerveux pericellulaires et le protoplasma du corpuscule ganglionnaire.

la substance grise embryonnaire, bien de choses qui échappent à son action. A quoi nous répondrons que, même dans les préparations ordinaires, c'est-à-dire colorées par l'hématoxyline ou les anilines, on ne réussit à découvrir nettement, entre les neuroblastes, qu'un plexus indéfini — pas un réseau — lequel pourrait bien être constitué par les fibres radiales, par leurs appendices en contact et par les axones, qui se logent dans les interstices et croisent souvent les cellules épithéliales à angle droit. En outre, lorsqu'il s'agit d'interpréter des apparences très sujettes à discussion, il nous semble plus prudent de s'en tenir, au moins provisoirement, aux images nettes et électives de la méthode de Golgi, plutôt que de s'adresser aux images confuses, variables, sans coloration élective, fournies par la technique commune, qui ont donné lieu à un grand nombre de mécomptes.

c) Ainsi que nous venons de le dire, dans la rétine, la moelle, le bulbe, le cerveau, etc., la marche intracentrale des fibres embryonnaires nous révèle deux moments mécaniques successifs: 1° les cônes marchent d'abord dans un sens radial, en suivant l'orientation des cellules épithéliales, et sans éprouver la moindre résistance; 2° après avoir rebondi sur la basale externe, les axones prennent une direction perpendiculaire, ou presque perpendiculaire, aux fibres épithéliales, en glissant longitudinalement sous la limitante.

Dans la rétine cette route tangentielle mène à la vésicule cérébrale antérieure; dans la moelle épinière et pour un grand nombre de neurones (les commissuraux) elle est dorso-ventrale et conduit au raphé. Si quelquefois certaines fibres commissurales de la moelle dans leur marche sagittale, et surtout au niveau du raphé, s'écartent un peu de la membrane limitante externe, cela tient à ce que, comme nous l'avons depuis longtemps reconnu, les excroissances nerveuses terminales, qui arrivent les dernières à destination, trouvent l'espace sous basal

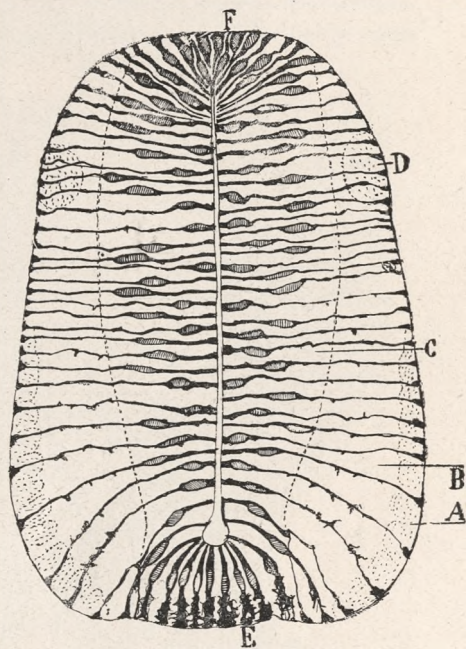


Fig. 7. — Cellules épithéliales de la moelle épinière de l'embryon de poulet (3^e jour de l'incubation). A, région de la corne antérieure; D, faisceau rond de His; E, tonneau épithélial antérieur. (Méthode de Golgi)

déjà occupé par les fibres qui les ont devancées; elles sont par conséquent forcées de se placer immédiatement au dessous de ces dernières. Naturellement, en explorant avec minutie les préparations, on pourrait trouver quelques exceptions à cette loi d'accroissement, ce qui semble prouver que le cône nerveux terminal est susceptible, lui aussi,

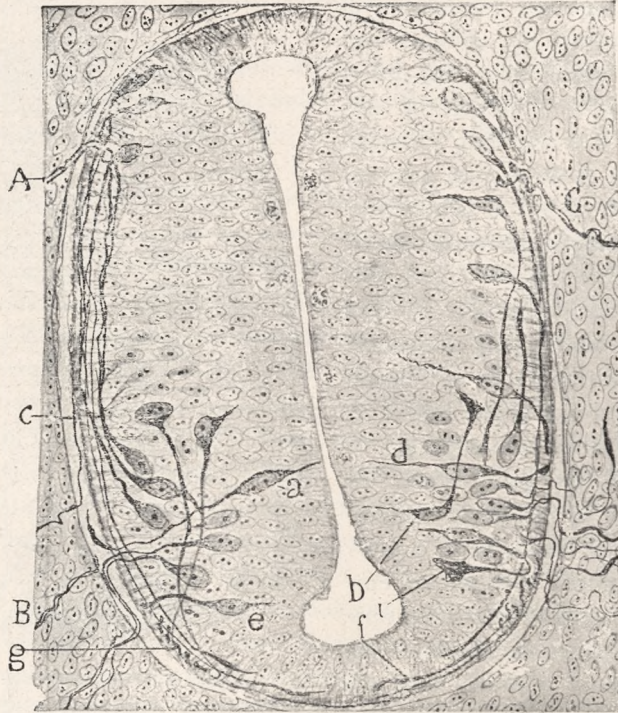


Fig. 8. — Embryon de poulet de la 58^e heure. *A*, fibres postérieures motrices; *B*, racines, antérieures; *C*, fibres sensibles terminées en massue; *a*, cellule bipolaire; *e*, *d*, cellules bipolaires disposées en palissade; *b*, *i*, cellules pourvues de massues géantes; *f*, fibres commissurelles; *g*, ébauche du cordon antérieur; *c*, axon moteur traçant un détour dans l'espace vaginal. (Les cellules de cette figure ont été prises dans trois coupes successives.)

de changer de direction, lorsqu'il est repoussé par des massifs nerveux ou épithéliaux presque impénétrables.

d) Cônes d'accroissement colossaux et axones égarés. — En général, la portion neurofibrillaire du cône d'accroissement intramédullaire est mince se terminant, ainsi que nous l'avons déjà consigné, en pointe de pinceau ou de petite brosse. Mais parfois ce bout axonique s'hypertrrophie, devenant triangulaire, ovoïde ou semilunaire et affectant une épaisseur supérieure même à celle des cops des neuroblastes. Très

souvent ces renflements colossaux appartiennent à des cylindres-axes égarés et comme arrêtés en route par quelque obstacle imprévu. Dans la figure 8, *i*, nous dessinons un neuroblaste moteur dont l'axone muni d'une massue hypertrophiée se dirigeait par erreur vers l'épendyme. Des éléments pareils s'observent aussi dans le bulbe rachidien (figure 9, *F*).

A notre avis tous ces faits sont fort significatifs pour la discussion. Car si l'obstacle opposé par les membranes limitantes décide très

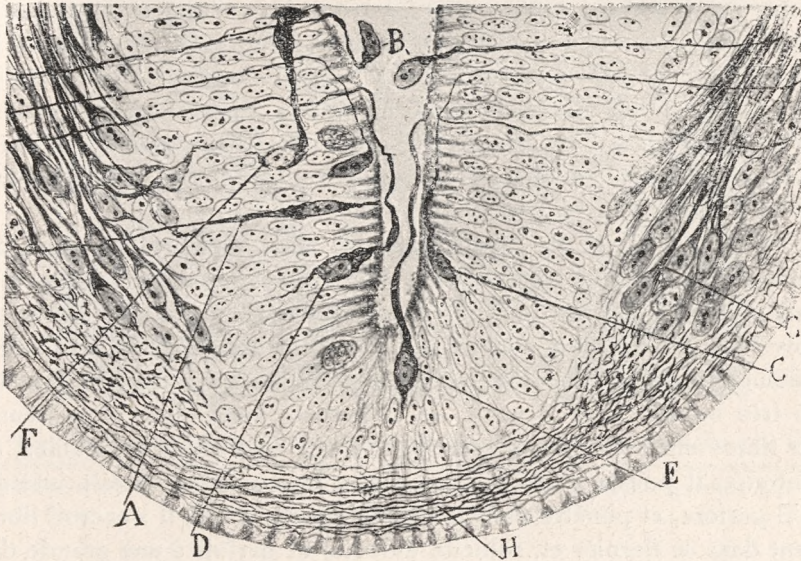


Fig. 9. — Embryon de poulet de 4 jours. Région du bulbe rachidien (portion basale). *A*, neuroblaste bipolaire déplacé; *B*, neuroblastes tombés dans la cavité ventriculaire; *D*, *E*, neuroblastes dont l'axone dirigé à la périphérie croise le liquide ventriculaire; *C*, neuroblaste tangentiel ou subventriculaire; *G*, noyau moteur du nerf vague; *F*, neuroblaste garni d'un cône géant. (Ces cellules ont été prises dans 3 coupes successives.)

souvent de la route définitivement adoptée par les fibres en voie de croissance; si quelquefois les cônes desorientés s'arrêtent ou s'égarant devant les obstacles et présentent à cause de ce repos forcé des dimensions supérieures à celles des corpuscules épithéliaux et leurs appendices; si enfin dans les premières stades de la croissance intracentrale des axones, les choses semblent se passer comme si la progression des cônes terminaux se faisait librement dans le sens de la moindre résistance, en utilisant comme voie de passage les interstices interépithéliaux et sousbasaux: à quoi bon compliquer les choses en admettant l'existence d'un réticulum vecteur préexistant?

e) *Neuroblastes intervertis et cellules tombées par accident dans le liquide ventriculaire.* — Sous le nom de neuroblastes intervertis, nous designons certaines cellules, trouvées récemment par nous dans les embryons, qui ont subi, peut-être par quelqu'accident, une inversion polaire initiale. En vertu de cette désorientation, le cône de croissance, au lieu d'aller, comme d'ordinaire, vers la membrane limitante externe, se dirige vers la limitante interne, tandis que l'expansion épendymaire prend la direction contraire (fig. 9, D, E).

Naturellement cette inversion, si elle est réelle, se produit dans les premières phases de l'évolution, lorsque les cellules nerveuses embryonnaires ne sont pas encore susceptibles d'imprégnation. Lorsque le nitrate d'argent les imprègne (dès la 54^e - 64^e heure de l'incubation) elles montrent déjà un réticulum fibrillaire très apparent, qui se détache parfaitement sur le fond jaune transparent des corpuscules épithéliaux, et deux expansions polaires, dont la plus robuste, c'est-à-dire l'axone, a déjà atteint une longueur considérable.

Au point de vue de l'agencement de ce dernier prolongement, on distingue deux variétés de cellules, qui correspondent probablement à deux phases évolutives différentes: dans quelques éléments, le cône de croissance, arrêté dans son mouvement centripète par la membrane limitante interne, glisse tangentiellement en dehors, en décrivant un arc très ouvert, pour devenir, en définitive, centrifuge, et se réunir aux fibres motrices congénères (fig. 9, C); dans d'autres cellules, au contraire, il pousse avec énergie contre la membrane basale interne, qu'il perfore, et pénètre dans le liquide ventriculaire; il s'accroît librement dans ce dernier et, sollicite ailleurs, et parfois à une grande distance de son émergence, par quelqu'influence attractive de la paroi épithéliale (E, D), il retourne dans le noyau moteur correspondant, pour se joindre, en définitive, à ses fibres congénères, après un exode plus ou moins long et accidenté. Nous designons les éléments de la première variété, qui est la plus fréquente, sous le nom de *cellules à arc sous-basal*, pour les distinguer de ceux de la seconde, que nous appelons *cellules à arc intraventriculaire*.

Des exemples saisissants de ces deux variétés neuroblastiques sont représentés dans les figures 9 et 10. Remarquons que presque toutes ces cellules sont à la phase de bipolarité et que, dans les cellules à arc intraventriculaire, la portion initiale de l'axone, est souvent très grosse, avec quelques renflements (fig. 9, D). Enfin, l'expansion épendymaire, devenue centrifuge, se montre parfois en voie d'atrophie, de même que les éléments congénères non émigrés. Dans la figure 10, G, nous représentons un corpuscule à arc intraventriculaire, qui est très

remarquable et intéressant au point de vue du mécanisme de croissance de l'axone. Cet élément, déjà arrivé à la phase unipolaire, possède un axone qui, après avoir essayé infructueusement de régagner la substance grise en retraversant l'épithélium, tombe de nouveau dans la cavité ventriculaire. Malheureusement cet axone étant coupé, nous ne pouvons pas savoir s'il a eu la chance de réussir dans ses tentatives.

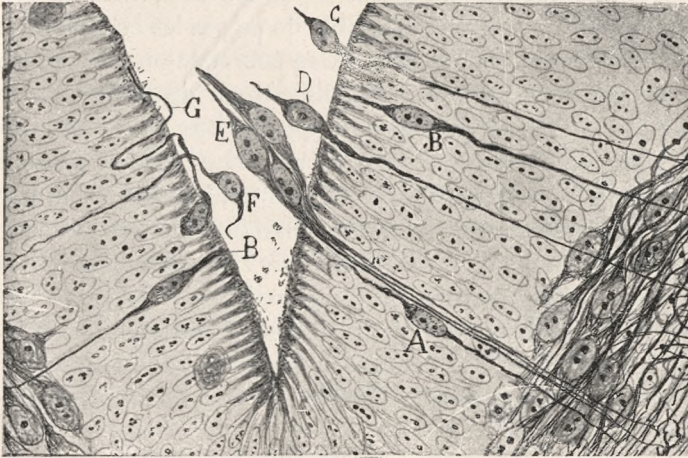


Fig. 10. — Coupe de la région basale du bulbe rachidien. Poulet du 4^e jour de l'incubation. A, B, cellules bipolaires déplacées; C, D, neuroblastes tombés dans le ventricule. E, groupe de neuroblastes plongés dans le liquide épendymaire; G, neuroblaste dont l'axone désorienté traçait une anse dans la muraille épithéliale. (Ces cellules ont été recueillies dans deux coupes successives.)

Ces singuliers corpuscules intervertis constituent sans doute des formes pathologiques. Néanmoins on les rencontre avec une certaine fréquence chez les embryons du 3^e au 4^e jour de l'incubation. Ils abondent surtout dans le bulbe rachidien, particulièrement au niveau de la région des noyaux d'origine des nerfs vague et glossopharyngien (noyaux moteurs dorsaux), ainsi qu'au niveau du noyau de l'hypoglosse. Il est à noter aussi qu'ils accusent une préférence pour l'angle ventriculaire du raphé; dans les régions latérales du bulbe (*Flügelplatte* de His) ils ne s'observent jamais.

f) Quant aux neuroblastes intraventriculaires, ils sont bien connus des auteurs. His les déjà mentionnés il y a longtemps et nous possédons une microphotographie originale de ce savant, dans laquelle le soma tout entier d'un de ces corpuscules apparaît comme submergé dans le liquide épendymaire de la moelle épinière. D'autres auteurs, tels que

Lenhossék et Held, les ont retrouvé aussi dans les préparations colorées par les méthodes usuelles. Mais comme ces éléments n'avaient pas été imprégnés par les méthodes plasmatiques ou neurofibrillaires, on pouvait douter qu'ils représentassent des neuroblastes vivants, en voie de croissance (1).

Tout dernièrement nous avons coloré, d'une façon très intensive, à l'aide du procédé de l'argent réduit, des neuroblastes intraventriculaires qui paraissent si normaux, en ce qui concerne leur structure et leur colorabilité, qu'il est impossible de ne pas les considérer comme des cellules vivantes, malgré l'ambiance anormale où elles se trouvent. Comme les neuroblastes intervertis, ils siègent de préférence à la région bulbaire inférieure, au niveau de plaque basale de His, qui est le lieu d'origine de la colonne motrice antérieure. Ainsi qu'on le voit dans la figure 10, *D, C*, la plupart de ces cellules sont à la phase de bipolarité; néanmoins on en rencontre aussi qui sont très nettement unipolaires, ou au stade de neuroblaste de His; elles sont absolument dépourvues de plasmodesmes ou d'appendices radiés. Dans ce cas nul doute ne peut être émis concernant la disposition du soma neuroblastique, parce que celui-ci se détache admirablement sur le fond transparent et incolore du ventricule. Parfois, au lieu d'un corpuscule isolé,

(1) Peut-être aussi les éléments intervertis et les intraventriculaires sont la même chose et représentent des phases topographiques diverses d'une catégorie de neuroblaste égaré et tombé accidentellement dans le liquide ventriculaire. Ainsi au lieu de supposer que la cellule intervertie pousserait l'axone vers la cavité épendymale on pourrait aussi bien imaginer que c'est le corps neuroblastique celui qui se déplace en gagnant d'abord la basale, puis le ventricule; enfin, après un détour plus ou moins compliqué, le soma flottant pénétrerait dans la muraille épithéliale s'y frayant un pertuis pour devenir en définitive un neuroblaste arciforme sub-basal.

Cette hypothèse aurait l'avantage de subordonner toutes les formes décrites à un mécanisme unique et simple; mais tout en admettant cette conception il faudrait attribuer au soma un amœboidisme et une capacité d'orientation chimiotactique égale ou même supérieure à ceux attribués aux axones et cônes d'accroissement. Il serait aussi nécessaire d'attribuer à la muraille épithéliale une grande mollesse et mobilité, en vertu desquelles les interstices se laisseraient élargir très facilement à la moindre sollicitation du soma flottant ou de son prolongement ventriculaire. Néanmoins l'absence de cellules dont le corps se trouve dans le stade initial de ce travail de réintégration épithéliale et les cas pas exceptionnels de neuroblastes égarés et retombés dans le liquide ventriculaire, après un exode compliqué à travers la muraille épithéliale, sont les raisons qui nous ont empêché d'admettre sans réserves l'hypothèse unitaire.

Du reste, nous ne considérons pas tranchée la question: elle demande encore de nouvelles recherches. L'imprégnation des phases primordiales des cellules supposées interverties, c'est-à-dire avant que leur cône d'accroissement arrive au ventricule, serait très significative. Il le serait aussi le manque absolu de ces éléments.

on en surprend un groupe de deux, trois ou davantage (fig. 10, *E*) qui fait suite à un faisceau d'axones, lesquels se continuent probablement avec les fibres radiculaires du nerf vague (noyau dorsal moteur?). Du reste cette émigration globale est très exceptionnelle et, bien qu'elle porte sur des éléments déplacés spontanément, et situés au dessous de la limitante interne, il nous semble probable que dans sa production ont aussi collaboré des influences mécaniques diverses peut-être consécutives aux manœuvres opératoires (prise de l'embryon, section avec les ciseaux, etc.) (1).

La continuation de l'axone de ces éléments avec les faisceaux radiculaires des noyaux moteurs correspondants, se constate très bien dans les corpuscules isolés (fig. 9, *B*). Ce prolongement paraît composé d'un faisceau compact de neurofibrilles, d'aspect tout-à-fait normal. Le fait que les neuroblastes, submergés dans le liquide ventriculaire, possèdent un axone semblable à celui des éléments congénères non déplacés, nous prouve l'innocuité relative du phénomène migrateur et du séjour intraventriculaire.

Quant au degré d'écartement du corps cellulaire submergé, il varie suivant les cas; ordinairement très brève, la portion libre de l'axone atteint parfois quelques centièmes de millimètre; dans ce cas le segment nerveux, baigné par le liquide ventriculaire, est un peu renflé et même flexueux (fig. 9, *F*).

Entre les neuroblastes intraventriculaires et ceux qui sont placés dans leur situation normale, il existe toutes les formes de passage; la plus intéressante est celle que représente la figure 10, *B*; il s'agit de corpuscules déplacés qui siègent très près du ventricule et qui possèdent deux prolongements (phase de bipolarité): une expansion épendymaire, qui s'étend jusqu'à la membrane limitante interne, et une autre expansion, l'axone, qui suit une direction centrifuge jusqu'au noyau moteur correspondant (figs. 9, *A* et 10). A notre avis ce sont ces éléments placés dans le voisinage du ventricule, qui tombent, par accident, dans la cavité de celui-ci.

Tous ces faits, il faut le reconnaître, ne sont pas en harmonie avec la théorie de Hensen-Held; ils révèlent tout d'abord, dans le soma, le cône de croissance et l'axone primordial, une liberté de mouvements

(1) Dans un cas où l'embryon fut accidentellement comprimé entre les mors d'une pince, on trouva, dans le bulbe, un grand nombre de neuroblastes tombés en masse dans le liquide épendymaire. S'agissait-il d'une simple coïncidence? En tout cas nous croyons qu'il faut reprendre cette expérience, faite par hasard, afin de déterminer jusqu'à quel point les phénomènes dont nous nous occupons sont influencés par des causes traumatiques.

et d'allure qui ne se concilie pas facilement avec la supposition d'un système de liens interneuronaux (plasmodesmes et neurodesmes), ni avec celle d'une charpente de voies préétablies par lesquelles les fibres nerveuses jeunes seraient obligées de marcher. Bien au contraire, d'accord avec la doctrine classique de His, ils nous mettent sous les yeux la faculté qu'ont les axones et même les somes, de glisser par les interstices interépipithéliaux, de tomber même, par erreur ou par accident, dans le liquide ventriculaire; et tout cela sans perdre d'une façon appréciable leur vitalité, puisqu'ils sont encore capables de donner origine à des fibres nerveuses définitives.

Ces faits doivent être rapprochés des observations de Harrison, qui a vu les axones s'accroître librement dans la cavité péritonéale (expériences de transplantation de morceaux larvaires); ils doivent être également mis à côté des constatations, faites récemment par Perroncito et par nous, concernant la faculté que possèdent les boutons de croissance des nerfs régénérés, de traverser les caillots sanguins et les exsudats pathologiques en l'absence de toute cellule de Schwann. Du reste il y a longtemps que Vanlair a démontré que les fibres du bout central d'un nerf coupé en régénération poussent même au travers des conduits de Havers de fragments osseux interposés. Enfin, parfois nous avons constaté, dans la moelle du chien et du chat nouveau-nés, l'existence de fibres nerveuses traversant accidentellement la cavité épendymaire.

Quelques-unes de ces observations ont déjà été citées et discutées par Held, qui prétend les mettre d'accord avec sa théorie, en invoquant d'une part la propriété qu'a, suivant lui, la zone fibrillogène du neuroblaste, de pousser, en vertu d'une sorte de *vis-a-tergo*, l'axone embryonnaire, même au travers des milieux les plus défavorables, et d'autre part en alléguant la non-validité des objections basées sur les faits anatomopathologiques ou anormaux. Mais ces arguments ne nous paraissent pas suffisamment convaincants.

Remarquons d'abord que l'hypothèse de la *vis-a-tergo*, avec laquelle Held prétend expliquer le phénomène de la croissance des axones dans le liquide ventriculaire, ou dans les milieux organiques anormaux, n'est au fond qu'une concession à la conception de His. *Vis-a-tergo* de la zone fibrillogène et croissance par amoebisme du cône nerveux terminal impliquent la même idée et supposent que la force de propulsion de la fibre nerveuse est constante et obéit à des conditions intérieures, c'est-à-dire, à des conditions qui résident dans le corps même du neurone. Nous sommes d'accord au sujet de cette interprétation que nous avons admise il y a longtemps, après His, pour expli-

quer la croissance des cônes terminaux; seulement nous ne pouvons pas comprendre pourquoi, admettant pour certains cas pathologiques, cette explication qui met complètement de côté les plasmodesmes et les voies préétablies, M. Held n'ose pas la généraliser aux cas normaux, auxquels elle s'applique également bien.

Toutefois, la conception de His de la croissance continue à travers les obstacles mécaniques, ne suffit pas. Il faut en outre admettre que les cônes de croissance, normaux ou égarés, sont impressionnés par quelque chose (substance chimiotactique?) qui vient des foyers nerveux, des épithéliums extramédullaires et de la plaque motrice. C'est seulement à cette condition que l'on peut comprendre les cas que nous venons de citer, par exemple, le fait que les axones égarés dans le liquide céphalo-rachidien parviennent, en définitive, à retrouver leur chemin et à constituer des fibres motrices ordinaires (1).

Quant aux préventions que M. Held semble manifester à l'égard des inductions tirées de l'évolution nerveuse pathologique, nous les trouvons très exagérées. A notre avis, c'est précisément dans le domaine du développement anormal du système nerveux que nous devons chercher des données de grande valeur pour la solution du problème neurogénétique. Par l'expérimentation (méthode des ablations, transplantation de nerfs, section de ceux-ci, etc.) on s'efforce de retrancher quelques-unes des conditions possibles d'un phénomène, afin d'en fixer mieux la cause et le mécanisme; de même, la nature dans les déviations de l'ontogenèse des centres nerveux, réalise de très délicates et très intéressantes expériences, dans lesquelles la suppression d'une condition, supposée nécessaire, simplifie notablement le problème et nous permet de faire des hypothèses rationnelles sur les véritables causes des phénomènes évolutifs. Par exemple, quand un axone pénètre par hasard dans une cavité, ou quand les axones d'un nerf régénéré croissent à travers d'un caillot sanguin, cela équivaut à la suppression des Leitzellen (ou cellules de Schwann), c'est-à-dire à la suppression d'une condition considérée à tort nécessaire dans l'acte néoformatif des fibres nerveuses. Nous ne devons pas oublier, en outre, que les phénomènes anatomo-pathologiques, ne sont autre chose que les processus normaux ralentis, exagérés, inopportunement provoqués; ces processus sont parfois déviés, mais ils mettent toujours en jeu les mêmes ressorts et les mêmes principes que dans les actes physiologiques.

(1) Dans l'hypothèse de l'identité des corpuscules intervertis et de ceux tombés dans le liquide ventriculaire c'est le soma qui s'impressionnerait par les substances chimiotactiques et chercherait son chemin à travers la muraille épithéliale avec indépendance des voies intracellulaires supposées préétablies.

II. Les cônes de croissance sont complètement libres dans leur passage à travers l'espace vaginal périmédullaire.

Nous appelons espace vaginal ou périmédullaire, le vide circulaire qui apparaît dans les coupes autour de la moelle embryonnaire, quelle que soit la méthode employée, entre la membrane limitante externe et la première assise des cellules connectives aplaties destinées à produire ultérieurement les méninges (*membrana limitans meningeae* de His). Sur le vivant il peut se faire que cette fente, que His représente très large chez les embryons humains, soit plus étroite, ou même n'existe pas, se réduisant, comme les lacunes conjonctives, à une cavité virtuelle. Il est aussi très probable qu'un pareil élargissement est produit par les réactifs coagulants, qui agissent en condensant le tissu médullaire plus énergiquement que la charpente mésodermique. Pour l'objet que nous poursuivons, ce qu'il importe surtout de faire remarquer, c'est que dans cette lacune périmédullaire nous n'avons jamais trouvé la moindre trace de ces fibres unissantes, décrites et figurées par Hensen, ni de prolongements de Leitzellen en continuité avec l'appareil de soutien de la moelle embryonnaire. Examinons maintenant attentivement la marche des cônes de croissance à travers l'espace vaginal. Dans la figure 6 nous représentons les principales variétés de situation et de forme adoptées par les fibres motrices de la moelle du canard (3 jours et demi d'incubation). Remarquons d'abord que toutes les excroissances nerveuses terminales, une fois arrivées à l'espace périmédullaire, glissent à la surface de la *membrana limitans meningeae*, où elles paraissent chercher à l'aveuglette un chemin que les unes trouvent immédiatement, tandis que les autres ne le rencontrent qu'assez loin et après quelques tâtonnements. On aperçoit des cônes, qui désorientés et perdus dans la lacune périmédullaire, parcourent dans un sens antéro-postérieur ou vice-versa, un grand espace, pour rebrousser chemin à l'improviste et s'insinuer, en définitive, entre les corpuscules mésodermiques (fig. 8, C). Plus heureuses, d'autres fibres n'ont à fournir qu'un petit trajet, en forme de barreau d'échelles, pour parvenir au mésoderme. Il va sans dire que, pendant ce trajet intravaginal, l'axone, de même que la massue de croissance, apparaissent parfaitement nus, sans la moindre escorte cellulaire.

Nous voilà donc en présence du même argument déjà indiqué à propos des cellules intervertées. Si pendant le trajet intravaginal, qui constitue une cause perturbatrice de l'orientation des cônes, et sans l'aide de Leitzellen, les fibres nerveuses sont en mesure de retrouver leur route, malgré quelques égarements passagers, cela dénote que les causes de l'orientation de ces dernières ne sont pas d'ordre mécani-

que, mais plutôt d'ordre chimique, peut-être faut-il les rechercher dans la présence de substances chimiotactiques positives, dont la diffusion vers la moelle, à travers les interstices connectifs, exciterait l'amœbisme nerveux.

III. Les fibres nerveuses marchent et croisent à travers le mésoderme, en profitant des interstices cellulaires. Les Leitzellen et leurs expansions anastomosées, sont toujours situées à côté des axones qui, par suite de l'action perturbatrice des réactifs (pyridine, alcool, etc.) s'accolent ou s'agglutinent partiellement à la charpente mésodermique.

Dans nos travaux récents sur la neurogenèse, nous croyons avoir représenté fidèlement la disposition qu'offrent les fibres radiculaires motrices et sensibles, chez l'embryon du poulet, à partir de la 64^e heure de l'incubation. Etant donné l'objet de ces figures qui était de démontrer, contre les polygénistes, la continuité originaire de fibres nerveuses, nous avons un peu négligé les détails concernant les connexions des cellules mésodermiques avec les fibres en voie de croissance, connexions qui, on le comprendra aisément, présentent pour M. Held une importance de premier ordre. C'est pourquoi ce savant nous accuse de n'avoir pas dessiné fidèlement les préparations microscopiques, et surtout d'avoir mis de côté les Leitzellen et leurs plasmodesmes qui, d'après Held, entourent complètement les massues et les axones, les guidant pendant leur trajet vers la périphérie. A ce point de vue il trouve complètement inacceptables les figures 11, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 22 et 23, qui montrent de préférence des faisceaux nerveux engagés dans des vides intercellulaires.

Toutefois nous croyons n'avoir pas mérité les censures de M. Held. Notre illustre ami semble oublier qu'un dessin histologique n'est jamais une copie impersonnelle de tout ce qui se trouve dans une préparation. Si cela était vrai, nos figures deviendraient par trop compliquées et presque incompréhensibles. En vertu d'un droit incontestable, le désignateur scientifique fait abstraction, au profit de la clarté et de la simplicité, d'une foule de détails inutiles; il supprime les choses qui n'ont qu'une importance secondaire, ou qui, au contraire, en ont une assez grande pour mériter d'être reproduites à part. A notre avis, ce qu'il faut exiger d'une figure scientifique non schématique, ce n'est pas qu'elle rende tout, mais qu'elle ne renferme pas d'éléments subjectifs et que son auteur n'ait pas été conduit à fausser la représentation de la nature par des idées ou des préjugés théoriques. Et nous tenons à déclarer que si parfois nos dessins manquent de détails, en compensation, tout ce qu'ils présentent bien en vue a été copié avec toute la

fidélité possible. Nos artifices de dessin se réduisent à réunir quelquefois en une seule figure, afin d'en diminuer le nombre, des objets (cellules ou fibres nerveuses peu abondantes) qui se trouvent épars dans deux ou trois coupes successives. Malgré tout, nous sommes très loin de considérer nos dessins comme impeccables, mais nous préférons, de beaucoup, pécher par omission que par excès; nous aimons mieux négliger, par exemple, les parties peu importantes, ou celles que

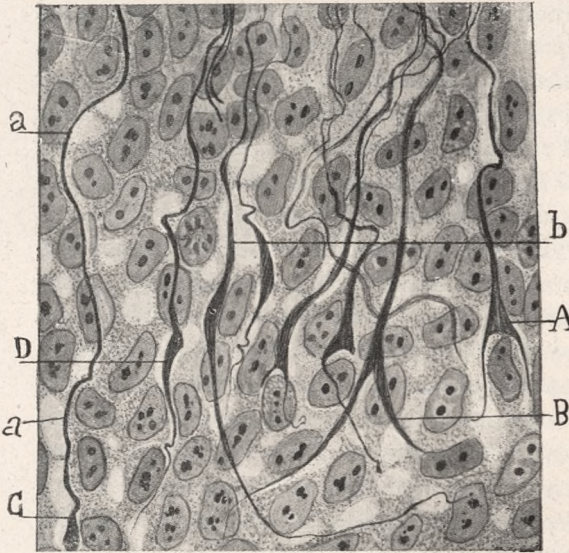


Fig. 11. — Cônes d'accroissement arrivés à la proximité du myotome. A, cône bifurqué et appliqué sur un corpuscule conjonctif; B, division d'un cône s'acheminant par les interstices cellulaires; C, bouton terminal; a, b, portions libres des axones dans les lacunes mésodermiques. (Coloration des noyaux par la thionine.)

l'on aperçoit pas très nettement, plutôt que de reproduire scrupuleusement des images qui pourraient être jugées, par un critique un peu sévère (1), comme des dispositions éventuelles, ou des artifices de préparation.

Mais examinons maintenant la marche des fibres nerveuses à travers le mésoderme, et voyons quelles sont, à notre avis les connexions de ces fibres avec la charpente conjonctive.

a) *Marche des fibres motrices.* — Dans la figure 11 nous reproduisons, avec toute l'exactitude possible, des fibres radiculaires très jeunes, telles

qu'on les observe chez l'embryon de poulet de la 52^e à la 56^e heures de l'incubation (région lombaire) à l'aide de coupes intensivement imprégnées; dans ces coupes le protoplasma des cellules conjonctives se présente avec une nuance chatain et les noyaux sont parfaitement colorés.

Notons d'abord la forme et la position des cônes de croissance,

(1) A notre avis la plupart des erreurs commises ces derniers temps dans le domaine de la fine structure de la substance grise tiennent précisément à l'oubli de ce principe rationnel d'interprétation, savoir: qu'il faut ne pas dessiner et considérer comme chose réelle que ce qui se montre constamment et nettement à l'aide de méthodes sélectives.

qui ont envahi le mésoderme. Ces excroissances, qui présentent une couleur café et qui ont un aspect finement strié, affectent des formes un peu diverses, pour s'accomoder aux interstices conjonctifs et en raison de la rapidité variable de leur marche: ovalaire, en pointe de pinceau, en brosse, en cône renversé, etc.; mais la plus fréquente, à en juger par nos préparations, est celle en grain d'orge (fig. 11, *b*) avec une pointe aigüe et

parfois très pâle. D'ailleurs la forme et la dimension de la massue terminale varient suivant les obstacles qu'elle rencontre dans son mouvement de progression et suivant qu'elle reste indivise, ou bien qu'elle se prépare à fournir une branche. Quand les cônes ne trouvent pas de difficultés dans leur route, ils s'allongent et deviennent minces, pâles et très peu flexueux. Au contraire, la présence d'un obstacle, qui arrête passagèrement l'impulsion amiboïde, produit souvent des cônes gros, à base périphérique, parfois des boutons terminaux intensivement colorés (fig. 11, *C*). Il n'est pas rare de trouver

des fibres qui, devant des obstacles insurmontables, s'égarent ou se perdent dans des régions d'où elles reviendront ultérieurement. Dans la figure 6, *G*, et figure 12, *E*, nous reproduisons deux massues desorientées qui marchaient, par erreur, vers le territoire du ganglion rachidien.

En cas de division, processus très fréquent dans les fibres radiculaires éloignées quelques centièmes de millimètre de leur point d'émergence, la massue, assez augmentée de volume, prend la forme d'un coin dont les angles basaux émettent de courts appendices (figure 12, *F*). Parfois ces appendices sont très longs, minces et pâles (figure 11, *B*). Très souvent une des branches ou appendices de division,



Fig. 12. — Fibres motrices de la moelle épinière traversant le mésoderme. Embryon de poulet de la 58^e heure. A, racine antérieure; B, moelle épinière; E, massue égarée et repliée. (Note: fibres nerveuses prises dans deux coupes successives.)

est plus grosse que l'autre, qui affecte la forme d'une corne. Il n'est pas rare non plus d'observer des massues bicornes (fig. 11, A), lesquels ne représentent autre chose qu'une disposition initiale de division. Enfin, et c'est une observation que nous avons faite plusieurs fois, les divisions des cônes semblent se produire à la suite d'un obstacle à leur progression. En tout cas, comme nous le montrons dans les figures 11, A, et 12, F, D, G, on trouve toujours dans l'angle de division une ou deux cellules connectives,

Il est à noter que les axones, durant la première période de leur évolution, et à mesure qu'ils s'allongent, diminuent progressivement de diamètre. Ainsi les premières fibres émergées de la moelle sont relativement plus grosses que celles qui sont arrivées près de la plaque musculaire et surtout plus grosses que celles qui pendant le 4^e et le 5^e jours de l'incubation, sont disposées en faisceaux très serrés. Cela semble indiquer que l'allongement des axones se fait au début, dans une certaine mesure, aux dépens de la substance même de la jeune fibre nerveuse.

Naturellement les premiers axones émigrés dans le mésoderme apparaissent isolés; ils marchent en faisant de grands détours pour éviter les cellules conjonctives, qu'ils se contentent de cotoyer (fig. 6 et 11). Mais lorsque le nombre des fibres arrivées au mésoderme a augmenté (du 3^e au 4^e jours), les plus récentes d'entre elles profitent des chemins déjà frayés par leurs compagnes plus anciennes. C'est ainsi que se forment les faisceaux nerveux primordiaux, dont la richesse en fibres augmentera notablement jusqu'au 6^e au 7^e jour de l'incubation. Un fait sur lequel nous tenons à attirer l'attention, est que, dans l'intérieur de ces faisceaux primordiaux, les fibres nerveuses, très minces, sont en contact intime les unes avec les autres, sans qu'on puisse apercevoir aucune expansion conjonctive entre elles, ni aucun étui autour d'elles; les corpuscules adventices (Leitzellen de Held, lemmoblastes de Lenhossék) siègent constamment entre les faisceaux, sur lesquels elles s'affirment parfois très étroitement.

Considérons maintenant les axones qui cheminent isolément. Il se prête particulièrement bien à l'examen des connexions des fibres nerveuses avec la charpente conjonctive, pourvu que les coupes soient très minces.

Dans les figures 6 et 11 nous avons reproduit fidèlement les rapports tels qu'ils se présentent dans nos meilleures coupes, examinées à l'aide de l'objectif de Zeiss 1,40 de 2 millimètres, avec diaphragme, pour mieux saisir les contours cellulaires. Notons d'abord que les corpuscules voisins des fibres nerveuses (Leitzellen de Held) apparaissent sous les

formes les plus diverses: polygonaux, fusiformes, étoilés et pourvus d'un noyau tangentiel, c'est-à-dire enveloppé d'un côté par une mince couche de protoplasma. Bien de corpuscules offrent un contour presque lisse, qui se borne à se mettre en contact avec les fibres nerveuses et avec les cellules congénères voisines; d'autres possèdent des expansions polaires qui semblent anastomosées, formant des mailles dans lesquelles on observe clairement des vides ou des lacunes qui sont occupés probablement, sur le vivant, par un liquide plus ou moins coagulable. Quant à l'orientation de ces éléments par rapport aux fibres nerveuses, on reconnaît aussi des variétés. Souvent ils se disposent au long, soit entre les faisceaux nerveux, soit à côté d'eux; tandis que d'autres fois ils semblent indifférents à la présence de ces derniers, puisque leur axe principal est transversal ou oblique par rapport à la direction des axones. Ces différences d'orientation des corpuscules mésodermiques suggèrent l'idée qu'ils n'affectent aucun rapport génétique avec les fibres nerveuses, devant lesquelles ils ne font que se replier passivement, serrer leurs rangs et souvent aussi changer leur direction initiale, pour devenir plus ou moins parallèles aux nerfs embryonnaires. Naturellement cette inertie ne se maintient pas ultérieurement.

Mais relevons un fait très important pour la controverse: quelle que soit l'abondance et la proximité des éléments connectifs qui longent les axones, il est toujours possible, à l'aide d'un bon objectif, de se convaincre qu'ils n'affectent avec ces derniers que des rapports de contiguité; on observe également qu'en maints endroits, et souvent sur un très long parcours, les fibres nerveuses sont complètement isolées des corpuscules adventices et se détachent nettement dans les lacunes intercellulaires (fig. 11 *b*). Du reste, l'étendue de ces segments libres varie, suivant les préparations, les régions examinées et le degré d'altération (agglutination, dislocation, coagulation) produit par les réactifs fixateurs et par les manœuvres d'enrobage. Nous avons trouvé, dans le voisinage de la plaque musculaire, de pareils segments libres qui présentaient une longueur de 4 centièmes de millimètre et davantage. D'autres fois, comme nous le montrons dans la figure 11 *a, b*, l'endroit libre paraissait plus court.

Une autre observation, très fâcheuse pour la théorie de Hensen-Held, est que, même dans les endroits où l'axone paraît longé par les cellules adventices ou par les prolongements protoplasmiques de ces derniers (plasmodesmes), il se montre toujours parfaitement libre par un de ses côtés (fig. 11, *a*, et fig. 6, *D*). Cela nous montre qu'en réalité l'axone est appuyé, accolé aux cellules, mais non logé dans leur intérieur. Quant aux appendices protoplasmiques, ils accompagnent par-

fois, mais plus souvent ils croisent, sous des angles variés, les fibres nerveuses, sans affecter avec elles d'autres rapports que de contact.

On peut émettre les mêmes appréciations en ce qui concerne les relations des massues terminales avec la charpente conjonctives. Ici aussi on constate très souvent que les cônes de croissance cheminent librement dans les interstices connectifs, en côtoyant parfois les cellules et leurs appendices. Sur ce point aucun doute n'est permis, les préparations ne laissant rien à désirer (fig. 11, *D*).

Pour qu'un aussi bon observateur que Held ait décrit des cellules perforées par les cônes, ou des cônes engagés dans des cordons protoplasmiques, il faut qu'il existe, dans ses préparations, quelque disposition objective qui ait été l'origine de pareilles interprétations. A force d'explorer nos coupes, surtout celles faites d'après le procédé de fixation proposé par ce savant, nous avons rencontré quelques images qui, à un examen peu attentif, semblent venir à l'appui de la théorie de Held. Nous les représentons surtout dans les figures 11, *B*, et 12, *F*. D'ailleurs elles s'expliquent facilement en supposant que les cônes de croissance, surtout lorsqu'ils sont en train de se diviser, s'appuient et même s'agglutinent au protoplasma des corpuscules conjonctifs. Ainsi en *F*, figure 12, nous voyons la base d'un cône, pourvue de deux fines expansions, s'appliquer si intimement au protoplasma d'un élément mésodermique, qu'il semble, à première vue, que les neurofibrilles ont pénétré dans le corps cellulaire; d'autres fois le cône finit au niveau d'une cellule et, lorsqu'il se trouve ou dessus au dessous d'elle, on a l'illusion d'un passage intraprotoplasmique; dans d'autres cas, on surprend un cône terminé par un crochet sur le contour même d'un élément contre lequel il semble s'être heurté (fig. 6, *D*); il n'est pas non plus rare de trouver des cônes très allongés, qui, après avoir suivi le contours d'un corpuscule, se terminent au moyen d'une pointe pâle, qui semble incrustée dans la surface d'un appendice protoplasmique. Le risque de prendre des fibres nerveuses extracellulaires pour des fibres intracellulaires est d'autant plus grand que, le noyau des corpuscules conjonctifs étant souvent très superficiel, on dirait que l'axone est en contact avec ce dernier. Mais, nous le répétons, toutes ces dispositions, et bien d'autres que l'on rencontre dans les bonnes préparations, peuvent s'interpréter simplement, sans avoir recours à la théorie de Held, si l'on se rappelle avant tout, que les fibres nerveuses, dans leur mouvement de projection vers la périphérie, doivent côtoyer tous les obstacles qui s'opposent à leur marche, en contractant avec eux des connexions étroites de contact, que les réactifs transforment souvent en de véritables incrustations.

Marche des fibres sensibles. — Ayant déjà examiné, dans notre dernier travail sur la neurogenèse, l'évolution structurale des neurones sensitifs et le mécanisme de formation des racines postérieures, nous nous bornerons ici à ajouter quelques détails concernant le mode d'entrée de ces racines dans la moelle et les premières phases de leur division terminale.

Chez les embryons de poulet de 54 à 56 heures, la moelle lombaire manque presque complètement de racines sensitives, et par conséquent du rudiment des cordons postérieurs (cordon rond de His). En revanche, on surprend déjà, immédiatement au dessous de la *m. limitans externa*, un peu en avant de la racine antérieure, la première esquisse de la substance blanche, représentée par quelques fibres longitudinales (fig. 8, *g*). Une recherche attentive de l'origine de ces fibres nous révèle qu'elles ne sont pas autre chose que la continuation des axones commissuraux. Cela démontre que le système des fibres commissurales se développe presque en même temps que les racines

motrices et que les fibres sensibles pénètrent dans le tube médullaire un peu après la différenciation initiale de la substance blanche.

Cependant, dans quelques rares coupes de ces mêmes moelles (embryons de la 54^e à la 58^e heures), on surprend déjà, dans la région du ganglion rachidien, deux ou trois cellules arrivées à la phase bipolaire, ainsi que certaines fibres radiculaires en train de perforer la limitante externe médullaire (fig. 13, *D*). Il est intéressant d'étudier les étapes de cette pénétration. Remarquons d'abord, dans le ganglion sensitif, des fibres radiculaires terminées par des cônes de croissance non encore arrivés à l'espace vaginal; il en est d'autres qui, plongés dans cette lacune, font des détours et semblent chercher à tâtons, dans la palissade épithéliale de la moelle, un interstice accessible; enfin, en ob-



Fig. 13 — Morceau d'une coupe transversale de la moelle et le ganglion rachidien d'un embryon de poulet de la 56^e heure. *A*, cellule motrice de la racine postérieure; *B*, cônes d'accroissement des cellules sensibles; *C*, bifurcation des axones dans la moelle. (Les cellules de cette figure ont été copiées dans deux coupes successives.)

serve des cônes sensitifs qui ont atteint leur but et qui apparaissent en dedans de la *m. limitans externa*, sous la forme d'une volumineuse massue, sorte de réserve protoplasmique, d'où sortira la division terminale.

Dans la figure 13, *C*, qui reproduit ces massues sensitives, on peut reconnaître aussi le mécanisme génétique de la bifurcation. Celle-ci commence par la transformation de l'excroissance finale en une massue protoplasmique triangulaire d'abord, puis bifurquée, dont les pointes croissent progressivement. L'une d'elles, qui devient une fibre robuste, marche dans un sens dorso-ventral, immédiatement au dessous de la basale externe, tandis que l'autre, souvent plus mince et plus courte, progresse premièrement dans une direction radiale, pour devenir ultérieurement la branche descendante. Progressivement ces branches, d'abord désorientées et souvent tortueuses, s'orientent et prennent une direction longitudinale, comme si, après quelques hésitations et tâtonnements, elles finissaient par ressentir quelque influence chimiotactique directrice. Tout se passe donc ici comme si les prétendues voies préformées, invoquées par Held, n'existaient pas, la marche des cônes de croissance se faisant au commencement d'une façon irrégulière et dans le sens de la moindre résistance.

Pendant le 3^e et le 4^e jours de l'incubation, un grand nombre d'axones sensitifs pénètrent dans la moelle en profitant, ainsi que nous l'avons montré dans un autre travail, des voies frayées par les premières fibres nerveuses. C'est ainsi que se forment des faisceaux très compacts, qui se heurtent en dedans contre le massif des neurones commissuraux et contre la palissade de fibres nerveuses dorso-ventrales. Elles sont, par suite, forcées de se loger immédiatement sous la limitante externe. Du reste, ce fait que les fibres nerveuses se groupent, chez l'embryon, en faisceaux denses, sans interposition de cellules, est un phénomène général dans le système nerveux. Il semble déceler l'existence d'une certaine attraction réciproque des fibres nerveuses congénères (homotropisme réciproque); mais il témoigne aussi, une fois de plus, de l'esprit de rigoureuse économie qui règne dans tous les processus organiques: en vertu de la loi du moindre effort, les fibres retardataires cherchent à suivre les routes frayées à l'avance par les fibres les premières arrivées, dans les voies nerveuses en formation, surtout quand le tissu à traverser est très compacte et riche en cellules.

Il va sans dire que malgré la meilleure volonté, nous n'avons pas réussi à constater la moindre trace de voies préexistantes dans les ganglions rachidiens, ni dans l'espace vaginal, ni dans la région médullaire sous-basale, où circulent les fibres sensitives.

Quant à la branche sensitive périphérique, elle croît suivant le

même mécanisme que les fibres motrices, dont elle se distingue souvent, et particulièrement dans l'embryon du canard, par une plus grande épaisseur et par une nuance café plus foncée.

Marche des fibres sympathiques. — Développées plus tardivement que les axones moteurs ou sensitifs, les fibres sympathiques peuvent être étudiées très aisément dans les coupes longitudinales d'embryons de poulet ou de canard, à partir du 4^e jour de l'incubation. Pour cette étude les cordons longitudinaux formant la chaîne prévertébrale sont très favorables; ces cordons se montrent de bonne heure, sous la forme de plexus nerveux, mélangés à des cellules nerveuses en voie d'émigration. Comme on peut le voir dans la figure 14, les massues terminales sont particulièrement abondantes; elles adoptent souvent la forme de massues libres, quelquefois adossées accidentellement à des cellules connectives.

Cellules sympathiques émigrées. — On a beaucoup discuté sur l'origine et le mode de formation des cellules sympathiques intervertébrales et viscérales. Tandis que certains auteurs, tels que His junior Onody, Romberg, Rabl, etc., supposent que les corpuscules sympathiques de la chaîne principale émanent des racines sensitives et des ganglions rachidiens, d'autres savants, par exemple Kohn (1), s'inclinent à admettre qu'ils tirent leur origine de la moelle épinière, dont ils représenteraient des cellules de Schwann émigrées (lemmoblastes de Lenhossék, neurocytes de Kohn).



Fig. 14. — Morceau d'une coupe longitudinale de l'embryon de poulet de trois jours et demi. A, cellule sympathique marchant par un nerf communicant en train de formation; C, ganglion sympathique; B, coupe d'un nerf rachidien; b, c, cellules sympathiques.

(1) A. KOHN, «Ueber die Entwicklung des sympathischen Nervensystems der Säugetiere». *Arch. f. mikrosk. Anat.*, Bd. 70, 1907, H. 2.

C'est de la chaîne cellulaire du pair nerveux correspondant qui partiraient les jeunes corpuscules sympathiques, lesquels, d'abord disposés en syncytium, constitueraient les premiers amas ganglionnaires après un processus complexe de multiplication, émigration et différenciation (Kohn).

Quant aux ganglions viscéraux, les avis diffèrent aussi. Pour His et récemment Kohn, le cordon sympathique principal serait le lieu d'origine et la souche des corpuscules sympathiques viscéraux; mais il

ne manque pas de savants qui soutiennent l'origine ectodermique directe de ces éléments. Held paraît admettre des cellules sympathiques, viscérales médullo-gènes.

Nos observations ne sont pas encore suffisantes pour nous permettre de prendre position dans cet important débat. Tout ce que nous pouvons affirmer sur ce point, c'est qu'à la 52^e heure de l'incubation chez le poulet (fig. 15), les cellules sympathiques des gan-

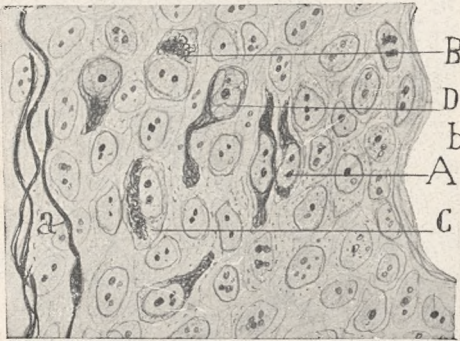


Fig. 15. — Embryon de poulet de la 52^e heure. A, B et C, cellules sympathiques de la chaîne intervertébrale.

glions intervertébraux sont déjà en place, en dehors de l'aorte et au devant de la corde dorsale; en outre, à cette même époque, le repli, qui soutient dans l'intérieur du cœlome le futur intestin, contient déjà des agglomérations très compactes de neuroblastes à la phase apolaire (figure 4). Ces agglomérations habitent surtout dans la portion lombaire, à la hauteur des corps de Wolff.

Néanmoins, si nous étions obligé de nous ranger à une opinion, nous adopterions plutôt celle qui attribue aux cellules sympathiques de la chaîne principale une origine médullaire, et qui suppose qu'elles émigrent en suivant le même chemin que les racines antérieures. Bien entendu, pour nous, ces neuroblastes moteurs ne correspondraient pas aux neurocytes de Kohn (des germes de la chaîne attribuée à tort aux nerfs embryonnaires) mais à de véritables cellules motrices de la moelle épinière; cette émigration aurait lieu avant l'émergence des racines antérieures, alors que les corpuscules sympathiques migrateurs sont arrivés à la phase apolaire, ou peut-être même avant, en pleine phase germinative. Il est clair qu'un tel exode des corpuscules moteurs ne peut s'observer dans nos préparations, car malheureusement la plupart

des éléments qui sont à la phase apolaire ne possèdent pas encore d'affinité pour le dépôt d'argent colloïdal. Cependant on voit parfois des cellules retardataires, c'est-à-dire émigrées après la 54^e heure, et même après le 3^e jour, dans lesquelles la charpente neurofibrillaire et ses expansions commencent à montrer quelque affinité pour l'argent. C'est de ces éléments, arrivés pour la plupart à la phase bipolaire, que nous allons nous occuper.

Nous avons rencontré ces éléments migrateurs tant dans les racines motrices médullaires et crâniennes que dans les rami-communicantes du grand sympathique. Les plus typiques et les plus avancées dans leur développement, siègent d'ordinaire dans ces derniers cordons, comme le montre la figure 14, A; on aperçoit dans cette figure un élément bipolaire dont l'expansion centrale, un peu épaissie près de son extrémité, se termine par un bouton recourbé en forme de crochet, qui semble se dégager du nerf rachidien, tandis que le prolongement périphérique se divise et se termine dans le territoire du ganglion sympathique correspondant.

Les corpuscules migrateurs bipolaires, qui siègent près des centres nerveux, dans l'épaisseur des racines motrices, sont particulièrement abondants dans le nerf vague, la racine motrice de la V^e paire, le facial, les branches sensibles du trijumeau, etc. Ils sont habituellement moins avancés dans leur évolution que ceux des rami-communicantes, et quand ils contiennent des neurofibrilles, celles-ci se trouvent seulement dans les prolongements polaires. Quelques corpuscules bipolaires sont déjà si avancés que leur expansion périphérique présente des divisions.

Mais les éléments migrateurs les plus gros et les plus facilement colorables, siègent dans les branches du trijumeau. Ainsi que nous le montrons dans la figure 16, A, B, ces cellules contiennent déjà dans leur soma un réticulum neurofibrillaire très apparent, qui se condense pour constituer des expansions assez longues et parallèles aux fibres

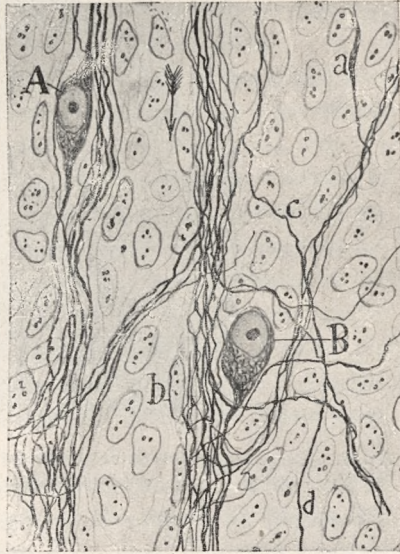


Fig. 16. — Embryon de poulet de 4 jours. Faisceaux nerveux du V^e paire. A, B, cellules sympathiques.

nerveuses voisines. D'ailleurs une des cellules reproduites dans la figure 16, *B* est déjà parvenue à la phase d'unipolarité.

Il est aussi très facile de constater l'émigration des cellules sympathiques le long des cordons longitudinaux qui relient les ganglions intervertébraux. Lorsque l'on étudie un coupe longitudinale de la région ganglionnaire, on constate qu'en réalité, ainsi que Kohn l'a fait

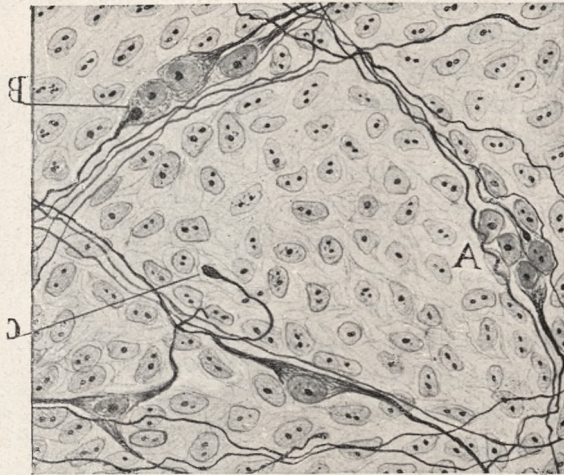


Fig. 17. — Coupe longitudinale de la région du cou d'un embryon de poulet de 4 jours. *A, B*, agglomération de cellules sympathiques; *C*, cône d'accroissement.

remarquer, il n'existe pas encore des centres nerveux bien limités, mais des agglomérations de neurones reliées ensemble par un plexus parsemé de cellules nerveuses bipolaires ou unipolaires. Très souvent le soma est presque incolore, sauf un amas protoplasmique intensivement coloré, duquel part le prolongement nerveux. Parfois, dans les éléments arrivés déjà à la phase unipolaire, la limite entre ce grumeau neurofibrillaire et le reste du protoplasma est si nette, qu'on pourrait, à un examen peu attentif, supposer que la fibre qui en émane se termine, dans l'épaisseur du corps cellulaire, au moyen d'une massue (fig. 17, *B*). Il y a encore une autre disposition qui prête à l'équivoque; dans certaines cellules sympathiques, surtout dans celles qui ont été soumises, avant la fixation, à l'action du froid, la charpente neurofibrillaire paraît concentrée et parfaitement limitée dans une portion du protoplasma, simulant un cordon qui perfore la cellule et relie les deux expansions cellulaires. Un observateur non prévenu pourrait supposer, à cause de

cette disposition, l'existence de cellules connectives traversées par des axones.

Si nous insistons un peu ici sur la morphologie et les apparences structurales trompeuses des corpuscules sympathiques migrants, c'est qu'elles sont, dans nos préparations, les seules choses qui puissent, dans certaines conditions favorables, suggérer l'idée d'une croissance des neurofibrilles au travers des prétendues Leitzellen. Ces images équivoques sont-elles celles qui ont trompé M. Held, qui les aurait prises pour des preuves objectives de sa théorie? Etant donné la grande expérience et la sagacité critique du savant neurologue de Leipzig, nous n'osons pas lui attribuer, sans réserves, une telle erreur.

Des données objectives que nous venons d'exposer, touchant l'évolution des cylindraxes et des neuroblastes, la doctrine de His ressort comme un postulat inévitable: les extrémités des axones en voie de croissance traversent le mésoderme en utilisant toujours les interstices des cellules et en passant par les points qui résistent le moins à l'impulsion des cônes amiboïdes. De ces observations découle aussi la nécessité d'admettre, pour se rendre compte des connexions établies entre les neurones et les organes périphériques, ou entre certaines catégories de neurones, la mise en jeu des tropismes, c'est-à-dire d'influences chimiques semblables, en principe, à celles qui existent et qui dirigent l'activité des cellules douées de mouvements spontanés (leucocytes, spermatozoïdes, etc.).

Ces faits et ces inductions sont, ainsi que nous l'avons indiqué maintes fois, inconciliables avec la théorie de Hensen-Held. Mais outre les données que nous venons d'exposer, il y a aussi un grand nombre de raisons d'ordre expérimental ou spéculatif qui plaident contre cette théorie; nous allons en mentionner succinctement quelques-unes.

a) Les massues de croissance sont parfois plus grosses que les travées (plasmodesmes) du tissu conjonctif, et, par conséquent, il est très difficile d'admettre que ces dernières sont perforées et dilatées par elles. Cette disproportion s'observe surtout dans les axones du grand sympathique et dans les cylindraxes à évolution retardée des embryons des mammifères (voir les figures 16, 22 et 23 de notre travail publié dans cette même Revue, dans lesquelles nous avons représentés les énormes boutons terminaux des fibres nerveuses motrices et sensibles du nerf vague, etc.).

b) D'après nos observations et celles de Held lui-même, les cellules nerveuses sympathiques, au stade bipolaire, sortent de la moelle et émigrent avec les racines antérieures; puisque ces éléments migrants sont plus volumineux que les Leitzellen, comment comprendre

qu'ils puissent s'engager dans l'intérieur de ces dernières? Peut-être Held nous répondra-t-il que, d'après ses observations, ces corpuscules et leurs expansions polaires cheminent librement à travers les interstices cellulaires, ou plutôt que les somas émigrent par les interstices, tandis que les prolongements profitent des plasmodesmes. Ces solutions sont, toutes les deux, très difficiles à admettre, et la première ne serait qu'une façon indirecte d'avouer que les prétendues voies préformées n'ont pas de réalité objective. En effet si les cellules nerveuses sont capables d'émigrer, en vertu de leurs mouvements amiboïdes, et d'arriver sans détours et sans erreurs à leur situation périphérique normale, nous ne comprenons pas pourquoi on ne reconnaîtrait pas le même pouvoir aux axones, qui doivent rencontrer sur leur route à travers les interstices cellulaires, beaucoup moins d'obstacles que les cellules nerveuses sympathiques elles-mêmes.

c) Nombre d'observateurs (Koelliker, v. Lenhossék, Harrison, Retzius, nous-mêmes, etc.) ont reconnu chez les embryons que, abstraction faite des fibres nerveuses isolées qui escortent parfois le nerf, celui-ci est surtout composé de faisceaux compacts, sans interposition de cellules, ni de prolongements cellulaires. Ce fait constitue, à notre avis, une grosse difficulté à l'encontre de la théorie de Hensen-Held. En effet, d'après cette conception, il semble nécessaire que l'on choisisse entre ces deux alternatives: ou bien chaque axone nouveau, venant s'ajouter à un faisceau, pénètre dans le même tube intercellulaire préformé, qui est déjà occupé par la première fibre, ou bien chaque axone possède une gaine cellulaire spéciale. L'examen des préparations, à l'aide d'objectifs puissants, nous prouve, ainsi que nombre d'auteurs l'ont signalé, qu'aucune de ces deux opinions n'est soutenable; car d'une part, on ne voit jamais de gaine individuelle autour des axones constitutifs des faisceaux, et d'autre part, la membrane périfasciculaire, loin d'être formée par une seule cellule, se compose en réalité d'un grand nombre d'éléments bien individualisés et de forme plus ou moins aplatie (voir les fig. 19 et 20 de notre travail plusieurs fois cité).

d) Attentivement considérée, la théorie de Hensen-Held n'éclaircit pas la question de l'orientation des voies nerveuses et des connexions périphériques des nerfs, malgré les perfectionnements apportés par Held à la conception primitive de Hensen (notion du plus court chemin, et vis-à-tergo des neurofibrilles). Elle ne peut que déplacer le problème en le plaçant sur un nouveau terrain. Au point de vue de cette théorie, la question se réduit à ces termes: en vertu de quelles conditions physico-chimiques se sont produits, dans certains endroits de l'embryon, et avant l'apparition des axones, des chemins directs et

parfaitement congruents entre tous les organes qui doivent ultérieurement contracter des connexions anatomiques et fonctionnelles?

Sur ce point transcendantal qui constitue essentiellement le fond du problème, l'hypothèse en question ne nous apprend malheureusement rien de précis, ni de bien fondé.

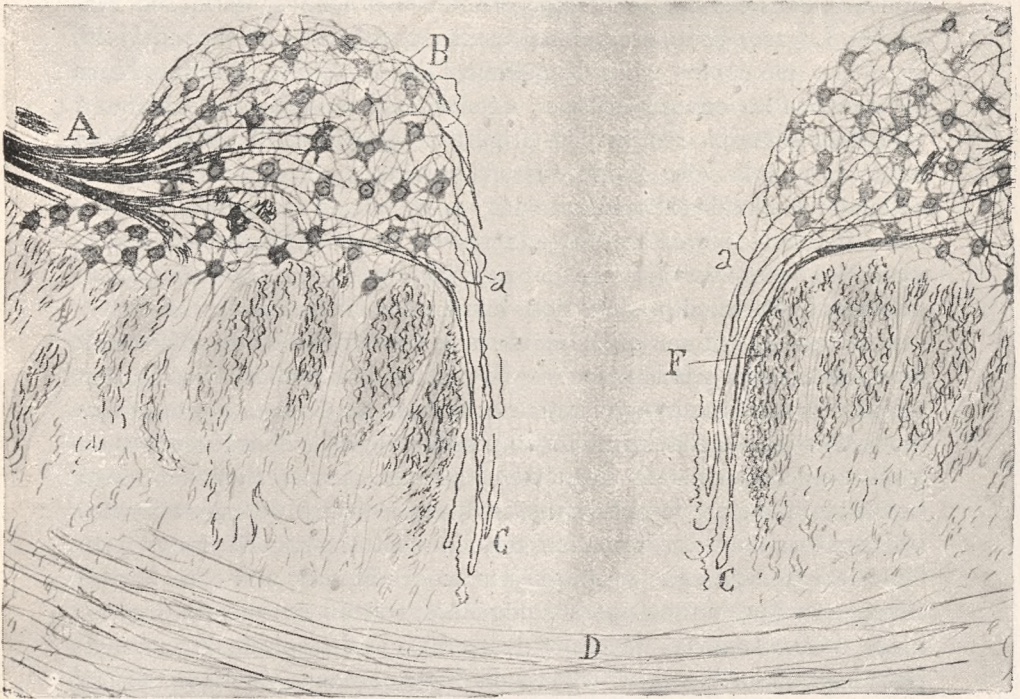


Fig. 18. — Noyau d'origine du nerf phrénétique du lapin âgé de quelques jours. A, nerf; B, cellules motrices; C, fibres radiculaires égarées, qui gagnent, après un détour arciforme, les racines du nerf.

e) Nos observations et celles de plusieurs auteurs ont démontré, dans les centres nerveux embryonnaires, un grand nombre d'erreurs de trajet, des détours inutiles très variables, et même d'égarements temporaires ou définitifs. Pour ne citer qu'un seul exemple, nous reproduisons dans la figure 18, C une disposition des fibres radiculaires du nerf phrénétique très fréquente chez le lapin nouveau-né; les axones les plus éloignés du point d'émergence du nerf sont désorientés et, ils descendent en dedans du cordon longitudinal postérieur, décrivent des anses, et finalement retrouvent leur véritable route, ce qui leur permet de se joindre aux fibres radiculaires ordinaires.

Dans ce cas, et d'autres pareils que nous pourrions mentionner, devons-nous admettre, en harmonie avec la théorie de Hensen-Held, des voies préétablies aberrantes et inutiles? Et s'il en est ainsi comment peut-on expliquer que les fibres égarées abandonnent le mauvais chemin pour arriver, malgré tout, à destination?

f) Enfin presque tous les faits de régénération pathologique découverts dans ces derniers temps par Perroncito, nous, Marinesco, Nageotte, Lugaro, Tello, etc. militent contre la théorie de Hensen-Held, de même que contre celles de Balfour, Dohrn, Apathy, et Bethe. Nous ne pouvons les exposer ici avec détails; nous rappellerons seulement que, dans leurs phases les plus primitives, toutes les fibres nerveuses néoformées à la suite d'influences pathologiques, manquent de gaine cellulaire et circulent librement dans les interstices cellulaires (phénomène des boules, création des nids nerveux et de dendrites par transplantation, découverts récemment par Nageotte et par Marinesco, phénomène de Perroncito, etc.). Pour comprendre la valeur de ces observations, qui sont si peu en harmonie avec les hypothèses de Balfour et de Hensen, nous prions le lecteur de vouloir bien consulter les figures de notre travail sur la régénération et la dégénération nerveuses et surtout celles de notre dernier mémoire sur ce sujet (1) dans lesquelles on trouvera non seulement des axones jeunes et nus, cheminant sans Leitzellen à travers le tissu conjonctif, mais encore des neurofibrilles isolées et de nouvelle formation, qui circulent et se ramifient, soit dans l'intérieur du segment nécrotique des axones blessés, soit entre les débris graisseux du tube nerveux dégénéré, soit au dessous de la membrane de Schwann, en décrivant des cercles et des spirales d'une complication extraordinaire. D'ailleurs, la doctrine neurogénétique de His a été aussi récemment adoptée par Dohrn dans un travail très intéressant sur le développement du nerf pathétique (2).

(1) CAJAL, Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la dégénération et la régénération des nerfs. *Trav. du Lab. de Recherches biol.*, T. V, 1907, Fasc. 1 et 2.

(2) A. DOHRN, Studien zur Urgeschichte des Wirbeltierkörpers, 25. Der Trochlearis. *Mitteil. aus der Zool. Station zu Neapel*. Bd. XVIII, 1907, H. 2 u. 3. Ce savant en étudiant très attentivement le développement du nerf pathétique chez les embryons du *Pristiurus* a observé que pendant les premières phases de l'évolution, ce nerf manque complètement de chaînes cellulaires et de noyaux, offrant seulement des axones tout à fait nus qui s'accroissent vers la périphérie à travers un mésenchyme presque dépourvu de cellules. De plus, M. Dohrn n'a pas réussi à trouver les voies préétablies supposées par Held, dont la théorie de l'accroissement dans le sens du plus court chemin est en désaccord avec le trajet très compliqué du nerf trocleaire chez tous les vertébrés.

Nous terminerons ce long travail critique par ces conclusions:

1. Les fibres nerveuses embryonnaires sont le résultat de l'accroissement continu de l'expansion principale du neuroblaste de His.

2. La charpente neurofibrillaire se différencie, c'est-à-dire, commence à se laisser colorer avant la phase de neuroblaste. Ainsi que Held l'a reconnu, les neurofibrilles, d'abord disposées en réseau, s'initient dans le pôle distal (zone fibrillogène) du corpuscule nerveux rudimentaire et s'accroissent en sens centrifuge pour former le prolongement cylindraxile. Il y a des exceptions.

3. Ce prolongement possède un bout libre épaissi, à forme variable (cône d'accroissement), lequel se glisse entre les interstices cellulaires. Cette progression inter-cellulaire a lieu et à l'intérieur du tube nerveux embryonnaire, et dans l'épaisseur du mésoderme. Outre la charpente neurofibrillaire, l'axone primordial et le cône terminal possèdent aussi un neuroplasma incolore et une fine membrane limitante.

4. Les prétendues pénétrations des cônes de croissance dans l'intérieur des cellules épithéliales de la moelle (neurospangium) et des corpuscules mésodermiques (soi-disant neuroblastes, plasmodesmes, etc.) sont des apparences dues à des agglutinations des axones embryonnaires sur les cellules épithéliales ou mésodermiques voisines. Quant aux anastomoses inter-neuroblastiques décrites par Held, elles représentent, soit des fusions cellulaires accidentelles produites par les réactifs, soit des dispositions monstrueuses. Même en admettant que dans un certain nombre de cas ces apparences d'anastomoses correspondent à des dispositions préexistantes, on ne pourra pas les apporter pour l'explication des prétendues anastomoses interneuronales chez l'adulte, parce que ces fusions, d'ailleurs très rares et inconstantes, sont destinées à disparaître complètement après le 5^e jour de l'incubation.

5. Quoique les facteurs mécaniques signalés par His sont fort importants pour nous rendre compte du mécanisme d'accroissement des axones primordiaux dans les centres, ils ne suffisent pas pour expliquer le cours ultérieur des fibres nerveuses à travers le mésoderme et pour comprendre leurs relations avec le myotome et les épithéliums. L'explication de ces relations entre corpuscules nerveux et musculaires ou entre des neurones siégeant à distance dans les centres nerveux, exige, ainsi que nous l'avons admis il y a déjà longtemps, l'existence de processus chimiotactiques spécifiques. Il s'agit probablement de substances sécrétées par le myotome, par les épithéliums ou par les corpuscules nerveux eux-mêmes, lesquelles exciteraient l'améboïdisme des cônes de croissance tout en les orientant vers leur appareil terminal.

Du reste, la doctrine chimiotactique n'est plus maintenant, comme

à l'époque où nous la formulâmes (1892), une simple hypothèse non vérifiée; au contraire, on connaît déjà de nombreuses observations et expériences qui plaident en sa faveur. Tout en faisant abstraction des expériences bien connues de Florssmann concernant les tropismes du bout central des nerfs en voie de régénérescence et celles que nous et Lugaro avons rapporté dans nos études sur la régénération nerveuse, nous mentionnerons seulement les suivantes:

a) D'après Tello (1) dont les intéressantes observations ont été confirmées par nous, les plaques motrices des animaux auxquels on coupe le nerf sciatique se régénèrent après l'arrivée d'une fibre embryonnaire munie d'une boule ou cône de croissance. Cette boule, qui est la continuation d'une branche nerveuse amédullée, se sent sollicitée par une substance quelconque sécrétée dans l'ancienne plaque dégénérée; elle abandonne son étui orientateur préexistant et marche librement vers l'amas nucléaire de la fibre musculaire, où elle se décompose en une arborisation terminale libre en contact avec les noyaux.

b) Dans ses très belles recherches sur la transplantation des ganglions sensitifs, Nageotte (2) a constaté souvent que les branches nerveuses néoformées aux dépens du glomérule d'un neurone, sont attirées vivement par les amas de corpuscules satellites ou subcapsulaires des neurones voisins et necrosés, autour desquels elles forment des nids terminaux extrêmement compliqués. Ce fait, d'une si grande importance théorique, ainsi que toutes les découvertes fondamentelles faites dernièrement par le savant français, ont été confirmées par mon assistant le Dr. Cardenal, qui rédige actuellement un travail sur l'intéressante question des transplantations ganglionnaires et sur les métamorphoses des neurones (3).

Quant à la question du neurone, agitée aussi par Held dans la dernière partie de son mémoire, elle exige la rédaction d'un travail particulier, dans lequel nous pensons examiner toutes les théories ré-

(1) F. TELLO, Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. *Trav. des Lab. de Recherch. biol.*, T. V, Fasc. 3, 1907.

(2) NAGEOTTE, outre les communications à la Société de Biologie de Paris voir: «Etude sur la greffe des ganglions rachidiens etc.», *Anat. Anz.*, Bd. XXXI, 1907, Numéro 9 u. 10.

(3) Maintenant nous reconnaissons qu'on peut admettre d'autres hypothèses. L'explication quimiotactique, et celle des catalyseurs proposée dans autre de nos Travaux (*Estudios sobre la regeneración y degeneración del sistema nervioso*, 2 volúmenes, 1913) n'est qu'une théorie provisoire. Voir les hypothèses soutenues par Harrison, Dustin, Heidenhain, Nageotte, Marinesco, Tello, Ariens Kappers, Boeke, etc., dans ces derniers temps. — *Note de l'édition actuelle.*

ticulaires (il y en a presque autant que d'antineuronistes). J'espère pouvoir expliquer, en harmonie avec la conception de l'unité nerveuse, certains faits morphologiques et structuraux que M. Held, Wolff et Bielschowsky ont présenté contre la conception du neurone; ces faits ont d'ailleurs, en grande partie, été observés par nous dans nos premières recherches sur les neurofibrilles; nous les avons passés sous silence parce que nous les avons considérés comme des dispositions accidentelles, produites par les réactifs et par conséquent dépourvues de valeur pour la solution du problème des connexions interneuronales. Dans ce travail nous essaierons de prouver, que ce qui sépare les diverses écoles neurologiques, ne sont pas de différences de technique, mais des divergences de logique scientifique et de tendances philosophiques.

Du reste, pour tous les lecteurs qui ne se payent pas de théories et qui savent faire abstraction des faits douteux et controversés, les résultats positifs des intéressantes recherches de Held et les nôtres coïncident parfaitement. Il n'y a qu'à comparer nos figures respectives concernant l'unité d'origine des axones, les phénomènes initiaux de la croissance des neurofibrilles, les phases neuroblastiques précoces, etc., pour comprendre que nous nous sommes trouvés devant les mêmes objets. Certaines notions complémentaires, introduites dans la théorie originaire par le savant de Leipzig, telles que le principe du plus court chemin et la supposition de la vis-à-tergo de la zone fibrillogène, sont même parfaitement compatibles avec la conception neuroniste.

Madrid, Nov. 1907.

IV

**SUR L'ORIGINE ET LES RAMIFICATIONS DES
FIBRES NERVEUSES DE LA MOELLE
EMBRYONNAIRE ⁽¹⁾**

(Avec 8 figures.)

L'obscurité qui règne sur la connexion des éléments nerveux de la moelle épinière provient de l'insuffisance des méthodes. La plupart des auteurs ont employé presque exclusivement les méthodes à l'aide desquelles ont teint la myéline des tubes nerveux ou le parcours des gros cylindres-axes (coloration de Weigert-Pal, méthode de Exner à l'acide osmique, celle de Freud au chlorure d'or, celle au carmin etc.). Or ces moyens sont comme on le sait absolument inefficaces pour arriver à démontrer le trajet des fines fibrilles nerveuses dépourvues de myéline ainsi que les délicates ramifications protoplasmiques des cellules nerveuses.

C'est seulement la méthode de Golgi qui permet (grâce à sa singulière propriété de colorer quelques éléments isolés parmi le nombre considérable de ceux qui constituent la substance grise) de suivre les expansions nerveuses et protoplasmiques les plus fines; mais malheureusement cette méthode de coloration si efficace pour le cerveau et le cervelet ne fournit, lorsqu'il s'agit de la moelle adulte, que de résultats incomplets et très incertains.

Nous pensons que l'obstacle principal à la réussite des imprégnations sur la moelle adulte dépend, du moins en grand partie, de la forte couche de myéline qui entoure la plupart des fibres nerveuses. Quand n'existe pas cette gaine (centres nerveux embryonnaires), ou quand elle est très mince (substance grise du cerveau et du cervelet), la coloration noire des cylindres-axes se montre plus constamment.

(1) Publié dans *Anatomischer Anzeiger*. V. Jahrgang. núm. 3, 1890, et dans *Revista trimestral de Histología normal y patológica*, núms. 3 y 4, Marzo, 1889.

Nos expériences avec la méthode de Golgi nous ont fait connaître une autre particularité que nous jugeons d'une importance majeure. Plus embryonnaire est le tissu nerveux, et plus rapide doit être le durcissement préliminaire par la mélange osmio-bichromique. Les meilleures préparations ont été obtenues par nous le plus souvent en soumettant (peu de temps) à l'action du nitrate d'argent de petits fragments de tissu nerveux embryonnaire (3 à 4 mm. de côté) durci seulement pendant 20, 24 ou 30 heures dans le liquide suivant: bichromate de potasse au 3 % 20 parties; solution d'acide osmique au 1 % 5 parties. Cette rapidité d'induration permet de multiplier notablement les expériences, et l'on peut obtenir en moins de trois jours un nombre considérable de coupes démonstratives des diverses éléments de la moelle. Lorsque le durcissement est suffisant, le dépôt d'argent se fait exclusivement sur le protoplasma nerveux avec une finesse extraordinaire (1); mais si le durcissement est incomplet, le chromate d'argent se précipite plus irrégulièrement, colorant en grand partie le fond en rouge granuleux. Enfin, une induration excessive se révèle par l'absen-

(1) Nous ne pouvons admettre l'opinion de Rossbach et Sehwald (Ueber d. Lymphwege d. Gehirns. *Centralbl. f. med. Wiss.* Nr. 47, 1888) sur la localisation du précipité d'argent dans les préparations de Golgi. Ces auteurs affirment que le chromate d'argent se dépose en certains espaces lymphatiques pericellulaires en communication avec ceux qui entourent les vaisseaux. Nous ignorons si ces espaces lymphatiques existent, car il pourrait se faire, comme l'a supposé Frommann, qu'ils fussent des produits artificiels; mais en ce qui concerne l'endroit où se dépose le chromate d'argent la doute est impossible: c'est dans l'épaisseur même du protoplasma nerveux et ses nombreuses expansions. Ce qui le prouve c'est que lorsque la réaction est très fine, le volume des éléments nerveux n'est pas sensiblement augmenté, comme l'on peut en juger par comparaison avec ceux préparés par dissociation. Cette comparaison est très facile pour les cellules bipolaires, les cônes et les batonnets de la rétine, les grains du cervelet, etc., éléments dans lesquels on observe aussi avec la plus grande évidence que le dépôt d'argent imprègne tout l'épaisseur du protoplasma, épargnant seulement le noyau qui apparaît tein en brun, parce qu'on le voit à travers d'une mince couche protoplasmique colorée. En outre, on n'obtient jamais des imprégnations dans les espaces lymphatiques de la cornée, vaisseaux lymphatiques, lacunes conjonctives, etc. Ce n'est pas à dire que la réaction de Golgi soit spécifique du protoplasma nerveux, car nous avons réussi à imprégner un grand nombre de cellules, telles que les corpuscules conjonctifs, les épithéliales, les cartilagineux, les musculaires striés, les zoospermes jeunes, et, enfin jusqu'à quelques matières intercellulaires, comme l'intérieure des capillaires biliaires adultes et embryonnaires, celui des conduits salivaires, les faisceaux du tissu conjonctif, les fibres élastiques, la matière fondamentale des os, les ciments épithéliaux et nerveux, etc. (Voir notre travail: *Nuevas aplicaciones del método de Golgi*. Octobre, 1889.) Cela fait soupçonner que chromate d'argent est attiré par quelque principe immédiat un peu étendu partout, mais spécialement accumulé dans la bile et dans le protoplasma des cellules nerveuses et neurogliales.

ce de réaction, ou par le dépôt exclusive sur quelques fibrilles nerveuses.

Nos recherches ont surtout porté sur les embryons de poulet du 6^e au 14^e jour de l'incubation, époque pendant laquelle s'obtiennent mieux l'imprégnation des cylindres-axes et celle de leurs fines ramifications. Chez les embryons de mammifère et même sur la moelle terminale des animaux nouveaux-nés on obtient aussi des bons résultats (nous avons travaillé sur les embryons de veau, lapin et rat), concordant complètement avec ceux fournis par les moelles d'oiseau.

Nous allons maintenant exposer sommairement les faits qui nous paraissent de quelque intérêt sur: 1, les *fibres de la substance blanche*; 2, *l'origine des racines postérieures*; 3, la *disposition des cellules nerveuses*; 4, les *éléments épithéliaux et l'origine de la neuroglie*.

1. Fibres de la substance blanche.

Les cylindres-axes des cordons de la moelle s'imprègnent très bien dans les embryons de poulet depuis le 5^e jour de l'incubation. Ils apparaissent relativement gros parallèles et notablement variqueux. (Voyez les figures 1, *A* et 4.)

Mais le caractère le plus important consiste dans l'existence le long de chaque fibre d'un nombre considérable de fines ramilles collatérales qui naissent à angle droit ou presque droit au niveau d'un léger renflement triangulaire. Quelquefois les fibres des cordons, au niveau de la sortie des filaments collatéraux, s'infléchissent en S, approchant de la substance grise (fig. 1, *F*). Les ramilles collatérales pénètrent profondément dans la moelle, en conservant toujours leur direction convergente à l'ependyme, et se terminent entre les cellules des cornes antérieures et postérieures par une arborisation libre et notablement variqueuse. Le plexus nerveux dont parlent les auteurs, se trouvant entre les corpuscules ganglionnaires, est formé en grande partie par la réunion et l'entrecroisement d'un nombre infini de ces arborisations terminales (fig. 1, *D*, et fig. 2, *h, g, d*).

Nous ne nions pas d'une manière absolue l'existence d'anastomoses entre les fibrilles qui constituent le plexus mentionné: nous afirmons seulement qu'avec la méthode de Golgi et sur les meilleures préparations, nous n'avons jamais observé une maille en entier. Il nous a paru que chaque fibrille conservait toujours son indépendance, de même que les cylindres-axes provenant des corpuscules nerveux.

Toutes les tubes des cordons fournissent des collatérales; mais la

disposition de celles-ci varie un peu sur les divers régions de la moelle comme on peut le voir dans la figure 2. Celles qui dérivent du cordon antérieur sont plus grosses et se ramifient entre les cellules nerveuses de la corne antérieure; quelques unes parviennent jusqu'à la base de la corne postérieure. Un petit groupe de ces collatérales émané des fibres

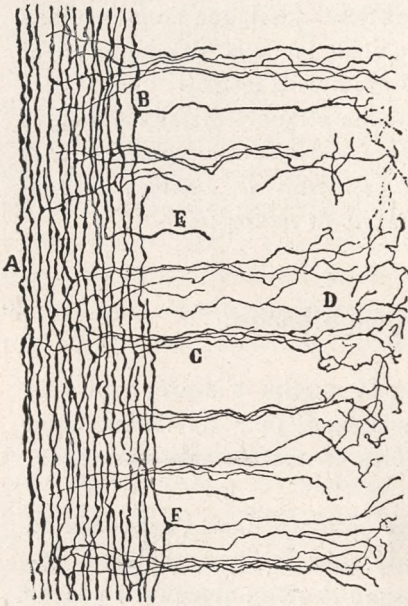


Fig. 1. — Coupe longitudinale et antéropostérieure du cordon postérieur de la moelle épinière du chat âgé de 15 jours. A, fibres du cordon postérieur; B, branche collatérale; C, groupe de ramilles collatérales qui traversent de l'arrière à l'avant la substance de Rolando; D, arborisations finales de ces ramilles situées au niveau de la corne postérieure; E, cylindre-axe d'une cellule nerveuse.

mammifères jeunes ou nouveaux-nés (chat, cobaye, rat) de même que chez les embryons.

En réalité, ces ramifications ont été vues et décrites par les auteurs, soit sous le nom de fibres des racines postérieures, soit sous celui de fibres des cordons, c'est à dire, de cylindres-axes provenant de cellules de la substance grise, lesquels seraient destinés, après avoir formé par leur réunion la substance des cordons, à mettre en rapport divers étages de corpuscules ganglionnaires.

En comparant les préparations obtenues par la méthode de Golgi

plus internes du cordon antérieur, s'arborise dans l'épaisseur de la commissure blanche et s'entrecroise avec les fibres de l'autre côté (fig. 2, h, i).

Les collatérales qui partent du cordon postérieur sont les plus fines et les plus nombreuses. Presque toutes se réunissent en petits faisceaux qui de l'arrière à l'avant traversent la substance gelatineuse de Rolando et se terminent, au sommet de la corne postérieure ou dans un endroit plus antérieur, par des arborisations libres et notablement tortueuses. Quelques unes arrivent jusqu'au plexus intercellulaire de la corne antérieure. Enfin, plusieurs de celles qui naissent du cordon postérieur (fig. 2, j) après leur éparpillement dans la colonne de Clarke, s'entrecroisent dans la ligne moyenne, constituant la *commissure grise*.

Les collatérales que venons de décrire constituent une disposition constante dans toutes les régions de la moelle des vertébrés. Nous les avons vérifiées dans la moelle des

avec celles exécutées par celle de Weigert-Pal, on reconnaît que la majeure partie des fibrilles collatérales, si ce n'est toutes, offrent une enveloppe de myéline qui devient d'autant plus épaisse que l'animal se rapproche de l'âge adulte. Cette enveloppe médullaire fait défaut chez les embryons et chez les mammifères nouveaux-nés, ce qui rend possible la coloration des dites fibrilles à l'aide du chromate d'argent.

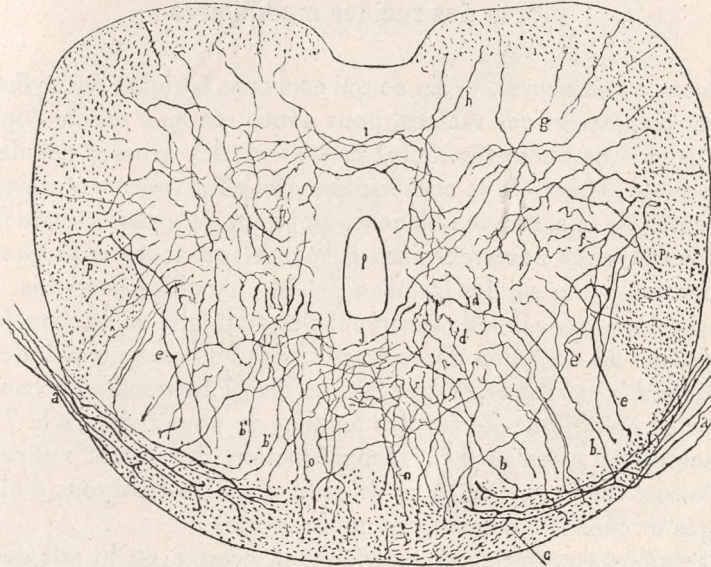


Fig. 2. — Coupe d'une moelle de poulet au 9^e jour de l'incubation. Même méthode; a, fibres de la racine postérieure; b, collatérales des tiges radiculaires, g, collatérales du cordon antérieur; h, collatérales qui contribuent à former la commissure antérieure; d, arborisation terminale des collatérales radiculaires; o, collatérales du cordon de Goll formant en grand partie la commissure postérieure. (Note: Les fibres sont copiées de trois coupes successives).

L'erreur commise par les auteurs tient à l'insuffisance des méthodes employées; car aucun des agents qui teignent la myéline, permettant de suivre ces fibres durant leur cours transversal, ne colore ni la terminaison ni l'origine de celles-ci, par la raison bien simple que dans ces parties la gaine de myéline fait défaut. Nous avons pu nous en assurer, en examinant attentivement des coupes longitudinales de la moelle jeune imprégnée par la méthode de Pal, que les fibrilles collatérales naissent des tubes de la substance blanche au niveau des étranglements de la myéline.

Que représentent ces fibrilles collatérales que nous venons de mentionner? A notre avis, il s'agit probablement de fibres de connexion

cellulaire que tous les tubes de la substance blanche envoient à la grise à fin de mettre en contact réciproque des corpuscules nerveux placés relativement à de grandes distances. L'absence de myéline au niveau des contacts (corps des cellules et arborisations des collatérales) faciliterait particulièrement la communication de l'enbranlement nerveux (1).

Fibres des racines medullaires.

Racines antérieures. — En ce qui concerne l'origine des cylindres-axes qui composent ces racines, nous avons reconnu exacte l'opinion des auteurs. Ces fibres (fig. 3, c) procèdent des grosses cellules du groupe antéro-latéral de la corne antérieure; elles traversent d'une manière rectiligne la substance blanche, montrant de grosses renflements, et finalement, elles pénètrent dans la racine antérieure d'où quelquefois nous les avons suivies jusqu'au delà du ganglion rachidien. Dans les préparations de la moelle embryonnaire du poulet ou du veau, jamais nous n'avons vu de telles fibres émettre des branches collatérales (2).

Racines postérieures. — Les faits le plus intéressants obtenus par nous sur ce point l'ont été sur des moelles de poulet depuis le 7^e jour de l'incubation jusqu'au 12^e. L'imprégnation des fibres radiculaires postérieures est beaucoup plus difficile chez les embryons d'oiseaux plus âgés et chez les mammifères nouveau-nés.

Les racines postérieures proviennent, comme on le sait des cellules du ganglion rachidien correspondant. Ces cellules (fig. 3, h, i, j) sont bipolaires dans la moelle de l'embryon de poulet, à la différence de celles des mammifères qui sont unipolaires. Cette différence est secondaire, étant donné que chez les oiseaux comme chez les mammifères la cellule ganglionnaire fournit en définitive deux fibres, une centrale destinée à la moelle, l'autre périphérique consacrée aux surfaces sensibles de l'organisme. Comme on peut le voir dans la figure 3, où on a reproduit exactement un ganglion rachidien embryonnaire imprégné au chromate d'argent, les deux branches centrale et périphérique des cellules bipolaires conservent leur indépendance sans se ramifier dans leur itinéraire à travers la trame ganglionnaire. Faisons observer que la branche centrale est plus fine et plus variqueuse que la périphérique.

(1) Voyez: Sobre las conexiones generales de los elementos nerviosos. *Medicina práctica*, Num. 88, 1889.

(2) C'est là une disposition embryonnaire; les collatérales motrices apparaissent très tardivement. — *Note de l'édition actuelle.*

Certaines cellules émettent les deux expansions nerveuses du même côté du protoplasma, du sommet d'un pédicule (fig. 3, *j*), disposition qui se rapproche de celle que présentent les corpuscules ganglionnaires des mammifères.

Une fois formée par les expansions cellulaires internes, la racine postérieure se dirige en arrière, s'aplanit transversalement, s'applique

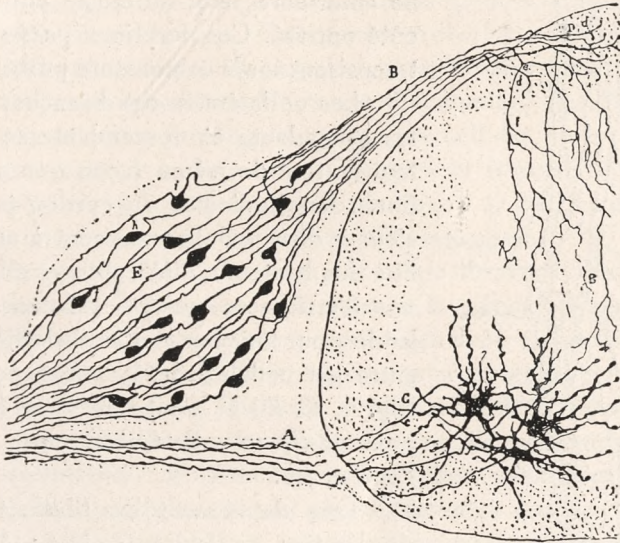


Fig. 3. — Coupe transversale de la moelle dorsale, des racines et d'un ganglion rachidien. Même méthode. Embryon de poulet au 9^e jour de l'incubation. *A*, racine antérieure; *B*, racine postérieure; *C*, un cylindre-axe d'une cellule motrice, *D*, portion intramedullaire des racines postérieures; *e*, origine d'une branche collatérale qui se ramifie en *f*; *g*, dernières ramilles des collatérales radiculaire des tiges; *d*, bifurcations finales; *h*, cellule ganglionnaire bipolaire; *j*, une autre unipolaire qui rappelle celles des animaux adultes.

à la face latérale de la substance blanche, et y pénètre obliquement dans l'épaisseur du cordon postérieur. Dans l'épaisseur de la région du cordon de Goll, et en des points distincts pour chaque fibre, les cylindres-axes de la racine se divisent en Y, c'est-à-dire, en deux robustes branches terminales: l'une ascendante, l'autre descendante, lesquelles par leur cours, leur épaisseur et leurs connexions ne peuvent se distinguer des fibres longitudinales du cordon postérieur. La bifurcation n'a pas lieu en un angle droit, mais en Y, les rameaux traçant des courbes adoucies pour devenir à peu d'intervalle longitudinaux.

La tige principale, autant que les branches terminales, fournissent des fibres fines collatérales. Celles de la tige (voyez les figures 2, *b* et 3, *e*) sont au nombre de 1 à 3: elles naissent de celles-ci quasi à angle

droit, croissent du dehors au dedans la substance de Rolando, se dichotomisant quelquefois dans leur chemin, et se terminent par des arborisations libres, très fines et variqueuses

situées entre les cellules de la corne postérieure (fig. 3, *f, g*). On voit fréquemment quelques unes des collatérales les plus longues arriver jusqu'aux corpuscules de la corne antérieure, soit du même côté, soit du côté opposé. Ces dernières passent et s'entrecroisent sur la commissure postérieure (1).

Les collatérales des branches terminales ascendante et descendante se comportent en tout de même façon que celles des fibres longitudinales du cordon postérieur; c'est à dire, qu'elles naissent à angle droit et à des hauteurs différentes, et elles traversent d'arrière en avant la substance de Rolando pour finir par des arborisations libres entre les cellules de la corne postérieure (fig. 4, *C, D*) et peut-être aussi (au moins pour quelques collatérales) entre celles de l'antérieure.

Que deviennent les fibres terminales de la tige radiculaire? Nous l'ignorons. Nous pouvons seulement affirmer que dans la plus grande extension où il nous a été donné de les suivre (qui dans quelques préparations favorables n'était pas inférieure à deux millimètres), jamais nous n'en avons aperçu la terminaison.

Nous n'osons pas affirmer que toutes les fibres de la racine postérieure se comportent de même. Il pourrait se faire que quelques unes présentent le cours et les dispositions compliquées décrites par certains auteurs; cependant dans nos meilleures préparations, toutes les fibres

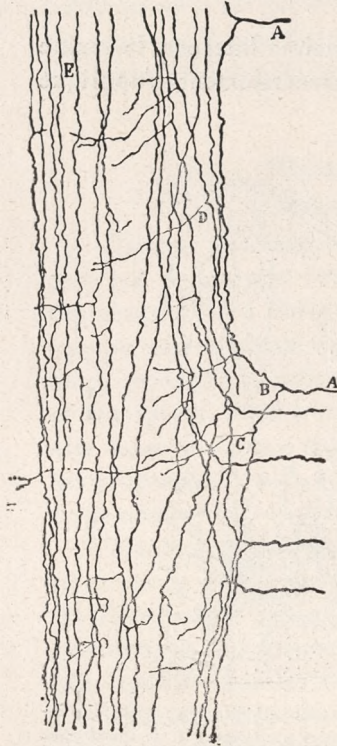


Fig. 4. — Coupe longitudinale et tangentielle du cordon postérieur de la moelle d'un embryon de poulet au 8^e jour de l'incubation. Cette figure montre le trajet de cinq fibres radiculaires rigoureusement copiées d'une préparation très bien réussie. A, fibres de la racine postérieure; B, bifurcation d'une tige radiculaire; C, branche collatérale naissant d'une branche de bifurcation; E, fibres longitudinales du cordon de Goll.

auteurs; cependant dans nos meilleures préparations, toutes les fibres

(1) Ces collatérales longues, confirmées par Kölliker, qui les a désignées *Reflex-collaterales*, on été bien étudiées par V. Lenhossék, et autres savants. Elles joueraient un rôle important dans les reflexes tendineux. Il va sans dire que chez les animaux jeunes et chez les adultes elles atteignent un développement considerable. — *Note actuelle.*

des racines postérieures que l'on pouvait nettement observer en une grande étendue se montraient de la manière par nous décrite (voyez fig. 4).

Du reste, nous considérons comme possibles la plupart des faits décrits par Lissauer (1), Bechterew (2), Kahler (3), Obersteiner (4), Edinger (5), Lenhossék (6), etc. De même que ces auteurs, nous avons trouvé dans les racines postérieures deux espèces de fibres: *minces* et *grosses*. Et nous devons ajouter que la plupart de nos observations se rapportent aux cylindres-axes minces lesquels (peut-être par leur manque de myéline à une époque relativement tardive) acquièrent très facilement la coloration noire. Quelquefois, nous avons rencontré sur des moelles très jeunes (poulet au 5^e jour de l'incubation) des fibres radiculaires grosses qui se prolongaient jusqu'aux cellules de la corne antérieure, sans montrer la disposition bifurquée et arborisée des autres; mais la rareté du fait nous empêche de savoir si cela constitue une disposition constante et particulière aux fibres épaisses.

L'existence des arborisations et des bifurcations est implicitement contenue dans les descriptions des auteurs: le mécompte commis par Edinger, Lissauer, Lenhossék, etc., consiste en avoir considéré comme des fibres indépendantes dès leur origine les nombreuses ramifications d'un seule tube radulaire. Du reste, il y a des auteurs comme Edinger qui ont vu, outre des fibres ascendantes connues depuis longtemps (nos *branches ascendantes* de bifurcation), des tubes radiculaires descendantes lesquels correspondent très probablement à nos *branches descendantes* de bifurcation. Quant aux fibres qu'aussi bien Edinger que les autres supposent entrer dans la corne postérieure après avoir traversé, en directions diverses la substance de Rolando, elles représentent exactement nos ramilles collatérales soit de la tige, soit des branches de bifurcation terminale, Peut-être a-t-on compris parmi celles-là les innombrables collatérales de connexion provenant des tubes du cordon postérieur, lesquelles, comme nous l'avons dit ailleurs, traversent la substance de Rolando réunies en petits faisceaux horizontaux et curvilignes.

(1) Beitrag zum Faserverlauf im Hinterhorn des menschlichen Rückenmarks etc. *Arch. f. Psych.*, Bd. XVII, 1886.

(2) Über die hinteren Nervenwurzeln, ihre Endigung in der grauen Substanz des Rückenmarks etc. *Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abth.*, 1887.

(3) Lehrbuch der Gewebelehre., 1888.

(4) Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane etc., 1888.

(5) Über die Fortsetzung der hinteren Rückenmarkswurzeln zum Gehirn. *Anat. Anz.*, 1889.

(6) Über den Verlauf der Hinterwurzeln im Rückenmark. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXXIX, Hft. 2, 1889.

Cellules nerveuses.

Ces éléments apparaissent très bien imprégnés dans les moelles embryonnaires du 5^e au 12^e jour de l'incubation. Sur les préparations très réussies on peut suivre le cylindre-axe jusqu'à la substance blanche,

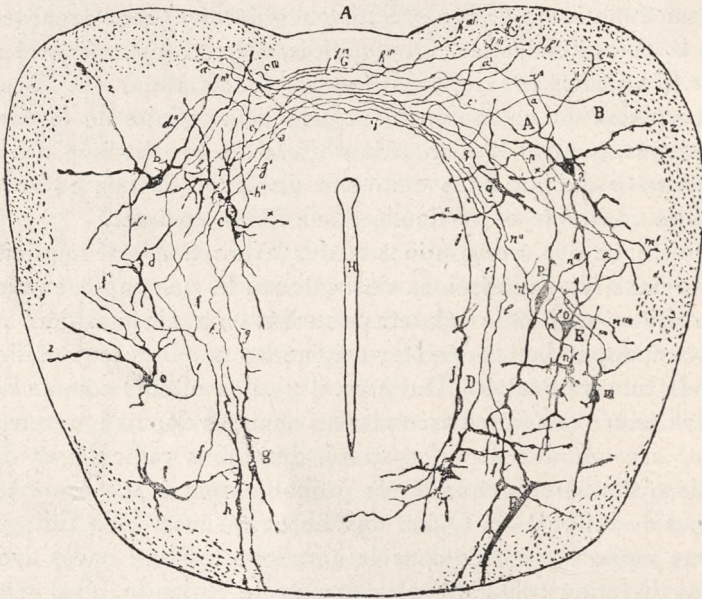


Fig. 5. — Coupe de la moelle de poulet au 7^e jour de l'incubation. Cellules commissurales trouvées dans quelques coupes très bien imprégnées où l'on pouvait suivre complètement le trajet des prolongations nerveuses; *a*, cellule de la corne antérieure, *d, p, o*, cellules de la région grise centrale; *e, f, i, m, n*, etc. cellules de la corne postérieure; *j, g, h*, cellules fusiformes internes; *d'* cellule dont le cylindre se bifurque donnant origine à deux fibres du cordon antérieur; *f, m, n*, cellules dont les cylindres semblent donner origine à des fibres du cordon latéral. (Note. — Chaque cellule a été copiée rigoureusement à la chambre claire sur des coupes où elles se montraient absolument isolées).

et vérifier de la manière la plus évidente sa continuation avec un tube longitudinal. Par la manière d'être de leur cylindre-axe on peut distinguer les cellules nerveuses en: 1, cellules commissurales; 2, cellules des cordons; 3, cellules radiculaires; 4, cellules de cylindre arborisé.

Cellules commissurales (voyez la fig. 5, *a, b, c*, etc.). — Les fibres que se réunissent en la commissure antérieure proviennent, comme déjà l'ont supposé Golgi, Edinger, etc., de cellules existantes dans

toute l'étendue de la substance grise. Il n'est donc pas admissible de désigner, comme le fait Lenhossék (1), un groupe spécial de cellules de la corne antérieure sous le nom de *groupe commissural*.

Dans la figure 5, nous avons reproduit littéralement diverses cellules commissurales prises en diverses coupes de la moelle du poulet au 7^e jour de l'incubation. La forme de ces cellules varie un peu suivant les différentes zones de la substance grise. Celles qui sont placées en la partie interne de la base de la corne postérieure (*g, y, h*) sont fusiformes, se dirigent d'avant en arrière et émettent de ramifications latérales courtes et peu nombreuses. Le cylindre-axe procède d'ordinaire du bout de l'expansion protoplasmique antérieure (*g, y*). Les autres cellules commissurales sont grosses, plus ou moins étoilées et présentent la naissance du cylindre-axe au niveau du corps protoplasmique ou après de l'origine d'une grosse expansion protoplasmique.

La disposition ultérieure du cylindre-axe nous a paru un peu variable, ce que pourrait dépendre de ce que les imprégnations ne sont toujours également réussies et complètes. Parfois, une fois arrivé au cordon antérieur du côté opposé, se divise en forme d'un T, se continuant avec une fibre longitudinale de la substance blanche; d'autres fois, il se continue avec une de ces dernières par une simple inflexion. Quelques cylindres-axes, émanés pour l'ordinaire des cellules plus externes de la corne postérieure (*i, f, m, n*, fig. 5), donnent, avant de former la commissure, des ramilles collatérales qui paraissent se continuer avec certaines fibres du cordon latéral. Enfin, il existe des cylindres-axes qui après avoir formé la commissure, se continuent (*d*) avec deux fibres longitudinales du cordon antérieur situées à quelque distance dans la même direction.

Cellules des cordons (fig. 6). — Ces cellules sont placées sans ordre dans toute la substance grise, et elles se caractérisent en ce que leurs cylindres-axes, après un cours très variable, se continuent avec une fibre des cordons du même côté. Quant aux modes de continuation, ce sont les mêmes que nous venons d'exposer. La majeure partie des expansions nerveuses finissent en s'insérant dans une fibre longitudinale (division en T) du cordon correspondant (*b, g, r*). Mais il en est aussi dans lesquelles on peut seulement rencontrer une simple inflexion terminale, paraissant se continuer avec le bout d'une fibre des cordons. Enfin, quelques cylindres-axes (*f, o, h*), avant d'atteindre la substance blanche, fournissent des ramifications collatérales dans la grise, dont

(1) Untersuchungen über die Entwicklung der Markscheiden und den Faser-verlauf im Rückenmark der Maus. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXIII, Heft 1, 1889.

l'issu ultérieure nous est inconnue. Parfois (*c*, *s*, *t*) nous avons pu constater que le cylindre-axe, déjà bifurqué dans la substance grise, se prolonge avec deux où un plus grand nombre de fibres des cordons situées à quelque distance et dirigées dans le même sens (1).

Cellules radiculaires (fig. 6, 4 et fig. 3, *c*). Les seules qui apparaissent continuées avec les racines nerveuses sont celles qui se tien-

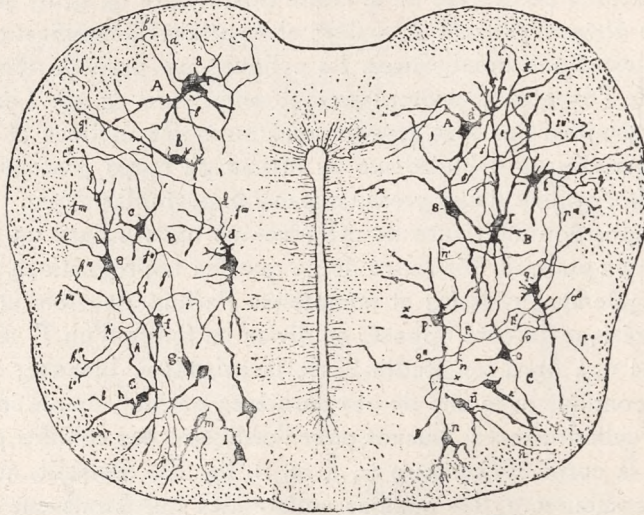


Fig. 6. — Cellules des cordons d'une moelle d'embryon de poulet au 7^e jour de l'incubation. Sur cette figure on a réuni des cellules éparses en diverses préparations de la même region médullaire. *a*, cellule radulaire antérieure; *b*, cellule dont le cylindre-axe s'incorpore au cordon antérieur; *c*, cellule dont le cylindre-axe paraît se prolonger avec deux fibres du cordon antérieur; *f*, cellule dont le cylindre se ramifie et se continue avec une fibre du cordon latéral; *m*, *f*, cellules de la corne postérieure dont le cylindre semble se prolonger avec les tubes du cordon postérieur; *s*, *r*, *t*, cellules dont les axons une fois arrivés à la substance blanche se bifurquent produisant des rameaux ascendants et descendants.

nent dans le groupe externe de la corne antérieure. Le cylindre-axe ne se ramifie pas pénétrant directement dans le racine antérieure (*c*). Ces cylindres sont très robustes et se distinguent surtout par leur cours rectiligne et leurs fréquentes et grosses nodosités.

(1) Ce fait a été, avant nous, mentionné laconiquement par M. Golgi, dans un *Journal medical de Reggio-Emilia*, tout à fait méconnu des auteurs. Dans ce même *Journal*, il signale chez les embryons, l'existence de branches collatérales, mais sans les décrire ni les dessiner. Voir: *Réponse à M. Golgi à propos des fibrilles collatérales de la moelle épinière, etc. Anatomischer Anzeiger*, Jg. Nr. 20, 1890. — *Note de l'édition actuelle.*

Jamais nous n'avons eu occasion de voir les cellules de la corne postérieure continuées avec les racines sensibles.

Cellules de cylindre arborisé. — Les cellules jusqu'ici décrites sont toutes pourvues d'un cylindre d'une individualité manifeste et se continuant, soit avec les fibres des racines antérieures, soit avec les fibres de la substance blanche. Mais il existe aussi, comme l'a démontré Golgi dans la corne postérieure, des cellules dont le cylindre perd sa personnalité à force de se ramifier. Pour ce qui nous concerne nous avons reconnu l'existence de ces cellules dans les embryons de 16 jours et au delà (car ces éléments se développent probablement très tardivement); mais la rareté avec laquelle on obtient de bonnes imprégnations sur la moelle de poulet nous a fait préférer celle des mammifères nouveaux-nés.

Nous avons travaillé de préférence sur la moelle du chat nouveau-né. Parmi des éléments compris dans la substance de Rolando de cet animal, beaucoup appartiennent à la variété caractérisée par un cylindre-axe ramifié et plexiforme; mais il est certain que quelques uns correspondent aux autres espèces, notamment à celle qui fournit les fibres des cordons.

L'insuffisance de nos observations nous oblige d'abandonner ici toute idée de classification des éléments; nous les décrirons suivant leur ordre de situation de l'arrière à l'avant.

La première rangée cellulaire est constituée par de gros éléments (de 30 à 40 μ) fusiformes ou étoilés, de direction transversale, qui limitent postérieurement la substance de Rolando. Leur cylindre-axe est gros et se dirige horizontalement soit en dedans, soit en dehors, sans se décomposer pendant son trajet qui se termine dans la substance blanche.

Plus en avant et concentrique à la précédente, se trouve une couche de corpuscules allongés, pyriformes, orientés d'arrière en avant, et dont le corps, situé en arrière, a un diamètre que oscille entre 7 et 8 μ . Ces éléments ne donnent qu'un très petit nombre de rameaux protoplasmiques par leur partie postérieure; dans l'avant le corps cellulaire se prolonge en une tige terminée par un panache de fils très variqueux et de cours extrêmement flexueux. Le cylindre-axe est très fin; il procède souvent de la partie postérieure du corps protoplasmique, il marche vers l'arrière en une direction oblique, et il se termine par une bifurcation dans le voisinage de la substance blanche. Parfois nous avons observé un cours vertical de ces cylindres-axes, mais nous ignorons ce qu'ils deviennent finalement.

Les cellules qui occupent dans la substance de Rolando une ligne

concentrique et antérieure à celles précédentes, possèdent une forme en fuseau ou étoilée, et elles se caractérisent aussi par leur petitesse (fig. 7). Les cellules fusiformes sont plus minces (de 6 à 8 μ . d'épaisseur) se dirigeant vers l'avant, et ayant deux prolongations protoplasmiques principales: l'une antérieure et l'autre postérieure. Le cylindre-

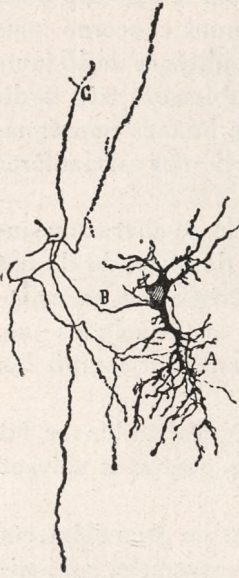


Fig. 7. — Petite cellule nerveuse de la substance de Rolando du chat âgé de 15 jours. A, expansions protoplasmiques fort granuleuses et compliquées; B, cylindre axe; C, ramilles granuleuses qui paraissent se terminer librement.

axe part quelquefois du corps, mais souvent de quelque branche protoplasmique; il semble se diriger en avant, mais bientôt il se perd en un nombre considérable de ramilles (dont le cours ultérieur nous est inconnu) qui contribuent à constituer le plexus très serré qui entoure les éléments du sommet de la corne postérieure et de la substance de Rolando. Les cellules étoilées se distinguent des précédentes par le grand nombre de branches que fournit le corps cellulaire et par la disposition notablement variqueuse et embrouillée de celles-ci. Le cylindre-axe se décompose en un si grand nombre de branches flexueuses qu'il devient extrêmement difficile de reconnaître toute l'extension de l'arborisation ainsi que ses véritables connexions. Un certain nombre de cellules étoilées possède un corps verticalement allongé et le plexus formé par les rameaux des cylindres-axes devient en grande partie longitudinal (fig. 7) (1).

Les cellules qui se trouvent au sommet de la corne postérieure sont étoilées avec des expansions divergentes en toutes les directions, et leur taille est beaucoup plus grande que celle des corpuscules de la substance de Rolando. Le cylindre-axe se dirige habituellement vers l'avant et dans son chemin émet des ramilles qui vont augmenter le plexus entourant les cellules de la corne postérieure. Il nous a paru, parfois, que le cylindre-axe, après ses ramifications, se dirigeait soit vers le cordon latéral, soit jusqu'à la commissure antérieure; malheureusement, la grande extension du camp d'observation empêche, d'ordinaire,

(1) Après avoir étudié des centaines de coupes bien réussies de la moëlle des oiseaux et des mammifères de quelques jours, nous pensons à présent que ces éléments possèdent un axon très fin continué avec un tube de la substance blanche. C'est pourquoi les branches que dans la cellule reproduite (fig. 7) paraissent terminales seraient peut-être des projections collatérales. — *Note de l'édition actuelle.*

re sur la moelle des mammifères la persecution complète du cours des fibres nerveuses. En revanche, nous avons observé très nettement sur les moelles d'embryon d'oiseau (du 9^e au 11^e jour de l'incubation) quelques unes de ces cylindres-axes, se continuer après un cours recurrent avec une fibre longitudinale du cordon latéral correspondant.

Névrogliè.

Dans la névrogliè il faut distinguer deux formations: l'épithélium épendymal ou *cellules radiales*; et les *corpuscules arachniformes* ou cellules névrogliques.

Cellules épithéliales. — Golgi (1) a été le premier auteur qui au moyen de sa méthode a démontré d'une manière évidente la disposition des cellules de l'épendyme. Cet auteur les décrit comme des éléments très allongés, épais dans leur partie interne qui renferme le noyau, et très fines dans leur portion périphérique: cette dernière (fibre radiale), après avoir traversé toute l'épaisseur de la moelle, vient se terminer au dessous de la pie-mère.

Après Golgi, Magini (2) a mentionné dans le cerveau embryonnaire des mammifères des *fibres radiales* semblables. Pour nous, bien avant de les avoir observées dans la moelle, nous les avons notées dans le lobe optique de la grenouille et le cerveau de l'embryon du poulet (3). Tout récemment Falzacapa (4) a décrit une disposition analogue sur la moelle et le cerveau des embryons de poulet, employant comme Magini la méthode de Golgi.

A vrai dire, les méthodes courantes (dissociation, coupes colorées au carmin, etc.) prouvent déjà l'existence de longues expansions dans les corpuscules épithéliaux; quelques unes de ces longues cellules ont été bien décrites par des auteurs qui n'ont pas employé la méthode de coloration noire, par Wignal, notamment (5); mais seule la méthode de Golgi rend évidente la disposition rayonnante et l'extrême longueur des cellules épithéliales sur tous les centres nerveux embryonnaires.

(1) Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso. Milano, 1895.

(2) Nouvelles recherches histologiques sur le cerveau du fœtus. *Arch. ital. de Biologie*, Fasc. 1. Tom. X, 1888.

(3) Manual de Histología normal y técnica micrográfica, cuad. 7^e, pag. 615, 1888.

(4) Genesi della cellula specifica nervosa e intima struttura del sistema centrale nervoso degli uccelli. *Boll. della Società di Naturalisti in Napoli*, Ser. I, Vol. II, 1888.

(5) Développement des éléments de la moelle épinière chez les mammifères. *Arch. de Physiol. nor. et path.* 1884.

Nos observations sur la moelle embryonnaire du poulet confirment pleinement les descriptions de Golgi et Magini. Cependant qu'il nous soit permis d'y ajouter quelques détails.

Faisant abstraction de la question évolutive, et examinant les cellules de l'épendyme déjà formées, celles par exemple, d'une moelle du 9^e jour de l'incubation (fig. 8), nous remarquons de suite que toutes ne

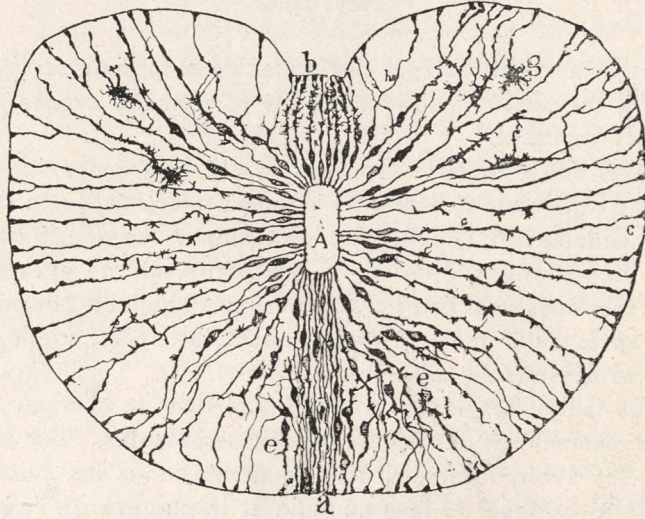


Fig. 8. — Coupe de la moelle dorsale d'un embryon de poulet au 9^e jour de l'incubation. Coloration par la méthode de Golgi. A, canal central; B, cordon antérieur; C, cordon latéral; D, cordon postérieur; a, sillon postérieure et point de terminaison des cellules épithéliales postérieures moyennes; b, groupe épithélial antérieur; c, cellule latérale; d, cellules épithéliales courtes et un peu déplacées; g, cellules épithéliales semblables déjà aux éléments neurogliales; r, cellule avec deux noyaux.

sont égales ni en forme, ni en longueur. Chaque région de la coupe transversale de la moelle, on peut le dire, possède des cellules spéciales. Au niveau de la commissure postérieure (a) elles sont droites, fines, se présentant réunies en un faisceau de fibres parallèles lesquelles, se détachant du conduit central, viennent se terminer en gros mamelons dans le fond à peine indiqué du sillon postérieur, c'est-à-dire au dessous de la pie-mère. Au niveau de la commissure antérieure, les cellules épithéliales se présentent de la manière reproduite dans la figure 8 (b). Les centrales sont droites, mais celles qui occupent une position latérale se disposent en un arc d'autant plus prononcé, qu'il est plus périphérique. Notons une particularité: chacune de ces cellules pendant son cours par la zone plus profonde ou purement épithéliale

de la commissure, présente un contour lisse; mais sur la zone plus antérieure où elles sont croisées par les fibres nerveuses de la commissure elles changent d'aspect, devenant granuleuses et poussant de petites et variqueuses ramilles qui soutiennent les fibres à peu près comme les isolateurs d'une poteau télégraphique en soutiennent les fils (fig. 8, *b*). Les cellules épithéliales des autres rayons médullaires sont très allongées et de direction divergente (fig. 8, *c*). Le bout interne relativement gros limite la surface du conduit central et se prolonge parfois dans l'intérieur de celui-ci sous la forme d'un délicat et long cil; la partie externe, après avoir présenté de nombreux épaississements et de petites branches épineuses dans son cours, se termine par un renflement cône au dessous de la *pia-mater*. Quelquefois l'extrémité périphérique se montre dichotomisée, ou plus ou moins ramifiée (fig. 8, *j*). Dans les varicosités mentionnées, qui atteignent parfois des dimensions considérables, ainsi que dans le renflement périphérique, nous n'avons pas réussi à constater l'existence de noyaux; aussi ne saurions-nous admettre l'avis de Falzacapa qui incline à interpréter ces nodosités comme des phénomènes de gemmation cellulaire. A notre avis, il nous semble plus vraisemblable de supposer que ces renflements, de même que ceux qui possèdent les fibres et les cellules nerveuses embryonnaires, représentent des réserves protoplasmiques destinées à s'étirer et à disparaître pendant la croissance de la cellule. Nous ne nions pour cela la prolifération des corpuscules épithéliaux, car nous avons aperçu bien de fois des fibres radiales avec deux noyaux; mais ces derniers ne se trouvaient pas dans les renflements, ils étaient dans le segment interne de la cellule tout près de l'épendyme.

A partir du 8^e jour de l'incubation, on observe toujours parmi les éléments de l'épendyme certains d'entre eux qui sont plus courts et qui n'atteignent pas la cavité centrale (fig. 8, *d, r*). Ils proviennent de la dislocation et peut-être aussi de la prolifération des premiers éléments épithéliaux et représentent, comme nous les verrons bientôt, les formes primordiales des cellules araignées.

D'une manière générale on peut affirmer que plus un embryon est avancé en âge, plus courtes et plus ramifiées se présentent les fibres épendymales latérales et celles qui traversent les cordons antérieur et postérieur. En revanche, les éléments des commissures nous ont paru assez stables et nous croyons que la disposition qu'ils offrent dans la figure 8 (laquelle nous avons constaté aussi sur les moelles de mammifères nouveau-nés et de quelques jours) se conserve avec de légères variantes en la moelle de l'animal adulte.

Cellules de névroglie ou en araignée. — Ces éléments ne sont re-

connaissables dans la moelle de l'embryon de poulet qu'au 9^e ou 10^e jour de l'incubation. La région où ils apparaissent en premier lieu est celle de la corne antérieure; bientôt on les trouve dans la substance blanche des cordons, et ils se montrent, en dernier lieu, sur les cornes postérieures. Nous ne saurions affirmer si cet ordre est constant; en tout cas c'est celui que présentent nos préparations.

D'où proviennent ces cellules en araignée? La réponse à cette question nous paraît très simple: les cellules en araignée ne nous semblent autre chose que les éléments de l'épendyme disloqués et profondément transformés. Ce qui le prouve d'une manière indubitable c'est l'existence dans les préparations de la moelle embryonnaire du poulet du 7^e, 8^e, 9^e, 10^e et jusqu'au 14^e jour de l'incubation, de toutes les phases intermédiaires entre les éléments filamenteux et irradiés de l'épendyme et les corpuscules étoilés ou en forme d'araignée. Ces gradations se rapportent non seulement à la forme, mais à la position. Plus la moelle se trouve avancée dans son développement, moins longs, centraux et convergents se montrent les corpuscules névrogliaux. Même sur la moelle adulte des mammifères, on trouve (dans la substance blanche surtout) des cellules névrogliales convergentes dans lesquelles on distingue souvent un filament central noir d'un contour net qu'on peut suivre bien avant dans la substance grise (*prolongement épendymal*) et une ou plusieurs expansions irradiées à la périphérie (*prolongements radiales*). Parfois, subsiste une seule de ces prolongements primitifs, ce qui donne aux éléments névrogliaux un aspect de cellule nerveuse. D'ailleurs, les corpuscules névrogliaux orientés ne sont pas rares dans le cerveau et le cervelet: les cellules radiales de la couche moléculaire de ce dernier en sont un bon exemple,

Comme on le voit, nous partageons, à l'égard de l'origine de la névroglie, l'opinion de Golgi (1), Ranvier (2), Renaut (3) et Wignal (4). L'avis de Eichhorst (5) qui supposait un origine leucocytaire des cellules névrogliales ne nous semble pas soutenable. Cependant, nous ne pouvons adopter la manière de voir de Ranvier, Renaut et Wignal en ce qui concerne la disposition des cellules en araignée. Ces auteurs les considèrent comme des éléments anastomosés dans les

(1) Loc. cit., p. 180.

(2) De la névroglie. *Arch. de Phys. nor. et pathol.* 1883.

(3) *Arch. de Phys. nor et pathol.*, 2^e série. Vol. IX, 1883.

(4) Développement des éléments de la moelle épinière des mammifères. *Arch. de Phys. nor. et pathol.*, 1884.

(5) Über die Entwicklung des menschlichen Rückenmarks und seiner Formelemente. *Virchow's Arch.* Bd. LXIX, 1875.

mailles desquels seraient contenus les corpuscules nerveux; opinion que démentent les résultats obtenus dans les préparations faites par la méthode de Golgi. Cette méthode et même celle de la dissociation à l'aide des réatifs isolants, montrent toujours les éléments névrogliaux parfaitement indépendants. On peut en dire de même des fibres de Müller de la rétine (1) des fibres radiales du lobe optique (2) et des cellules de soutien de la muqueuse olfactive (3).

Novembre, 1889.

(1) Voyez: Sur la morphologie et les connexions des éléments de la rétine des oiseaux. *Anatom. Anz.* Num. 4, 1889.

(2) Estructura del lóbulo óptico de las axes y origen de los nervios ópticos. *Rev. trim. de Histología.* Num. 3 et 4, 1889.

(3) Nuevas aplicaciones del método de Golgi. Octobre, 1889.

NOS ANCIENNES RECHERCHES SUR LA NEUROGENESE

V

SECTION II

NOTES SUR L'EVOLUTION ONTOGENIQUE DU CERVELET

SUR LES FIBRES NERVEUSES DE LA COUCHE GRANULEUSE DU CERVELET ET SUR L'ÉVOLUTION DES ÉLÉMENTS CÉRÉBELLEUX ⁽¹⁾

(Avec pl. I.)

Les fibres nerveuses que la méthode de Golgi permet de reconnaître dans la couche des grains du cervelet des mammifères, sont de deux sortes: 1^o, les unes arrivent de la substance blanche et se terminent librement dans la grise; 2^o, les autres partent des cellules cérébelleuses pour arriver jusqu'à la substance blanche. A la première de ces espèces appartiennent les types de fibres ci-après: 1^o, celles qui se terminent par des arborisations dans toute l'épaisseur de la couche granuleuse et dans le tiers inférieur de la moléculaire; 2^o, celles qui finissent par des nids de fibrilles autour des cellules de Purkinje; 3^o, celles qui cessent dans la couche moléculaire par de larges arborisations divergentes. Toutes ces fibres possèdent un revêtement de myéline à l'exception des arborisations terminales.

1^{er} Type ou fibres mousseuses. — En traitant, dans un de nos travaux antérieurs, de la structure du cervelet des oiseaux (2), nous avons démontré que la plus grande partie des fibres grosses provenant de la substance blanche et se ramifiant dans la zone granuleuse, offraient une intéressante particularité. D'intervalle en intervalle en manière d'efflo-

(1) Publié dans *Internationalen Monatsschrift f. Anat. u. Pysiol.* Bd. VII, Heft 1, 1890.

(2) Estructura del cerebello de las aves. *Rev. trim. de Histología.* Mayo, 1888.

rescences, elles émettent de courtes arborisations très variqueuses se terminant librement. Nous avons dit qu'au niveau de ces dernières, la fibre apparaissait grossie et que souvent les dites arborisations constituaient la disposition terminale des tubes qui les présentent. (Voyez Pl. I. Fig. 1, *e*, *e'*). De nouveaux travaux entrepris sur le cervelet des mammifères, nous ont confirmé l'existence de ce fait et nous permettent d'ajouter aujourd'hui quelques détails.

D'abord, nous avons reconnu que la dite disposition se rencontre tout particulièrement dans le cervelet des jeunes mammifères. Les branches (que nous appellons mousseuses à cause de leur ressemblance avec la mousse qui tapisse les arbres) sont ici beaucoup plus fines et plus longues; leur disposition en rosette est plus accentuée, et l'on peut facilement voir que de semblables efflorescences ne se trouvent pas seulement dans le cours des tubes, mais dans la plus grande partie des dichotomies de ces derniers et d'une manière constante à leur terminaison.

L'aire de distribution et de ramification de chaque tube est très étendue, tellement que parfois on compte jusqu'à 20 et 30 ramifications secondaires, qui remplissent de leurs tours une moitié de lamelle cérébelleuse (fig. 1, *d*). Les branches les plus courtes finissent en arborisations efflorescentes situées dans toute l'épaisseur de la couche granuleuse, mais très spécialement dans la zone des cellules de Purkinje.

Chez les mammifères adultes, la méthode de Golgi ne permet pas de reconnaître si ces arborisations remontent jusqu'à la couche moléculaire. Jamais il ne nous a été donné de pouvoir démontrer malgré nos patientes études et le grand nombre de nos préparations, ni anastomose entre les ramifications des dits filaments, ni liaison d'aucune sorte avec les cellules du cervelet. Nous ignorons, par conséquent, la nature véritable de ces fibres nerveuses (1).

Si jugeant par analogie, il était permis de prêter à ces fibres un caractère physiologique, nous dirions que ce sont des terminaisons sensitives des cellules peut-être périphériques ou ganglionnaires. Pour apprécier la valeur de cette hypothèse, il est bon de rappeler que d'après nos observations avec la méthode de Golgi, les nerfs sensitifs et sensoriels se terminent par des arborisations libres centrales, de même que les nerfs moteurs qui finissent, comme on le sait bien, par

(1) Nos recherches ultérieures ont démontré que les fibres mousseuses se terminent librement dans les glomerules cérébelleux c'est-à-dire entre les digitations terminales des expansions protoplasmiques des grains. Cette connexion a été confirmée par Held et par d'autres savants. Voir: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Tome II, 1911. Voir aussi: *Croonian Lecture*. London, 1894. — (Note de l'édition actuelle.)

des arborisations libres, mais périphériques. Ainsi, par exemple, nous croyons avoir démontré que le nerf optique chez les oiseaux (1) se termine non pas *dans les cellules* du lobe optique, mais par des arborisations très étendues et fort compliquées situées *entre les cellules* des couches superficielles de cet organe. D'un autre côté les racines sensibles de la moelle que nous avons réussi à suivre chez les embryons du poulet (2) sur une étendue considérable, après avoir subi une bifurcation (en un rameau ascendant et un autre descendant qui marchent verticalement par le cordon postérieur), s'épuisent en un nombre considérable de branches collatérales terminées par une arborisation libre placée entre les cellules de la corne postérieure. S'il y existe de terminaisons par des cellules comme certains auteurs l'ont indiqué, la méthode de Golgi et à plus forte raison les autres méthodes analytiques, ne permettent point de le reconnaître. On peut en dire de même des nerfs olfactifs des mammifères. Ces nerfs se terminent dans les glomérules du bulbe olfactif, non pas par des réseaux ni par des cellules, mais par des ramifications variqueuses extrêmement flexueuses et se terminant librement. Ces rameaux terminaux se mettent en contact intime avec les riches arborisations protoplasmiques, notablement variqueuses, que fournissent les éléments nerveux des couches cellulaires placées en dessous (ceux pyramidaux à grand taille, et ceux logés dans la partie inférieure de la zone moléculaire). Je crois très probable que si nous arrivions quelque jour à reconnaître les autres terminaisons sensorielles, nous les verrons se comporter de même. Dans ces faits il n'y a rien d'étonnant. Il est tout naturel de supposer que tous les cylindres-axes de provenance périphérique ont de véritables terminaisons centrales. C'est un fait très bien établi pour ceux émanés des corpuscules rétiens, et pour ceux qui partent des ganglions rachidiens. Dernièrement, nous avons réussi à voir aussi, avec la méthode de Golgi légèrement modifiée (3), ces origines cellulaires pour les fibrilles nerveuses de l'épithélium olfactif des mammifères (rat, cobaye, lapin). Cette particularité avait été déjà soupçonnée par M. Schultze, mais aucun observateur a fourni, que nous sachions, la preuve rigoureuse.

Mais laissant de côté ces considérations que nous pensons développer dans un autre travail, revenons aux fibrilles du cervelet.

(1) Estructura del lóbulo óptico de las aves y origen de los nervios ópticos. *Revista trim. de Histología nor. y pat.* Marzo, 1889.

(2) Contribución al estudio de la médula espinal. *Rev. trim. de Hist. etc.* Marzo, 1889.

(3) Nous préparons actuellement un travail où il sera question de l'origine et de la terminaison du nerf olfactif.

2^e Type. *Fibres se terminant en nids pericellulaires.* — On se rappellera que dans nos travaux antérieurs (1) nous avons démontré l'existence de tout un système de filaments disposés en plexus serré et entourant la partie latérale et inférieure des cellules de Purkinje (*pincesaux descendants*). Ajoutons que des recherches ultérieures sur le cervelet des mammifères nouveau-nés ou âgés de peu de jours nous ont montré une disposition à peu près semblable mais dans certaines fibres d'origine différente (voyez planche I, fig. 1, *a* et *b*).

De la substance blanche viennent à la couche des grains des fibres épaisses ramifiées, mais avec moins de fréquence que celles antérieurement décrites, et sans les efflorescences de ces dernières. En leur trajet ascendant, alternant en directions diverses, elles atteignent la zone moléculaire, arrivent à la partie latérale et supérieure des cellules de Purkinje où elles se terminent par une touffe de fibres qui entourent le corps cellulaire, constituant, par le nombre de leurs ramifications fines et variqueuses, une trame inextricable (fig. 1, *a*, *b*, *c*). La ressemblance qu'offrent ces touffes avec un nid d'oiseau nous a suggéré la dénomination de *nids cérébelleux*. Un nid se forme quelquefois par les arborisations d'une seule fibre terminale, mais il arrive le plus souvent que deux ou un plus grand nombre de fibres, provenant de points très distants de la substance blanche, sont associées pour concourir à sa formation. Si, comme nous le supposons, une pareille disposition se rencontre aussi dans le cervelet de l'adulte (nos imprégnations seulement ont réussi dans le cervelet du chien, du chat et du lapin nouveau-nés ou âgés de peu de jours, quelquefois seulement dans les embryons de poulet) il se trouverait deux nids ou touffes fibrillaires autour des cellules de Purkinje: l'un est constitué au-dessous d'elles par les *pincesaux* descendants; l'autre est formé au-dessus par les fibres spéciales que nous venons de décrire (2).

3^e Type. *Fibres terminées dans la couche moléculaire par des ramifications étoilées.* — Parmi les fibres que croisent la substance granuleuse il s'en trouve quelques unes qui, après un trajet tortueux au-dessus des cellules de Purkinje, se terminent par des arborisations divergentes et de grande étendue dans le sein de la couche moléculaire. Nous avons déjà décrit ces arborisations dans des travaux antérieurs (3); nous

(1) Voir la mémoire inséré dans ce journal: «Sur l'origine et la direction des prolongations nerveuses de la couche moléculaire du cervelet». 1889. Bd. VI. Heft 4 u. 3.

(2) Des recherches ultérieures démontrèrent que les nids constitués par les conducteurs dont est ici question ne sont autre chose que les phases embryonnaires des fibres de la 3^e catégorie ou *fibres grimpantes*. — (Note de l'édition actuelle.)

(3) *Intern. Monatsschr.* Bd. VI. H. 4 u. 5 et *Rev. trim. de Histol.* Num. 2.

ajouterons maintenant quelques détails. Dans le cervelet des mammifères, l'arborisation terminale de ces fibres ne se montre pas aussi étoilée que chez le oiseaux. Ordinairement, la fibre, après un court trajet ascendant à travers la zone moléculaire, fournit des rameaux arqués, divergents et descendants qui se divisent en différents branches secondaires dont la majeure partie se joignent aux branches principales, les suivant dans leur trajet et se ramifiant avec elles. La marche presque parallèle de ce grand nombre de branches produit l'impression de l'existence de deux ou plusieurs arborisations analogues superposées.

Les doutes que nous ressentions dans une autre occasion au sujet de ces ramifications doubles se sont dissipés; nous avons réussi à voir que toutes les branches de l'arborisation étoilée procèdent de la même tige ou de quelqu'un des principaux rameaux.

D'autre part, nous tenons pour moins probable l'hypothèse que nous avons émise dans un travail antérieur au sujet de l'identification de ces fibres ou tiges d'arborisation avec celles que la méthode d'Exner ou celle de Weigert révèlent dans la partie inférieure de la zone moléculaire, c'est-à-dire, avec ces tubes médullaires à direction longitudinale ou parallèle aux lamelles cérébelleuses, paraissant provenir de la substance blanche. Nous basions cette opinion sur l'analogie de trajet des deux espèces de fibres dans l'épaisseur de la zone moléculaire, et sur ce que la méthode de Golgi ne permet pas de suivre depuis la substance blanche à l'intérieur de la moléculaire d'autres fibres que celles qui se terminent par une arborisation divergente. Mais, ayant obtenu dernièrement quelques préparations très complètes, nous avons constaté que le nombre des arborisations divergentes dont la tige marche suivant une direction longitudinale aux circonvolutions est très restreint; car la majeure partie, après avoir décrit un arc à direction variable entre les cellules de Purkinje, monte verticalement dans la zone moléculaire (fig. 5, a).

La tige des arborisations divergentes peut être suivie jusqu'à la substance blanche. Pendant son cours tortueux à travers la zone granuleuse, elle n'offre ni épaississements ni efflorescences mousseuses. En outre, nous avons cru remarquer que l'arborisation terminale dans la zone moléculaire est aplatie et que cet aplatissement a la même direction que celle de l'arborisation protoplasmique des cellules de Purkinje (1).

(1) Des observations postérieures faites par la méthode de Golgi et par les procédés neurofibrillaires nous ont permis de démontrer que les arborisations des fibres du 3^e type s'appliquent intimement chez l'adulte aux tiges et branches des cellules de Purkinje, devenant ce que nous avons désigné *arborisations grimpantes*. Voir: *Histologie du système nerveux*, & T. II, 1911. — (Note de l'édition actuelle.)

Les fibres nerveuses de provenance cellulaire qui croisent la couche granuleuse sont: 1°, les cylindres-axes ramifiés des grandes cellules étoilées; 2°, ceux des cellules de Purkinje; 3°, ceux ascendants des grains.

1^{er} Type. *Cylindres-axes des grandes cellules étoilées de la couche granuleuse.* — Nous avons vu dans les oiseaux que les innombrables ramifications de ces fibres se terminent par des arborisations courtes, variqueuses, souvent en forme d'arcs, granuleux (fig. 2, g). Nous avons trouvé une disposition identique dans le cervelet du chat, du chien, du lapin, du rat, etc.

A notre avis, toutes les ramifications de ces axons se terminent librement entre les grains, à la superficie desquels elles appliquent leurs arborisations variqueuses. Jamais il n'apparaît ni une prolongation continuée avec des fibres de la substance blanche, ni une anastomose avec quelqu'une des expansions nerveuses de provenances diverses qui croisent la couche granuleuse. La forme de la ramification totale de tous ces cylindres-axes est arrondie ou cuboïde, embrassant par les tours et détours de leurs innombrables ramifications toute l'épaisseur de la zone des grains. Lorsque dans une préparation apparaît complètement imprégné un de ces cylindres-axes, il est presque impossible de suivre la totalité de l'arborisation, tant sont abondantes, flexueuses et entortillées ses ramifications; c'est seulement dans les imprégnations incomplètes des animaux adultes, et principalement dans celles des jeunes mammifères où les fibres sont plus fortes et moins nombreuses, qu'on peut étudier la marche et les divisions de l'axon (fig. 2, g, h).

Il n'est pas besoin d'ajouter que l'individualité du cylindre-axe se perd complètement à force de se ramifier, circonstance déjà signalée par Golgi. Quelquefois, on peut suivre jusqu'à la limite de la substance blanche une fibre ou branche axonique un peu plus grosse que les autres; mais, à partir de là, elle se replie le long de la zone granuleuse, et s'épuise par une infinité de ramifications.

2^e Type. *Cylindres-axes des cellules de Purkinje.* — Nous n'avons rien à ajouter à la description de Golgi et à celle que nous-même avons donnée par rapport au cervelet des oiseaux. Il nous suffira seulement d'indiquer que quelques unes des branches collatérales de ces expansions nerveuses parviennent jusqu'à la couche moléculaire, dans l'épaisseur de laquelle elles font un coude pour devenir très souvent longitudinales. Nous n'avons pu préciser le point de terminaison de ces fibrilles, dont la marche ascendante avait d'ailleurs été démontrée par Golgi (fig. 2, c).

Nous ne dirons rien des cylindres-axes des grains, lesquels ont été complètement décrits dans nos publications antérieures.

Fibres de myéline. — Comme on le sait bien, la substance grise du cervelet présente un grand nombre de fibres de myéline reconnaissables par les méthodes d'Exner, de Freud, de Weigert, etc. Ces fibres constituent un *plexus* très dense entre les grains, *plexus* qui semble se continuer avec les tubes rayonnants de la substance blanche. Un petit nombre d'entre elles, passant entre les cellules de Purkinje, parvient à la zone moléculaire (quart inférieur) où elles finissent, après s'être disposées longitudinalement, c'est-à-dire, dans le même sens que nos *fibrilles longitudinales*. Cette disposition a été très bien décrite et dessinée par Henle (1). Il-y-a aussi des fibres orientées autrement; mais elles sont en petit nombre, de même que celles qui montent jusqu'à la proximité de la surface cérébelleuse.

Mais, quelle que soit la méthode employée, le nombre infini des fibres qui se croisent au niveau de la couche des grains, et au-dessus des éléments de Purkinje, rend très difficile l'observation du trajet de chacune d'elles, et la détermination de leur point de départ. Heureusement, la méthode de Golgi éclaire en grande partie les obscurités de celle de Weigert.

Quelles sont entre les diverses fibres qui traversent la couche granuleuse dans les préparations imprégnées au chromate d'argent, celles qui sont revêtues de myéline?

En premier lieu, il n'est pas douteux que les prolongements nerveux des cellules de Purkinje en possèdent ainsi que l'ont reconnu Boll, Denissenko, etc., devinant plutôt que démontrant une telle particularité. Nous disons devinant, parce que malgré l'opinion de Denissenko (2) qui dit avoir suivi ces expansions nerveuses jusqu'à la substance blanche (chat, rat), il nous semble presque impossible de faire une telle détermination sur les coupes obtenues dans le cervelet adulte des mammifères après l'imprégnation osmique. C'est seulement depuis que nous avons étudié le cervelet des petits oiseaux (verdier, moineau, etc.) à l'aide de l'acide osmique ou de la méthode de Pal, que nous sommes en mesure de distinguer au milieu de cette confusion de tubes qui croisent la substance granuleuse quelles sont les fibres appartenant réellement aux cellules de Purkinje. Chez ces animaux, le trajet de ces derniers prolongements nerveux est à peu près direct à la sub-

(1) *Handbuch der Nervenlehre des Menschen*, 1879. p. 261.

(2) Zur Frage über den Bau der Kleinhirnrinde bei den verschiedenen Klassen von Wirbeltieren. *Arch. f. mikr. Anat.* XIV. Bd. II. Heft. p. 237.

stance blanche, et l'épaisseur de l'enveloppe de myéline est notablement supérieure à celle des autres fibres. En outre, il nous paraît que l'acide osmique colore avec un peu plus d'intensité la myéline des expansions nerveuses mentionnées, ce qui facilite particulièrement l'observation.

L'enveloppe de myéline n'aborde pas le corps de la cellule comme le suppose Denissenko, mais seulement le sommet d'un pinceau descendant, c'est-à-dire qu'il y a une certaine distance entre la terminaison de la myéline et l'origine du cylindre-axe, circonstance déjà indiquée par Koschewnikoff (1): puis le *cylindre-axe* nu traverse l'axe du pinceau (devenant presque invisible à cause des fibrilles qui l'entourent) et arrive au pôle inférieur de la cellule.

Une semblable disposition peut se démontrer sur le cervelet du chat ou du chien du 10^e au 30^e jour de leur naissance. Déjà, à cette époque les fibres de myéline sont assez avancées, mais l'épaisseur et la direction de celles des éléments de Purkinje permettent de les distinguer facilement des autres fibres à myéline. Dans ces animaux, on reconnaît également que la myéline cesse au-dessous d'un petit amas de matière granuleuse placée en bas du corps cellulaire; matière qui représente, sur les préparations de Weigert ou d'Exner, le pinceau descendant rudimentaire des mammifères jeunes que l'on observe sur les préparations de Golgi (voyez fig. 4, 1).

Signalons en passant quelques particularités des fibres médullaires des cellules de Purkinje. Toutes ou presque toutes présentent des étranglements (fig. 4, g); quelques unes en possèdent deux bien caractéristiques, au niveau desquels la myéline fait défaut, mais non le cylindre-axe qui peut s'observer avec un bon objectif (1,30 apochr. Zeiss) sous la forme d'un pont blanchâtre et effilé. Au point où cesse en dessus l'étui médullaire, c'est-à-dire à 0,04 ou 0,05 mm. du corps cellulaire correspondant, la fibre s'amincit (fig. 4, c), pénètre dans la matière granuleuse du pinceau à l'état de cylindre nu, et cesse d'être visible sur les préparations de Weigert ou celles de Exner. C'est précisément cet endroit de la fibre dépourvu de myéline qui se colore le mieux par la méthode de Golgi; car, en général, cette méthode n'imprègne que très rarement les portions médullaires des prolongements nerveux.

Malgré l'opinion de Hadlich (2) qui décrit des dichotomies dans ces fibres médullaires, nous n'avons pu découvrir par le procédé de

(1) Axencylinderfortsatz der Nervenzellen im Kleinhirn des Kalbes. *Arch. f. mikroskopische Anatomie*. Bd. V. 1869.

(2) *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. XLVI.

Weigert ou par celui de l'acide osmique aucune ramification collatérale; ce qui, à notre jugement, provient de ce que les fines ramifications démontrables par la méthode de Golgi manquent de myéline, ou bien de ce que peut-être elles prennent naissance au niveau d'un étranglement. Cette dernière hypothèse, qui pourrait expliquer, par le défaut de continuité de la myéline au niveau des étranglements, l'impossibilité de poursuivre les rameaux collatéraux, s'accorde avec le fait de ce que, dans le cervelet des mammifères jeunes (chien, chat, etc.), nous avons trouvé une certaine coïncidence entre le nombre et l'origine des rameaux collatéraux révélés par les préparations de Golgi et le nombre et la position des étranglements qui s'obtiennent par les préparations faites d'après la méthode de Weigert.

Les autres fibres médullaires sont ordinairement plus ténues et ne présentent pas une orientation bien déterminée. On ne saurait affirmer à quelles fibrilles révélés par le procédé de Golgi elles correspondent; car il est impossible de les suivre à cause de leurs sinuosités et des fréquentes interruptions de la myéline. Quelquefois, néanmoins, on arrive à observer la continuation de quelques unes de ces fibres avec les cylindres-axes des gros éléments étoilés placés sur le même plan que ceux de Purkinje (fig. 4, *b*). Pour le restant des fibres à myéline de la couche des grains, il nous semble vraisemblable qu'elles correspondent, du moins en grande partie, aux fibres mousseuses colorables par le procédé de Golgi; car elles offrent le même trajet tortueux et la même disposition irradiée à partir de la substance blanche que présentent ces dernières.

Beaucoup de fibres nerveuses du cervelet manquent de revêtement de myéline. Tels sont les cylindres-axes des cellules étoilées de la couche moléculaire, les cylindres-axes des grains avec leurs branches terminales parallèles, et vraisemblablement aussi, toutes les branches collatérales des expansions nerveuses des grandes cellules étoilées ou de Golgi de la zone des grains.

Évolution des éléments du cervelet.

Comme quelques unes de nos investigations ont eu lieu sur des mammifères nouveau-nés, nous avons eu occasion souvent d'observer certaines particularités d'évolution dont nous allons brièvement donner connaissance.

Lorsqu'on soumet une mince coupe du cervelet du chat, du chien, etcétera, nouveau-nés à la coloration par le carmin ou par l'hématoxyline,

on s'aperçoit que la couche moléculaire se divise en trois zones bien distinctes: 1° (de dehors en dedans), zone des grains superficiels; 2°, zone moléculaire proprement dit; 3°, zone des cellules de Purkinje.

1° *Zone granuleuse superficielle.* — Les grains superficiels du cervelet embryonnaire ont été vus et décrits par quelques auteurs, notamment par M. Schultze, Obersteiner (1), Schwalbe (2) et Vignal (3).

Ces grains (*cellules migratrices* de Vignal) sont des corpuscules polyédriques, petits, intimement liés les uns aux autres par une espèce de ciment demi-liquide analogue à celui des épithéliums. Leur noyau, relativement volumineux, occupe presque entièrement le corps cellulaire. On ne les voit jamais en cours de division kariokinétique.

Le protoplasma de ces cellules ne se colore pas par le procédé de Golgi, au moins d'une manière correcte, se comportant à ce point de vue comme des éléments épithéliaux ordinaires. Nous les avons trouvées, par exception, colorées sur le cervelet du poulet (au 15^e jour de l'incubation); elles apparaissent alors un peu allongées et pourvues souvent de deux appendices, l'un ascendant, l'autre descendant; mais il faut remarquer que l'imprégnation était troublée et inégale.

Entre les grains polyédriques de cette zone, on découvre la présence d'autres cellules plus réfringentes, de forme étoilée, placées de distance en distance et possédant toutes les apparences de cellules névrogliales, car elles émettent aussi des expansions divergentes. Nous n'avons pu réussir à les colorer au moyen du chromate d'argent; aussi leur forme véritable et leurs connexions nous restent inconnues.

La couche des grains superficiels est croisée par une multitude des fibres ascendantes que se terminent superficiellement sur la pie-mère par un élargissement conique (fig. 3, *g, h*). Ces fibres ne sont autre chose que les expansions terminales des éléments névrogliaux allongés qui se trouvent au niveau du corps des cellules de Purkinje ou dans un plan plus inférieur. Du reste, ces fibres correspondent très exactement aux *fibres radiales* de Bergmann (4) et de Obersteiner (5). La méthode de Golgi, qui permit à cet histologiste de trouver le corps cellulaire qui les fournit, les colore parfaitement dans le poulet, depuis

(1) Der feinere Bau der Kleinhirnrinde bei Menschen und Tieren. *Biologisches Centralbl.* III. Bd. Num. 5, 1880.

(2) Lehrbuch der Neurologie, 1881.

(3) Recherches sur le développement des éléments des couches corticales du cerveau et du cervelet. *Arch. de Phys. norm. et pathol.*, 1888.

(4) *Zeitschr. f. rat. Med.* VIII. Bd.

(5) *Allg. Zeitschr. f. Psychiatr.* XXVII. Bd.

le 11^e jour de l'incubation. Jamais ces fibres n'offrent le noyau décrit par Henle (1) à leur passage par la zone moléculaire.

La zone des grains superficiels a, comme on le sait bien, un caractère transitoire. A mesure que l'animal avance en âge elle diminue en épaisseur jusqu'à disparaître entièrement. Chez les embryons de poulet du 11^e au 14^e jour de l'incubation, cette zone est très épaisse (de 0,08 à 0,09 mm. sur l'embryon du 14^e jour). La couche moléculaire, proprement dite, est fort mince (de 0,026 à 0,03 mm.) et se montre sous la forme d'une zone finement granuleuse placée au-dessus des éléments de Purkinje. Chez le chien nouveau-né, l'épaisseur de la zone des grains superficiels est de 0,04 à 0,05 mm.; tandis que dans celui d'un mois elle est à peine de 0,024 à 0,028 mm. A deux mois, elle a disparu presque entièrement. Il est fort difficile de comprendre la signification des corpuscules de la zone que nous étudions. Ils ne paraissent appartenir ni aux éléments nerveux ni aux éléments névrogliaux.

Vignal (2) dit qu'il s'agit là de cellules émigrantes sorties des vaisseaux de la pie-mère et infiltrées dans la couche moléculaire; mais la présence d'un noyau globuleux, sans ces gibbosités et fragmentations qui sont le propre de la plupart des leucocytes, semble contrarier un peu une semblable hypothèse qui, d'ailleurs, si elle était vraie, constituerait un fait isolé dans la science.

L'opinion de Schwalbe (3) ne me semble pas non plus soutenable. Cet auteur suppose que les dites petites cellules que l'on voit sur la surface du cervelet des animaux jeunes ont la propriété de former les fibres radiales ou la même matière réticulaire (couche moléculaire du cervelet adulte). Cette opinion de même que celle d'Obersteiner (4), qui pense que les dits éléments sécrètent la membrane *basale* revêtant la surface du cervelet, est fondée sur la doctrine erronée qui admet que les corpuscules névrogliaux forment des substances amorphes ou réticulaires. Nous estimons que les nouvelles recherches sur les centres nerveux de Golgi, Fusari, Mondino et celles de Tartuferi, Dogiel et les nôtres sur la rétine auront démontré suffisamment que les matières d'apparence réticulaire ou granuleuse des centres nerveux (couches moléculaires *neurospangium* de la rétine) sont tout simplement des plexus nerveux constitués par l'entrecroisement d'un nombre infini de ramifications protoplasmiques et cylindraniles des corpuscules nerveux.

(1) *Handbuch der Nervenlehre des Menschen*, 1879, p. 267.

(2) *Loc. cit.*, p. 328 et suivantes.

(3) *Lehrbuch der Neurologie*, p. 689.

(4) *Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane*, etc., 1888, p. 328.

Dans notre précédent travail, sur ce sujet (1), nous n'avions émis aucune opinion sur la signification des grains superficiels. Maintenant nous pensons que ces éléments sont très probablement les petites cellules étoilées de la couche moléculaire du cervelet adulte, lesquelles conservent leur aspect épithélial embryonnaire jusqu'à ce que, prenant leur développement, les fibres longitudinales des grains inférieurs et l'arborisation protoplasmique des cellules de Purkinje, sont successivement englobées dans la couche moléculaire subjacente. Cette opinion s'accorde très bien avec le fait déjà constaté par les auteurs de ce que, à mesure que les grains superficiels disparaissent chez les animaux en croissance, la substance moléculaire s'épaissit, augmentant considérablement le nombre des éléments qu'elle renferme (les petites cellules étoilées). Chez l'embryon du poulet du 12^e au 13^e jour de l'incubation, la couche moléculaire constitue seulement un mince ruban granuleux placé au-dessus des corps des éléments de Purkinje, et elle ne contient encore aucun élément étoilé, bien qu'elle apparaisse déjà formée de ses parties fondamentales (arborisation protoplasmique des éléments de Purkinje, fibrilles longitudinales des grains, fibres radiales ou névrogliales). Du 15^e au 17^e jour, on y voit déjà quelques cellules englobées, et cet encastrement s'accroît jusqu'à la disparition complète des grains superficiels, ce qui arrive chez les oiseaux quelques mois après la naissance. On peut remarquer quelquefois sur les coupes de cervelet embryonnaire les phases de cet englobement, c'est-à-dire, des grains à moitié submergés dans la couche moléculaire et séparés par des fibrilles de plus en plus envahissantes de cette zone.

Si cette interprétation est exacte, on s'explique facilement pourquoi les grains ne sont jamais trouvés en cours de division, et pourquoi leur nombre d'abord extraordinairement grand, au lieu d'augmenter, diminue et finit même par se réduire à zéro. Il suffit, pour cela, que nous admettions qu'à mesure qu'augmente la couche moléculaire en épaisseur et en longueur, les grains, qui sont successivement enfoncés dans celle-ci, se disséminent et s'écartent, par le fait même de l'accroissement de la substance moléculaire, sur une extension considérable. Il n'est pas nécessaire, en conséquence, de supposer une destruction ultérieure des grains superficiels, ni une résorption, mais un simple changement de position suivi d'une évolution qui les transforme en véritables cellules nerveuses.

Nous sommes disposés à admettre que, même sur le cervelet adul-

(1) Sobre las fibras nerviosas de la capa granulosa del cerebelo y evolución de los elementos cerebelosos. *Rev. trim. de Histol. Mars*, 1889.

te, les cellules étoilées les plus superficielles; de la couche moléculaire, qui sont naturellement les derniers grains englobés, conservent un certain caractère embryonnaire, reconnaissable par l'aspect variqueux du cylindre-axe et par la brièveté des filaments descendants de celui-ci, lesquels n'arrivent pas à former les pinceaux terminaux des éléments de Purkinje (1).

2° *Zone moléculaire proprement dite.* — Cette zone est située entre celle des éléments de Purkinje et celle des grains superficiels. Elle apparaît avec tous les caractères de la couche moléculaire du cervelet adulte. Le procédé de coloration noire de Golgi (qui réussit déjà dans l'embryon du poulet du 12^e ou 13^e jour de l'incubation) démontre qu'elle se compose: 1°, des expansions protoplasmiques des cellules de Purkinje qui forment une arborisation courte, raide (fig. 2, *d*), se terminant en haut sur la face inférieure de la zone des grains superficiels; 2°, des fibrilles longitudinales ou ramifications terminales du cylindre-axe des grains; 3°, des fibres transversales ou prolongements nerveux des petites cellules étoilées; 4°, des arborisations protoplasmiques de ces cellules; 5°, des *fibres radiales* ou prolongements ascendants des corpuscules névrogliques. La mélange et l'entrecroisement de toutes ces parties donnent à la zone moléculaire, examinée sur les préparations ordinaires colorées au carmin, cet aspect entremêlé et indéchiffrable que les auteurs ont pris souvent pour une formation réticulaire, ou pour un ciment grenu.

Les pinceaux descendants n'apparaissent que très-tard, quand tous les éléments cérébelleux sont complètement formés et quand la couche moléculaire atteint une épaisseur plus grande que celle des grains superficiels. Par exemple, chez le chat, ils se présentent déjà, bien que rudimentaires, quinze jours après la naissance. Quant aux fibrilles longitudinales, elles apparaissent au moment même où débute la formation de la couche moléculaire. Nous les avons trouvées très bien colorées par le chromate d'argent sur les cervelets d'embryon de poulet au 12^e jour de l'incubation; elles se montraient beaucoup plus épaisses, mais avec la même direction et les mêmes propriétés que celles du cervelet adulte.

3° *Zone des éléments de Purkinje.* — Cette zone est parfaitement dégagée sur les embryons du poulet à partir du 10^e jour de l'incubation. Les cellules que la constituent se caractérisent, d'abord, par une taille notable, par une forme moins allongée que celle des adultes, et

(1) Dans la disparition des grains superficiels intervient, ainsi que nous le montrerons dans le travail suivant, l'apparition successive des grains profonds, en vertu d'un très curieux phénomène de transformation et d'emigration. — (*Note de l'édition actuelle.*)

par une arborisation protoplasmique aplatie transversalement, dont les rameaux courts, grossiers et ascendants, sont très pauvres en ramifications secondaires et tertiaires. En outre, presque tous les rameaux sont pourvus de légères épines, perpendiculairement insérées dans leur contour (fig. 2, B). Ces épines ont une couleur de café clair et sont plus grandes que celles des branches protoplasmiques terminales des corpuscules adultes. Plus jeune est l'embryon et plus courts, plus rares et plus irréguliers sont les prolongements protoplasmiques.

Le prolongement *cylindraxile* de ces cellules est plus gros et plus facilement imprégnable que dans l'adulte par le chromate d'argent. Ses rameaux collatéraux, au nombre de deux ou trois, offrent aussi une notable épaisseur, se dirigeant vers le haut, pour se terminer sur la couche moléculaire (fig. 2, e).

4° *Zone des grains*. — Nous avons réussi à les imprégner chez le poulet depuis le 12^e jour de l'incubation. Chez le chat, nous les avons vu colorés quinze jours après la naissance. A ces dates, les grains montrent déjà toutes les particularités propres aux adultes. On remarque, cependant, quelques légères différences. La forme est allongée au lieu d'être sphéroïdale, d'autant plus qu'ils se trouvent plus retardés dans leur évolution: leur allongement se fait perpendiculairement à la surface de la lamelle cérébelleuse. Le diamètre nous a paru un peu plus grand dans les grains jeunes que dans les grains adultes. Ainsi, dans le chat nouveau-né, les mensurations ont donné en moyenne de 0,008 à 0,009 millimètres; dans celui d'un mois de 6; 0,005 à 0,008 mm. A l'époque de la naissance, ils possèdent déjà toutes leurs expansions tant nerveuses que protoplasmiques; seulement la petite arborisation variqueuse terminale de chaque rameau protoplasmique est à peine indiquée, se trouvant souvent représentée par un simple épaississement terminal ou par une bifurcation à branches très courtes.

Quant aux grandes cellules étoilées de la couche des grains (figure 2, f), elles nous ont paru, chez les mammifères nouveau-nés, un peu plus grandes que chez l'adulte. L'expansion nerveuse, communément dirigée en bas, est plus grosse que d'ordinaire, et la très riche arborisation qu'elle produit est terminée par des extrémités libres variqueuses et légèrement élargies (fig. 2, h). Dans la figure 2, copiée du cerveau d'un chat de quinze jours, ne sont pas encore développées les arborisations courtes finissant en forme d'arc.

5° *Elements névrogliaux*. — Ils s'imprègnent déjà sur l'embryon du poulet au 12^e jour de l'incubation. Tant chez les embryons d'oiseau que chez les mammifères nouveau-nés où nous les avons étudiés, ces éléments se distinguent généralement par deux caractères: le volume

relativement considérable du corps cellulaire et l'aspect rude, variqueux et pour ainsi dire grossier des expansions divergentes.

Examinons, par exemple, les corpuscules dessinés dans la figure 3 d'après une préparation du cervelet du chat de quinze jours. On y observe que toutes les cellules névrogliales, révélées par le chromate d'argent, se trouvent dans la substance blanche ou dans la zone des grains. Sur la couche moléculaire, on ne les trouve point et, en ce qui concerne la couche des grains superficiels, s'il en existe, le procédé de coloration noire est impuissant à les faire ressortir.

Ceux de la zone des grains peuvent se classer en deux espèces: 1°, éléments courts, étoilés, d'expansions raides, notablement variqueuses et divergentes en tous sens (fig. 3, *d*); 2°, éléments de forme allongée situés sur toute l'épaisseur de la zone des grains, mais très particulièrement auprès et dans la même rangée que celle des cellules de Purkinje. Ces derniers corpuscules névrogliaux se caractérisent surtout par leurs longs prolongements ascendants (fig. 2, *e*, *c*). Ces expansions, qui correspondent aux fibres radiales de Bergmann, forment souvent un arc à leur origine; puis elles montent, pour ainsi dire, parallèlement, offrant un aspect variqueux; arrivées à la couche des grains superficiels, elles deviennent tortueuses pour se plier aux courbes de ces corpuscules et se terminent, enfin, sur la face inférieure de la pie-mère, par un épaissement conique à la manière des fibres de Müller de la rétine (fig. 3, *a*, *b*). La membrane amorphe, que les auteurs ont décrit sur la surface libre du cervelet, nous semble provenir tout simplement de la réunion de tous les cônes terminaux des *fibres radiales*. Ainsi est constituée, du reste, la couche limitante interne de la rétine, et de la même manière se forme la *basale* qui limite extérieurement le lobe optique des oiseaux. Les expansions descendantes des éléments névrogliaux allongés sont courtes, épaisses et variqueuses. Dans le cervelet des embryons de mammifères et d'oiseaux, elles descendent beaucoup, s'engageant au travers de la substance blanche; mais, sur les cervelets des animaux âgés d'un mois, elles peuvent être rudimentaires ou même arriver à manquer, et de fait elles n'existent pas chez l'adulte. Pour nous, il n'est pas douteux que l'expansion inférieure, de même que la supérieure ou les supérieures qui offrent de tels éléments, ont un caractère épendymaire et accusent une origine épithéliale, de même que les appendices interne et externe des corpuscules névrogliaux de la moelle embryonnaire (1).

(1) Voir: Contribución al estudio de la médula espinal. *Revista trimestral de Histología nor. y pat.*, 1 Marzo 1889.

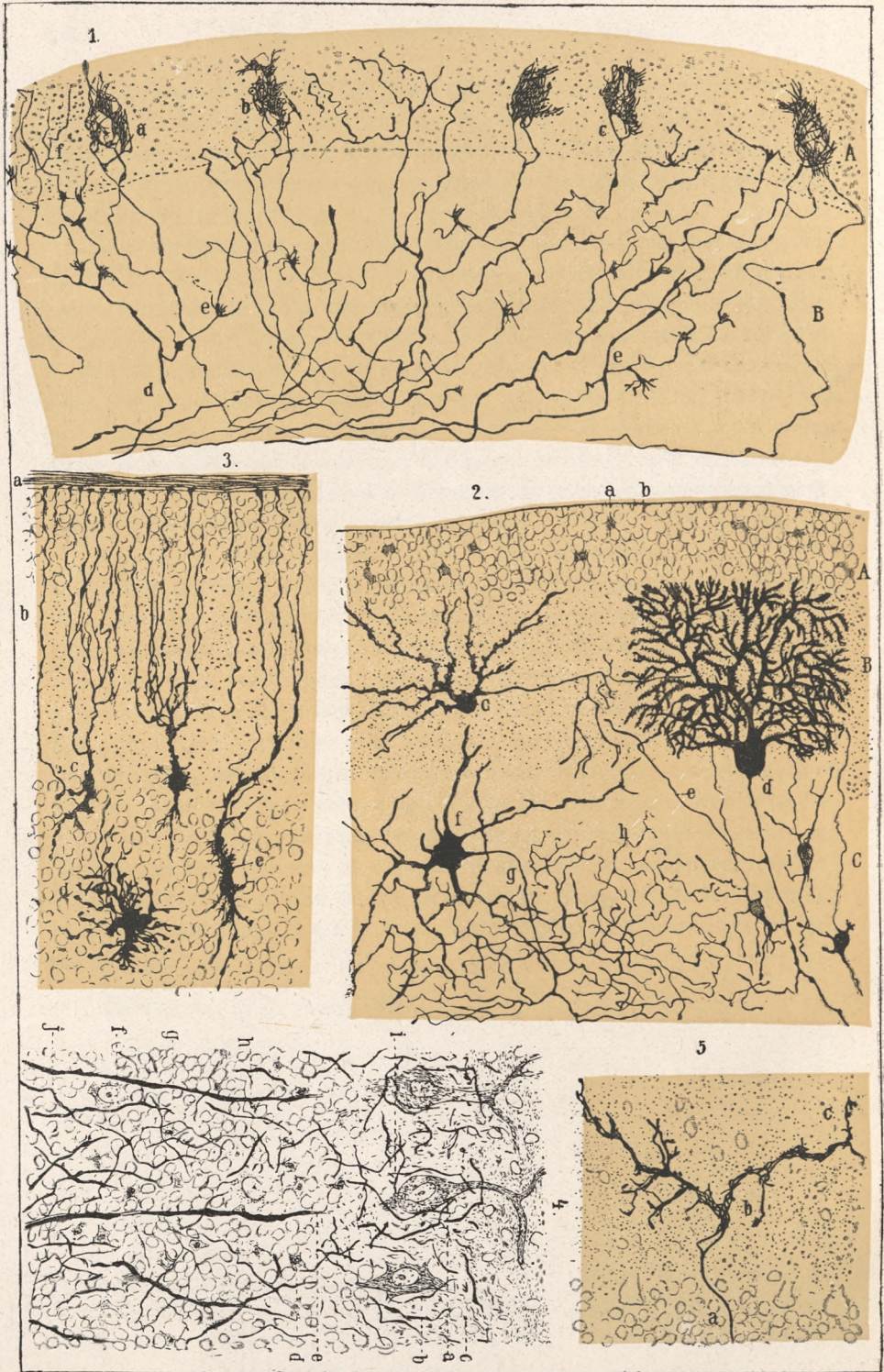
Les fibres radiales partent aussi des cellules étoilées placées en bas près de la substance blanche; mais la plupart d'entre elles procèdent des éléments névrogliaux situés un peu en dessous des corps des cellules de Purkinje; éléments qui représentent sans doute les corpuscules fourchus décrits par Golgi sur le cervelet adulte.

Peu nombreux et incomplets sont les faits évolutifs que nous venons d'exposer: cela provient de la rareté avec laquelle on peut obtenir par la méthode de Golgi des imprégnations cérébelleuses sur les fœtus du premier âge. Car, pour observer l'origine des éléments du cervelet, il faudrait exécuter un grand nombre d'essais d'imprégnation, en variant les conditions opératoires suivant les sujets d'étude, chose que jusqu'ici nous n'avons pu réaliser. La méthode de Weigert est à peine applicable, parce que la myéline des lames cérébelleuses apparaît très tardivement et au moment où la structure de la substance grise du cervelet peut-être considérée comme achevée.

Quant aux méthodes de fixation à l'acide osmique, de coloration au carmin, de dissociation à l'alcool au tiers, enfin, toutes les méthodes de coupes minces colorées, ne donneraient jamais que des résultats incertains; parce que toutes sont impuissantes à montrer un élément dans son entier avec ses longues expansions protoplasmiques et son prolongement cylindraxile. Il faut donc, si l'on veut arriver à la connaissance des connexions véritables des éléments nerveux, ainsi que à celle de leur évolution morphologique, employer des procédés qui permettent de voir, sans crainte d'erreur et à l'aide de colorations très nettes et très électives, les expansions des cellules nerveuses, et de les suivre sur des coupes fort épaisses et cependant absolument transparentes. Jusqu'à présent, la méthode de Golgi au nitrate d'argent, convenablement et patiemment utilisée, est la seule, qui remplisse en grande partie ces conditions.

Barcelone, le 20 Août 1889.

1



Explication des figures des pl. 1.

Fig. 1. — Coupe transversale d'une circonvolution cérébelleuse du chien nouveau-né. Coloration par la méthode de Golgi (durcissement rapide). Objectif, C. de Zeiss. *A*, partie inférieure de la zone moléculaire; *B*, zone des grains; *a*, nid cérébelleux formé par les ramifications d'une fibre ascendante provenant de la substance blanche (dans le centre de l'arborisation on aperçoit un espace clair où se trouve le corps d'une cellule de Purkinje); *b*, autre nid cérébelleux constitué par les arborisations de diverses fibres; *d*, fibre mousseuse très riche en ramifications; *e*, éfflorescences mousseuses; *f*, rameaux plus supérieurs des fibres mousseuses; *g*, certaines ramifications procédant des fibres mousseuses et se terminant dans la limite inférieure de la zone moléculaire.

Fig. 2. — Coupe d'une circonvolution cérébelleuse du chat âgé de quinze jours. Même procédé d'imprégnation. Nous avons réuni dans cette figure les éléments nerveux plus caractéristiques d'un certain nombre de bonnes préparations. *A*, zone des grains superficiels; *B*, couche moléculaire; *C*, zone des grains proprement dits; *a*, cellule ou grain superficiel à forme étoilée (névroglie?); *b*, grain sphéroïdal; *c*, cellule étoilée de la couche moléculaire pourvue de son cylindre-axe; *d*, cellule de Purkinje; *e*, rameau ascendant du cylindre-axe de cette dernière; *f*, grosse cellule étoilée de la couche des grains; *g*, prolongement nerveux très ramifié de cette cellule; *h*, dernières ramifications variqueuses de ce prolongement; *i*, un grain allongé muni de son cylindre-axe ascendant.

Fig. 3. — Coupe d'une lamelle cérébelleuse du chat de quinze jours. Même méthode. On a dessiné dans cette figure quelques éléments névrogliaux. *a*, pie-mère; *b*, fibre ascendante névrogliale (fibre radiale) terminée vers le haut par un cône; *c*, élément névroglial allongé placé près de la couche moléculaire; *d*, élément névroglial étoilé.

Fig. 4. — Coupe verticale d'une circonvolution cérébelleuse d'un chien âgé d'un mois. Coloration par la méthode de Weigert modifiée par Pal. Observation avec l'objectif apochr. 1,30 à immersion homogène de Zeiss; *a*, cellule de Purkinje; *b*, cellule étoilée à grande taille placée sur la même ligne que l'antérieure; *c*, fibre longitudinale à myéline coupée en travers; *d*, cellule névrogliale colorée en brun; *e*, terminaison de la gaine médullaire d'un prolongement nerveux émanant d'une cellule de Purkinje; *f*, cellule étoilée très robuste de la couche des grains; *g*, étranglement d'une fibre à myéline; *h*, noyau globuleux; *i*, masse ou pinceau descendant placé en dessous d'un élément de Purkinje; *j*, fibres à myéline plus minces.

Fig. 5. — Fragment d'une coupe transversale de la couche moléculaire du cervelet d'un chat âgé de quinze jours. Méthode de Golgi. *a*, tige de une fibre ascendante; *b*, division de celle-ci moyennant une arborisation compliquée; *c*, rameaux terminaux variqueux (1).

(1) Ces rameaux constituent l'arborisation terminale d'une fibre grimpante dont le rapport néurogénétique avec les nids de la figure 1^a n'était pas encore découvert par nous lors de la publication de ce mémoire. — (Note de l'édition actuelle.)

VI

A PROPOS DE CERTAINS ÉLÉMENTS BIPOLAIRES DU CERVELET AVEC QUELQUES DÉTAILS NOU- VEAUX SUR L'ÉVOLUTION DES FIBRES CÉRÉ- BELLEUSES ⁽¹⁾

Depuis notre travail sur la structure de la couche granuleuse du cervelet et l'évolution de ses éléments (2) nous avons relevé quelques détails que nous allons sommairement exposer.

Couche des grains superficiels.

La substance corticale du cervelet des embryons d'oiseau et de mammifère, de même que celle du cervelet de mammifères jeunes depuis l'époque de leur naissance à quelques semaines au delà, contient, outre les deux couches du cervelet adulte (moléculaire et granuleuse ou rouge), une zone spéciale située en dehors de la moléculaire, au-dessous de la pie-mère et composée de diverses rangées de corpuscules fins et serrés, polyédriques et d'aspect épithélial.

Cette zone a été indiquée par divers auteurs, notamment par Schwalbe (3), Vignal (4) et Obersteiner (5).

Nous même l'avons aussi décrite sous le nom de *zone des grains*

(1) Publié dans *Journal international d'Anatomie et de Physiol.*, etc. Tom. VII, fasc. 11, 1890.

(2) Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleux. *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Phys.* 1890. Bd. VII, Heft 1.

(3) *Lehrbuch der Neurologie.* 1881.

(4) Recherches sur le développement des couches corticales du cerveau et du cervelet, etc. *Arch. de Physiol. nor. et pathol.* 1880. Num. 7.

(5) *Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane.* 1888.

superficiels, pour la différencier de celle des véritables grains de l'intérieur (couche rouge des auteurs), avec laquelle, examinée au moyen de préparations au carmin, elle a beaucoup d'analogie.

La forme véritable, de même que la signification de ces cellules sont encore aujourd'hui inconnues; car l'opinion de Vignal qui estime

qu'elles représentent des leucocytes émigrés, et celles de Schwalbe et Obersteiner, inclinant à les considérer comme des éléments producteurs de substances interstitielles (matière réticulaire, fibres radiales, etc.), ne reposent pas sur des données suffisantes.

Ce qui est parfaitement démontré c'est que la susdite couche granuleuse est une formation transitoire s'atténuant et disparaissant à mesure que la zone moléculaire subjacente augmente en épaisseur et termine son évolution.

Les tentatives faites par nous l'année passée, pour colorer ces éléments par la méthode de Golgi et résoudre le problème

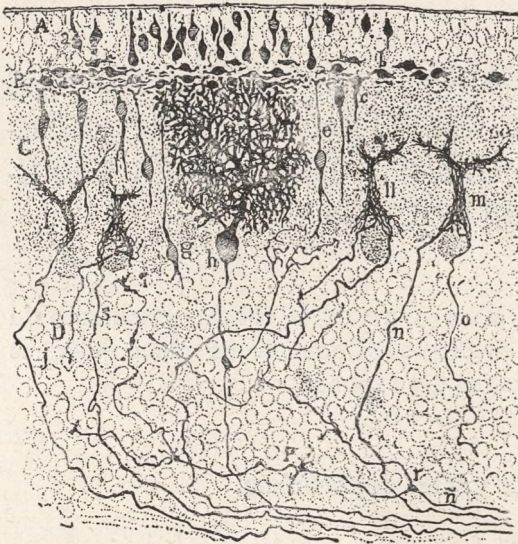


Fig. 1. — Coupe transversale du cervelet d'un chien de 16 jours. A, couche des grains superficiels; B, cellules bipolaires horizontales vues de pointe; C, couche moléculaire; D, couche des grains ordinaires ou profonds; a, cellule épithélioïde; b, cellule bipolaire horizontale; c, élément triangulaire; e, f, g, cellules bipolaires verticales; h, cellule de Purkinje dont le cylindre-axe *i* projette une collatérale; j, fibre de la substance blanche terminée dans la couche moléculaire par un plexus ramifié; o, n, s, autres fibres semblables terminées en plexus grimpant autour des cellules de Purkinje; r, fibre mousseuse.

de leur forme et de leurs connexions, ne nous donnèrent pas un résultat satisfaisant. Mais ayant insisté récemment tantôt sur des cervelets d'animaux nouveau-nés (chien, rat et chat), tantôt sur des fœtus avancés de vache et de rat, etc., nous avons réussi à impregner quelques uns de ces éléments dont la forme est exactement reproduite dans les figures 1 et 2.

Ces figures révèlent que la zone des grains superficiels est en réalité composée de deux couches distinctes: 1°, couche superficielle ou des cellules épithélioïdes; 2°, couche profonde ou des éléments bipolaires horizontaux.

Couche superficielle. — Elle s'imprègne très rarement et souvent d'une manière irrégulière et trouble. Toutefois, en quelques occasions, ses cellules se montrent colorées avec netteté, se dessinant bien en forme sphéroïde sans expansions bien allongées vers le haut et pourvues d'un prolongement robuste et court qui parfois arrive jusqu'à la superficie cérébelleuse. La figure 1 (a), copiée d'après une préparation du cervelet du chien de 16 jours, présente les principales formes qui se voient dans les imprégnations réussies.

Les caractères qui précèdent réunis à l'absence d'expansion nerveuse, donnent lieu de penser que les cellules de cette première zone appartiennent encore complètement à la classe des éléments germinatifs ectodermiques. Les phases ultérieures par lesquelles elles passent pour arriver à former peut-être quelques uns des éléments du cervelet adulte ne nous sont point connues par suite de la quasi impossibilité d'obtenir de nettes imprégnations sur ces corpuscules chez les jeunes animaux (de 20 à 30 ou 40 jours de leur naissance).

Zone profonde ou des bipolaires horizontales (fig. 2, C). Déjà dans les coupes délicates du jeune

cervelet, colorées au carmin ou à l'hématoxyline, cette zone se distingue de la précédente par une striation longitudinale manifeste et par un allongement en sens identique de ses noyaux. Mais c'est par la seule méthode de Golgi que se révèle très clairement la forme de ces cellules.

Ces dernières sont bipolaires, avec un corps de forme ovoïde et allongé, et deux expansions partant des pôles du protoplasma et se prolongeant à grande distance, parallèlement à la direction des circonvolutions.

Ces deux expansions ne nous paraissent pas identiques: l'une d'elles est plus grosse et plus courte que l'autre et possède les apparences d'un rameau protoplasmique; l'autre, fine et délicate, conserve longtemps son épaisseur et se termine d'une façon indéterminée, peut-être par une extrémité libre (fig. 2, e). Ajoutons qu'il n'est pas rare de voir quelque ramification secondaire dans l'expansion protoplasmique

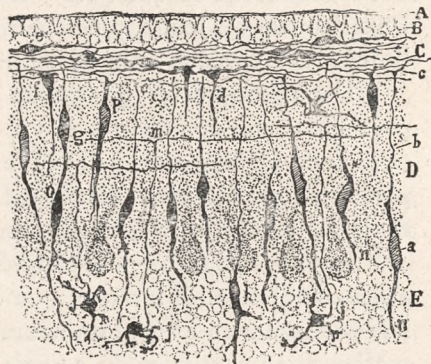


Fig. 2. — Coupe longitudinale d'une circonvolution cérébelleuse d'un rat de 12 jours. A, cuticule; B, couche des cellules épithélioïdes; C, zone des bipolaires horizontales; D, couche moléculaire; E, couche des grains; a, cellule bipolaire verticale; b, prolongement nerveux ascendant se terminant en c par une bifurcation; d, cellule de transition à ce qu'il semble avec les bipolaires horizontales; j, grains profonds avec leurs cylindres-axes en m; e, bipolaires horizontales; o, bipolaire verticale avec des noyaux.

que. Les éléments plus profondément situés (fig. 2, *d*) émettent parfois un appendice protoplasmique descendant qui pénètre et se termine dans l'épaisseur de la zone moléculaire.

Les deux zones de la couche des grains superficiels que nous venons de décrire, ne varient pas et ne font jamais défaut ni dans les embryons d'oiseau ni dans ceux de mammifère; toutefois la distinction en deux couches nous a paru beaucoup plus accusée dans le cervelet des mammifères de quelques jours (de 8 à 20) — rat, chat et chien —. Plus l'animal est jeune, plus épaisse est la zone des corpuscules épithélioïdes, comparée à celle des cellules bipolaires.

Dans le cervelet du rat de 12 jours (fig. 2), les deux couches présentent une épaisseur à peu près égale.

Zone moléculaire. — Tous les éléments constituant cette couche paraissent parfaitement développés dans le cervelet du chien, du chat et du rat depuis le 15^e jour de la naissance et au delà.

Chez les animaux nouveau-nés, les fibres longitudinales sont déjà aussi complètement formées que les transversales. Par contre, les ramilles descendantes sont rudimentaires et dépourvues des pinceaux ou touffes caractéristiques du cervelet adulte.

Mais ne nous arrêtons pas sur ces modifications et d'autres encore qui ont été examinées par nous ailleurs (1); mentionnons seulement l'existence d'un nouvel élément que révèlent d'une manière évidente nos coupes du cervelet des mammifères jeunes. (Voyez fig. 2, *a, n, h, o*). Il s'agit d'un corpuscule bipolaire situé verticalement et à des hauteurs variées tantôt dans l'épaisseur de la couche moléculaire, tantôt (quoique plus rarement) dans la portion la plus externe de la zone granuleuse profonde (*h*)

Ces éléments possèdent un corps allongé, fusiforme, renfermant un noyau ovoïde verticalement étiré, comparable à celui des fibres-cellules musculaires. Grâce à l'extrême ténuité de la couche ambiante protoplasmique, le dit noyau s'aperçoit nettement avec une couleur châtain sur un fond noir (fig. 2, *a*).

L'expansion cellulaire descendante est vigoureuse et elle a toutes les apparences d'un rameau protoplasmique. Dans les corpuscules placés plus au dessus, cette expansion se termine en s'amincissant dans l'épaisseur même de la couche moléculaire; mais dans les corpuscules inférieurs, elle descend jusqu'à la zone des grains où elle finit en pointe quelquefois ramifiée.

(1) Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleux. *Internationale Monatsschrift. f. Anat. u. Phys.* 1890. Bd. VII. Herft 1.

L'expansion ascendante (*b*) est fine; elle conserve longtemps sa finesse et offre toutes les apparences d'un prolongement nerveux ou de Deiters. Arrivée à la zone des grains superficiels et au niveau des bipolaires qui en forment la couche inférieure, elle finit en s'insérant à angle presque droit sur le parcours d'une fibrille longitudinale.

Ces fibrilles longitudinales qui semblent une expansion du filament ascendant, marchent parallèlement aux circonvolutions cérébelleuses suivant un cours légèrement flexueux et s'étendant à de notables distances. Dans les coupes transversales, elles apparaissent sectionnées en biais, tandis que dans les longitudinales on les voit disposées en petits faisceaux parallèles qui occupent l'épaisseur des bipolaires horizontales (*c*).

C'est ainsi que dans l'épaisseur même des bipolaires de la granuleuse superficielle il existe une nouvelle stratification de fibres longitudinales qui s'ajoutent et se superposent aux fibrilles de même nom et de même direction de la zone moléculaire (fibres des grains profonds), desquelles, en outre des diversités de leur origine et de leur position, elles se distinguent encore par une plus grande épaisseur et par leur rudesse.

Comme on le voit par la description qui précède, les bipolaires de la couche moléculaire se comportent, quant à la disposition de leur axon, de la même manière que les grains profonds. Mais leur situation dans la dite couche, leur allongement considérable et l'absence de toute transition les unissant aux grains, sont les causes qui les empêchent d'être considérés comme une variété de ces derniers; d'autant plus que, lorsque apparaissent les cellules bipolaires, les grains sont parfaitement et définitivement constitués (voyez fig. 2, *j*).

Peut-être ces cellules peuvent-elles se multiplier par excision. La cellule figurée en *p*, offrait deux noyaux et un amincissement intermédiaire du protoplasme d'union.

Quelquefois il nous a semblé reconnaître des transitions entre les éléments bipolaires que nous venons de décrire et les horizontales de la zone superficielle du cervelet. C'est ainsi que dans la figure 1, *f*, nous avons dessiné un corpuscule qui offrait, au dessus de son corps, descendant, deux expansions, se dirigeant en sens longitudinal entre les bipolaires horizontales. Mais ces formes de passage sont trop rares en nos préparations pour que nous osions relationner génésiquement ces deux espèces de corpuscules.

Les cellules bipolaires que nous venons de décrire peuvent se reconnaître, mais non point d'une façon aussi claire, dans les coupes du cervelet de l'embryon, colorées par les méthodes courantes. La coloration par le litiocarmin, suivie de la coloration par le carmin d'indigo

pour obtenir ainsi une double teinte, convient spécialement pour cette étude de contrôle.

Disons en passant que le carmin d'indigo employé de cette manière se fixe spécialement dans les cellules de Purkinje embryonnaires et leurs expansions de la couche moléculaire, ne colorant presque aucun autre protoplasme, et donnant ainsi toutes facilités pour l'étude de l'accroissement et de l'évolution de ces éléments.

Ces cellules bipolaires existent-elles dans le cervelet adulte? Sont-elles des dispositions purement embryonnaires, destinées à subir d'autres transformations lorsque s'achève le développement de cet organe? Il nous est impossible de répondre à ces questions d'une manière définitive. Jusqu'à ce jour, nous n'avons pu réussir à imprégner ces cellules dans le cervelet adulte des mammifères et des oiseaux, malgré le grand nombre d'expériences exécutées par nous pendant l'espace de trois années. Nous les avons uniquement trouvées dans le cervelet de mammifères jeunes (chien, chat, rat de 8 à 20 jours) et dans un embryon de vache de 4 mois.

Cellules de Purkinje. — Au sujet de la croissance de ces cellules et de la disposition de leur prolongement nerveux, nous croyons devoir ajouter quelques détails.

Les éléments de Purkinje se présentent avec un caractère extrêmement embryonnaire dans le cervelet du chien et du chat nouveau-nés. Chacun peut se convaincre de ce fait par l'examen des figures 3 et 4, qui représentent quelques unes de ces cellules prises sur de très bonnes préparations.

Le corps cellulaire attire d'abord l'attention à cause de sa grosseur et de sa forme très irrégulière qui ne ressemble en rien à celle qu'il offrira plus tard. De la périphérie protoplasmique poussent en tous sens des expansions variqueuses inégales en longueur et en épaisseur et extrêmement entremêlées. Celles qui procèdent de la partie inférieure du corps protoplasmique sont les plus courtes, se dirigeant en bas et sur les côtes; quelques unes partent du cône d'origine du cylindre-axe (fig. 3).

L'expansion nerveuse des cellules de Purkinje se développe très précocement. Dans le chien et le chat nouveau-nés, on peut la suivre très aisément à cause de la brièveté des distances jusque très en avant de la substance blanche. Ses ramilles collatérales, bien mieux imprégnées que chez l'adulte, se montrent nettement dès leur origine jusqu'à leur terminaison (fig. 3, *e* et 4, *d*).

Ces ramilles collatérales sont au nombre de 1, 2 ou 3, émergeant de la tige nerveuse à angle droit ou obtus, montent jusqu'à la couche

moléculaire, dans l'épaisseur de laquelle elles projettent un grand nombre de petits rameaux variqueux et divergents. Souvent, cette ramification terminale a la forme d'un panache et quelques uns des rameaux terminaux semblent vouloir changer de direction pour devenir longitudinaux.

Chez le chat, nous avons vu bien des fois des arborisations terminales tellement riches qu'elles remplissaient une grande partie de l'épaisseur de la zone moléculaire, et donnaient ainsi une grande vraisemblance à l'opinion exposée par nous dans un autre travail, à savoir: que ces ramilles représentent une bonne partie des tubes de myéline que la méthode de Weigert révèle dans les portions plus inférieures de cette zone.

Lorsque le cylindre-axe de la cellule de Purkinje possède deux collatérales, on constate souvent qu'elles émergent de côtés opposés et qu'elles se terminent ou peuvent se terminer sur des points très écartés de la zone moléculaire. Il n'est pas rare de voir que la deuxième collatérale émerge du cylindre dans la substance blanche même (figure 3, *f*); alors le point de terminaison s'éloigne encore d'avantage.

En résumé, les collatérales des cylindres-axes des cellules de Purkinje vont, pour la plus grande partie, à la couche moléculaire, comme déjà l'ont remarqué Golgi et Kölliker, où elles forment des arborisations terminales de grandes dimensions. Quelles sont les connexions qu'établissent ces fibres? En l'état actuel de la science, il est impossible d'établir une hypothèse satisfaisante. Les panaches terminaux eux-mêmes pourraient n'être que des dispositions embryonnaires destinées à se modifier profondément dans l'adulte, chez lequel malheureusement on n'obtient presque jamais de bonnes imprégnations (1).

(1) Nos ultérieures recherches avec les méthodes neurofibrillaires nous ont persuadé que ces branches après un trajet variable longitudinal dans le tiers inférieur de la couche moléculaire, se terminent au moyen de boutons sur le soma et les grosses tiges des cellules de Purkinje (*Note de l'édition actuelle.*)

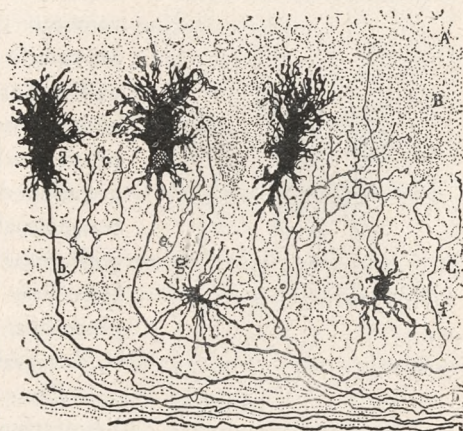


Fig. 3. — Coupe transversale d'une circonvolution du cervelet du chien nouveau-né. A, grains superficiels; B, couche moléculaire; C, couche des grains profonds; D, substance blanche; a, cellule de Purkinje embryonnaire; b, c, e, collatérales des cylindres-axes de ces cellules; f, collatérale née à grande distance, presque dans la substance blanche; g, grain avec sa fibre ascendante

Dans le cervelet du chien et du chat nouveau-nés, les éléments de Purkinje plus embryonnaires, tels que les représente la figure 3, se trouvent dans les anfractuosités les plus profondes ou en la concavité des lamelles superficielles. Ceux qui garnissent la portion des lamelles formant relief extérieur, présentent une évolution plus avancée (fig. 4),

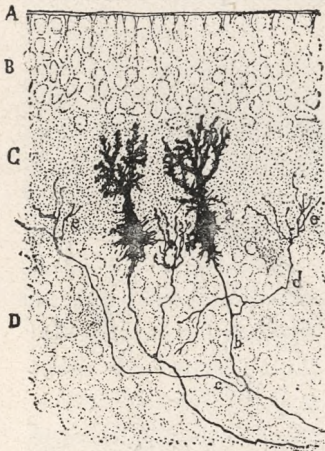


Fig. 4. — Deux cellules de Purkinje du cervelet du chien nouveau-né prises du haut d'une circonvolution, c'est-à-dire d'un point dans lequel le développement était plus avancé que dans les autres parties. A, cuticule avec l'insertion des fibres radiales; B, couche des grains superficiels; D, couche des grains véritables ou profonds; a, cellule de Purkinje terminée dans le haut par un panache de rameaux gros et épineux; b, prolongation nerveuse; d, collatérale terminée par une arborisation en e; c, autre collatérale se dirigeant en sens opposé.

se montrant déjà pourvus d'une tige épaisse et ascendante de laquelle partent plusieurs rameaux protoplasmiques dont la forme et les ramifications ultérieures rappellent bien celles des éléments adultes. On constate souvent un certain aplatissement transversal de l'arborisation protoplasmique. Remarquons de plus une certaine diminution transversale du corps cellulaire, et le raccourcissement de quelques expansions inférieures. Par en haut, le panache protoplasmique atteint à peine la limite inférieure des grains superficiels (1).

Dans le cervelet du chien de 15 jours, l'évolution est quasi terminée. L'arborisation protoplasmique, très riche en ramilles secondaires de contours épineux, occupe une grande étendue et lutte dans le haut pour se frayer un chemin à travers les grains supérieurs (fig. 1, h). Le diamètre radial du corps protoplasmique a diminué, et déjà n'existent plus les expansions courtes, descendantes et latérales. Le cône d'émergence de l'axon est devenu lisse et partant dépourvu de ramifications épineuses.

Du reste, le cylindre conserve sa forme et ses autres caractères, sauf qu'il est plus volumineux et plus long et qu'il offre ordinairement quelque grosse varicosité principalement au point d'émergence des collatérales (fig. 1, i). Ces dernières ont cru notablement en extension, et comme dans les phases embryonnaires, on les voit aussi se terminer dans l'épaisseur de la couche moléculaire et entre les corps des cellules voisines de même nature, par une arborisation étendue de rameaux variés et souvent de cours longitudinal.

(1) Cet évolution des cellules de Purkinje a été confirmée par plusieurs savants et surtout par Tello, en employant les méthodes neurofibrillaires. (N. de l'édition actuelle.)

Il se trouve cependant quelque ramille qui serpente entre les grains, où elle semble se perdre après avoir suivi une direction plus ou moins descendante.

En résumé, dans la croissance des cellules de Purkinje il y a deux phénomènes: 1°, formation, allongement et ramification des expansions protoplasmiques; 2°, réabsorption ou retrait des expansions originaires; ce qui est un peu analogue au double travail créateur et destructeur dont les os sont le siège pendant l'époque embryonnaire.

Couche granuleuse inférieure.

Tous les éléments dont se compose celle-ci apparaissent différenciés dans le cervelet du chien nouveau-né.

Il est à remarquer seulement que les grandes cellules étoilées sont de dimension énorme, leurs arborisations protoplasmiques atteignant jusqu'à la couche des grains superficiels.

Par contre, la ramification collatérale du cylindre a une extension réduite comparativement à celle des corpuscules adultes.

Les grains se présentent aussi en même temps parfaitement formés, et il est très facile de suivre leur cylindre-axe jusqu'à la couche moléculaire et leur continuation avec une fibrille longitudinale (figure 3, g). Il est à noter que les expansions protoplasmiques sont plus nombreuses que chez l'adulte et qu'elles se terminent par une simple varicosité au lieu de l'arborisation digitiforme.

Il faut aussi observer que dans le cours de ce développement surgissent de nouvelles ramifications, à mesure que s'absorbent en partie celles originaires formées (1).

Fibres de la substance blanche.

Dans nos précédents travaux, nous avons démontré que le chromate d'argent colore quatre espèces de fibres nerveuses se continuant avec les tubes de la substance blanche. 1° Fibres que nous avons appelées *mousseuses* donnant ainsi à entendre un de leurs caractères les plus spéciaux, à savoir: la présence à intervalles de courtes et petites

(1) Comme nous le verrons plus avant, il y a chez les mammifères nouveau-nés un grand nombre de grains embryonnaires qui n'ont pas descendu des couches superficielles. (Note de l'édition actuelle.)

arborisations collatérales, ressemblant à la mousse qui recouvre les arbres (fig. 1, r, p). 2° Fibres se continuant avec les cellules de Purkinje (cylindres-axes de celles-ci). 3° Fibres terminées en la couche moléculaire par des arborisations plexiformes transversalement aplaties. 4° Fibres qui se perdent autour des cellules de Purkinje pour former des nids ou des touffes variqueux péripotoplasmiques.

a) *Fibres mousseuses*. — Cette première espèce est déjà développée dans le cerveau du chien nouveau-né. Les ramifications qu'elles projettent sont remarquables ainsi que l'extension de la couche granuleuse qu'elles embrassent avec leurs contours. Mais elles n'exhibent pas encore leurs petites efflorescences mousseuses. C'est seulement après les dixième ou douzième jour que ces fibres apparaissent avec tous leurs caractères (fig. 1, p).

b) *Cylindres-axes des cellules de Purkinje*. — Déjà nous avons eu occasion de parler de ces fibres dans une autre partie de ce travail; il nous suffira d'ajouter que leur développement doit être très précoce puisque après de les avoir imprégnées souvent sur des fœtus et des animaux nouveau-nés, jamais nous n'avons pu assister à l'acte de leur croissance, attendu qu'elles offraient toujours la même disposition que celles de l'adulte.

Pour surprendre le secret de leur genèse, il conviendrait de les imprégner à des époques très hâtives, chose que nous n'avons pu encore réaliser.

c) *Fibres terminées par des plexus nerveux dans la couche moléculaire*. — Sous le titre qui précède nous comprenons la troisième et la quatrième espèce de fibres arrivées de la substance blanche. Nos récents travaux nous ont fait reconnaître que ces deux espèces de fibres sont un même chose. Ils nous permettent aussi, d'ajouter quelques faits nouveaux touchant la croissance et le mode de terminaison de ces mêmes fibres.

Dans le travail plus haut cité (1), nous disions que les fibres terminées par des nids autour des cellules de Purkinje, n'avaient encore pu être observées par nous dans le cervelet de l'adulte, mais que leur existence nous paraissait probable, attendu que la forme très spéciale de l'arborisation terminale ne permettait pas de les considérer comme des formes embryonnaires d'autres ramifications nerveuses. Mais des imprégnations beaucoup mieux réussies sur le cervelet du chien et du chat de 10 à 16 jours, époque dans laquelle s'observent dans le cer-

(1) Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet, etc. *Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Phys.* 1890. Bd. VII. H. 1.

velet toutes les transitions de position et de forme entre ces deux espèces d'arborisations terminales, nous mettent en mesure d'affirmer que les fibres terminées par des nids autour des corps des éléments de Purkinje ne sont autre chose que la phase embryonnaire des fibres se terminant dans la couche moléculaire par des plexus bifurqués ou ramifiés. Ainsi s'explique que ces derniers plexus n'aient jamais pu être observés par nous chez les animaux nouveaux-nés, et que les nids terminaux, absolument constants chez les embryons, ne se présentent jamais dans les animaux adultes. (Voir la fig. 5, *D* et *C* et figure 6, *a*, *e*, *t*, etc.).

L'étude des formes de transition mentionnées et leur comparaison avec les dispositions adultes, nous ont de plus permis de découvrir un fait très singulier qui est peut-être appelé à jeter une vive lumière sur le mode de connexion des éléments nerveux, à savoir: que l'arborisation plexiforme ramifiée, formée par les fibres de la quatrième espèce au sein de la couche moléculaire, s'enroule et serpente en quelque sorte en long de la tige protoplasmique ascendante de la cellule de Purkinje ainsi qu'autour des branches principales de celle-ci, à la façon des lianes ou du lierre qui grimpent à côté du tronc et des grosses branches d'un arbre. C'est pourquoi nous appelons ces plexus terminaux *arborisations* ou *plexus grimpants*.

Pour singulier que paraisse ce fait, les observations sur les quelles il s'appuie sont trop concluantes pour qu'on puisse douter de sa réalité. En voici quelques unes:

1° Examinant avec attention quelques uns de ces plexus terminaux chez les mammifères de 15 à 20 jours (voir la fig. 1, *m*, *ll*, *l*), on remarque qu'ils commencent au dessus même d'une cellule de Purkinje et qu'ils recouvrent la tige ascendante et les rameaux principaux de celle-ci, reproduisant la forme, la direction, et l'épaisseur des parties entourées.

Pour que cette observation soit facile, il faut la réaliser sur des coupes éclaircies tout simplement à l'essence de térébenthine; les préparations montées et desséchées ont trop de transparence pour qu'on puisse reconnaître clairement le corps et la tige principale des cellules de Purkinje.



Fig. 5. — Deux arborisations grimpantes du cervelet du chien de huit jours. *A*, couche moléculaire; *B*, couche de la substance blanche; *D* et *C*, plexus nerveux situés autour des cellules de Purkinje; *E*, une des fibres qui forment l'arborisation *D*; *F*, fibre dont deux rameaux constituent l'arborisation *C*.

2° Les coupes transversales de ces plexus terminaux donnent la forme d'un cercle, présentant un centre libre de rameaux qui correspond évidemment à la tige ascendante de cellules de Purkinje.

3° Quand on observe ces ramifications terminales chez les animaux adultes (fig. 6), la forme et la direction de celles-ci rappellent de tous

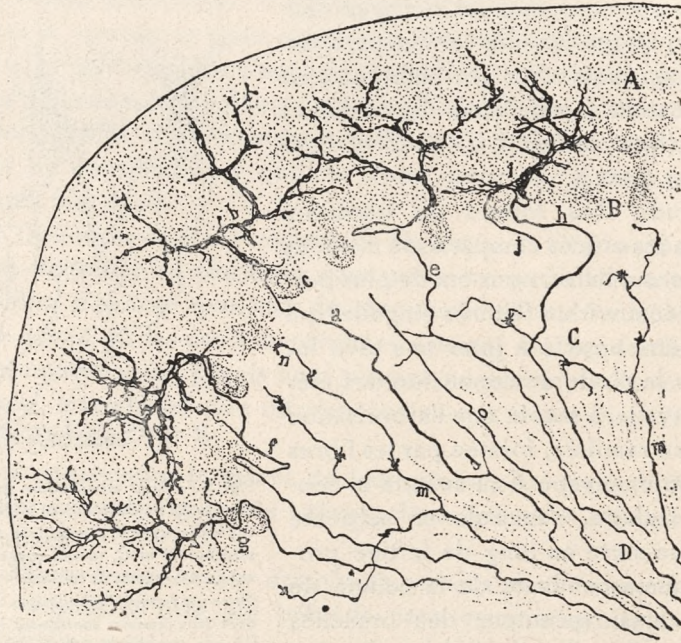


Fig. 6. — Coupe transversale d'une circonvolution cérébelleuse d'un rat adulte. On y a représenté seulement les fibres nerveuses venant de la substance blanche. A, couche moléculaire; B, couche des cellules de Purkinje; C, couche des grains; D, substance blanche; a, e, f, g, fibres de la substance blanche se terminant dans la couche moléculaire par des plexus grimpants; i, b, plexus grimpants; c, cellule de Purkinje; m, fibres mousseuses; o, cylindre-axe d'une cellule de Purkinje.

Note. — Chacune de ces fibres et ses arborisations a été rigoureusement copiée de préparations absolument démonstratives, sans autre artifice que de réunir en une seule figure les fibres observées dans les diverses régions des mêmes coupes.

points la forme, la position et la direction des rameaux que fournit par en haut la tige protoplasmique de cellules de Purkinje. L'orientation même des *plexus grimpants* est semblable à celle de l'arborisation de ces cellules, c'est-à-dire aplatie et transversale aux circonvolutions. La fibre nerveuse d'origine du plexus grimpant passe toujours, avant de monter dans la couche moléculaire, à côté même du corps d'un élément de Purkinje (fig. 6, a, e, t, g).

4° Chez les oiseaux, dans lesquels l'arborisation des cellules de Purkinje est plus simple, le *plexus grimpant* apparaît aussi plus simplifiée et avec une forme égale.

C'est un phénomène très curieux que l'évolution de ces *plexuse* terminaux.

Chez les animaux nouveau-nés tels que le chien et le chat, sur lesquels nous avons de préférence étudié le développement de ces plexus, la forme et la situation qu'ils offrent sont totalement distinctes de celles qu'ils acquièrent ultérieurement. On y voit une ou quelques fibres nerveuses venues de la substance blanche et caractérisées par une grande épaisseur, constituant autour du corps des cellules de Purkinje et spécialement sur la partie haute de ces dernières, une arborisation serrée, variqueuse, extrêmement complexe et embrouillée (figure 5, D). Ce sont les *nids cérébelleux* de nos descriptions antérieures.

Peu de jours après la naissance, les rameaux du plexus grimpant se multiplient beaucoup et gagnent en épaisseur, et il devient extrêmement difficile de déterminer leur individualité. Le treillis que forment ces filaments s'amincit vers le haut en forme de pointe de pinceau, se glisse en long de la tige des cellules de Purkinje, gagne du terrain dans l'épaisseur de la couche moléculaire et s'étale déjà un peu sur les principaux rameaux protoplasmiques (fig. 1, *ll, m*).

Enfin, à partir du 15^e jour et au delà, le plexus grimpe sur les principaux rameaux de l'arborisation protoplasmique des cellules de Purkinje, abandonnant le corps de celles-ci avec lequel restera seule en contact ultérieurement la fibre nerveuse d'origine (fig. 6). Pendant cette dernière période de croissance qu'on pourrait comparer à celle des nerfs périphériques à l'époque embryonnaire, le plexus s'allonge et se ramifie beaucoup, en diminuant d'épaisseur; les fibrilles plus grosses et variqueuses qui le composent, offrent une individualité plus tranchée et elles se terminent par un remblement globuleux après avoir parcouru le long des branches protoplasmiques des cellules de Purkinje (figure 6, *b*).

Quant aux fibres contribuant à former chaque arborisation grimpante, elles varient dans leur dispositions. Les plexus petits, tant chez l'adulte que chez le jeune animal, paraissent engendrés par la ramification terminale d'une seule fibre nerveuse, laquelle conserve son individualité sans fournir aucun rameau durant son passage à travers la couche granuleuse et la substance blanche. Cette propriété de ne pas se ramifier ni de fournir en son trajet des efflorescences mousseuses, distingue ces fibres des autres espèces (cylindres-axes des cellules de Purkinje et fibres mousseuses); quand il existe quelque ramille collaté-

rale, celle-ci arrive à faire partie de la même arborisation comme cela se voit clairement dans l'un des plexus grimpants de la figure 5, C.

Les plexus grimpants plus étendus sont toujours formés par deux ou un plus grand nombre de fibres provenant de la substance blanche. C'est une semblable disposition que paraissent offrir ceux représentés en la figure 1, et en la 5. La figure 6, qui contient différents plexus grimpants littéralement copiés du cervelet du rat adulte, en montre aussi quelques unes (*i, f*) dans lesquels deux fibres au moins arrivent à l'arborisation. Les ramilles collatérales que présentent les fibres *c, d* de la figure 6, sont vraisemblablement identiques à celles qui dans les cervelets jeunes entrent dans l'arborisation même de la tige principale après un cours plus ou moins étendu et irrégulier.

Toutes les cellules de Purkinje nous paraissent offrir des plexus grimpants, bien que la rareté des bonnes imprégnations de ces arborisations chez l'adulte ne permette pas à cet égard des affirmations catégoriques. D'ordinaire, quand s'imprégne l'arborisation terminale, les fibres nerveuses qui la supportent ne se colorent pas. Seulement, dans un petit nombre de cas, nous avons réussi à obtenir chez l'adulte des imprégnations complètes tant de la tige que des plexus terminaux. C'est pourquoi sont bien préférables pour l'étude de ces intéressantes dispositions les mammifères jeunes, même ceux nouveau-nés, chez lesquels il n'est pas rare de voir colorées dans toute leur extension des séries entières d'arborisations grimpantes avec leurs fibres d'origine.

Quant à la signification de ces curieuses terminaisons nerveuses péricellulaires, on ne peut en rien dire qui ne soit une pure hypothèse physiologique. Ce qu'on peut affirmer avec quelque vraisemblance c'est qu'il s'agit de fibres à myéline provenant d'autres parties du système nerveux, d'où elles tiendraient leurs cellules d'origine, pour se terminer sur les cellules de Purkinje, de la même manière que les nerfs moteurs se terminent sur les cellules musculaires. Il est évident que l'intime et exclusive connexion que les plexus grimpants établissent avec l'arborisation protoplasmique des cellules de Purkinje a pour objet de transmettre à celles-ci le mouvement qui les anime; mais rien ne peut s'affirmer concernant la nature de la connexion dynamique établie; car quoiqu'en disent certains histologistes, en l'état actuel de la science, nous ne possédons aucun critérium anatomique certain pour décider si telle cellule, comme celle de Purkinje par exemple, est sensitive ou motrice, et si telle fibre, se terminant dans la substance grise, apporte des incitations périphériques ou centrales.

Technique. — Pour terminer, ajoutons quelques mots sur la technique suivie.

Comme nous l'avons déjà indiqué dans nos travaux antérieurs, nous employons de préférence dans nos recherches la méthode rapide de Golgi (durcissement dans la mélange osmio-bichromique). L'expérience nous a confirmé plusieurs fois que cette méthode, convenablement et patiemment employée, est la seule capable de colorer toutes les cellules et fibres nerveuses des centres. Pour les organes nerveux des embryons et des animaux nouveaux-nés, nous avons constaté que la méthode donne de meilleurs résultats que chez l'adulte, pourvu que le temps de durcissement dans la mixture citée soit diminué convenablement (au lieu des 3 à 5 jours et plus que conseille Golgi, 20, 24, 36 ou 48 heures suffisent).

La coloration des cylindres-axes du cervelet de chien ou du chat nouveau-nés demande 30 à 36 heures de durcissement préalable. Un séjour plus prolongé empêche la réaction, ou la réduit à peu de fibres qui d'ordinaire sont les plus profondément situées. Les fragments du cervelet de mammifère de 15 à 20 jours exigent un durcissement de 2 à 3 jours, c'est-à-dire, d'autant plus de temps que l'animal est plus âgé, car la rapidité de diffusion de la mixture osmio-bichromique est en raison inverse du degré d'évolution du système nerveux.

Avant d'immerger les pièces dans le nitrate d'argent, nous les lavons suivant le conseil de Martinotti (1) dans de l'eau distillée pendant une ou deux minutes, afin de diminuer notablement le précipité superficiel, et 30 ou 36 heures après, elles sont extraites du bain d'argent et coupés en tranches épaisses. Le traitement ultérieur est celui que recommande Golgi, sauf que nous employons pour les lavages l'alcool à 40°, qui conserve mieux la finesse des détails que celui à 36°, et que nous éclaircissons les coupes pendant quelques minutes dans l'essence de girofle, afin d'éviter quelles deviennent cassantes et enroulées.

Lorsque les opérations sont bien conduites, apparaissent très finement colorées en noir tantôt les cellules neurogliales, tantôt les nerveuses, tantôt encore les vaisseaux et les cylindres-axes.

Le chromate d'argent se dépose dans les plus fines imprégnations (les seules qu'il convient d'étudier) exclusivement dans l'épaisseur du protoplasma et non dans la surface des éléments comme l'affirment Rosbach et Schwald (2) et comme aussi paraît le supposer Edinger (3).

Dans les centres nerveux, il existe quelque chose entre les cellules;

(1) Su alcuni miglioramenti della tecnica della reazione al nitrato d'argento, etc. *An di Freniatria*. Vol. I. 1889.

(2) Ueber d. Lymphwege des Gehirns. *Centralbl. f. med. Wiss.* 1888. Num. 47.

(3) Zwölf Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralorgane, etc. Leipzig, 1889.

mais ce quelque chose n'est pas un espace lymphatique, c'est un ciment d'union qui ne pouvait faire défaut, puis qu'il s'agit d'un tissu d'origine épithéliale. Ce ciment s'imprègne quelquefois au moyen de la méthode rapide de Golgi; mais alors les cellules, au lieu d'apparaître noires et pléines, ressortent en clair sur fond noir ou brun. Ce fond noir est disposé en cloisons continues qui donnent à l'ensemble du tissu nerveux l'aspect d'un rayon de miel, rappelant beaucoup les épithéliums stratifiées colorées au moyen du nitrate d'argent.

Conclusion générale.

Les observations que nous venons d'exposer confirment les présomptions de Forel (1) et de His (2) quant à l'indépendance absolue des cellules nerveuses. Comme on le sait, His découvrit d'abord que les neuroblastes de la moelle de l'embryon humain sont dépourvus d'anastomoses, présentant une seule expansion, le cylindre-axe, laquelle conserve indéfiniment son individualité.

La doctrine de l'indépendance des cellules et des fibres nerveuses centrales a aussi reçu l'adhésion de Kölliker (3) et il y a lieu d'espérer qu'elle sera bientôt généralement admise. En réalité, depuis les travaux de Golgi, on pouvait donner comme prouvée la non-existence d'anastomoses entre les expansions protoplasmiques des cellules nerveuses; mais personne, que nous sachions, n'avait fourni une semblable preuve en ce qui concerne les expansions nerveuses des cellules des centres et touchant la terminaison des fibres sensitives et sensorielles, dont l'origine, comme l'on sait bien, se trouve dans les ganglions périphériques (rétine, muqueuse olfactive, ganglions rachidiens, etc.). Nous croyons avoir établi cette terminaison par des arborisations libres, soit pericellulaires, soit supra ou intercellulaires, dans nos recherches sur le système nerveux de l'embryon, lequel, tant pour la brièveté de la distance que les fibres nerveuses ont à parcourir, que par suite de la plus grande facilité avec laquelle ces fibres se colorent, constituent l'unique sujet

(1) Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse. *Arch. f. Psychiatr.* Bd. XVIII.

(2) Die Entwicklung der ersten Nervenbahnen beim menschlichen Embryo. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1880. Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes, etc. Abhandlungen der mathem. physical. Class. der Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 1886. Num. VI.

(3) Histologische Mitteilungen. Aus d. Sitzungsber. d. Würzburg. phys. med. Gesellschaft. Nov. 1889.

d'étude offrant des chances favorables à la solution d'un si difficile problème.

Nous pouvons citer, comme des exemples de ces terminaisons libres: celles du nerf optique des oiseaux dans la couche périphérique du lobe optique; celles du nerf olfactif des mammifères dans les glomérules du bulbe olfactif; celles des racines postérieures de la moelle (au moins pour beaucoup de leurs collatérales), etc. On peut admettre comme très probable aussi l'existence des arborisations libres dans les terminaisons de certains cylindres-axes d'origine centrale, tels que ceux des cellules étoilées de la couche moléculaire du cervelet; ceux des grandes cellules ganglionnaires de la couche des grains; ceux des éléments bipolaires de la rétine; ceux des cellules nerveuses de la moelle, etc.

Seulement dans les ganglions périphériques du grand sympathique se trouvent de véritables anastomoses (1). Elles s'aperçoivent aussi dans le système nerveux des insectes (2) qui représente peut-être les cordons ganglionnaires du sympathique des vertébrés. Mais dans les centres cérébro-rachidiens, nous le répétons, jamais on n'arrive à démontrer la moindre trace d'anastomoses (3).

Quant à la manière dont la connexion s'établit, nous pensons qu'elle se réalise par des contacts multipliés et souvent rendus plus intimes au moyen d'entrelacements et de véritables engrenages. Les arborisations grimpantes du cervelet viennent particulièrement à l'appui de cette manière de voir. Peut-être, comme incline à l'admettre His, il existe aussi entre les parties nerveuses en contact une matière conductrice comparable à la substance granuleuse des plaques motrices. Nous croyons avoir aperçu quelque chose de pareil autour du corps et de la tige ascendante des cellules de Purkinje. Il s'agit d'une couche granuleuse qui se colore en brun ou en jaune par le chromate d'argent, restant indépendante des cellules et des fibres. Cette couche constitue une bourse très inégale montrant des lignes et des impressions dues probablement à la présence des pinceaux descendants. Dans les autres parties du système nerveux, nous n'avons aperçu rien de semblable, sauf le ciment intercellulaire, dont la nature nous semble quelque peu

(1) Nuevas aplicaciones del método de Golgi. Setiembre 1889.

(2) Sobre la terminación de los nervios y tráqueas en los músculos de las alas de los insectos. 1. Abril 1890.

(3) Nous considérons à présent très douteuses ces anastomoses sympathiques. Quant au système nerveux des insectes, nos recherches et celles de Sánchez ont mis en évidence que les connexions entre neurones ont lieu exclusivement par contact entre dendrites et ramifications nerveuses. (*Note de l'édition actuelle.*)

différente, car il se colore en noir ou en brun foncé homogène et il est continu dans tous les points de la substance grise.

Les contacts intercellulaires présentent quelques variétés de dispositions. En voici quelques-unes dont la réalité apparait presque complètement démontrée.

1° Lorsque les cellules doivent établir des connexions avec des éléments voisins soit de nature diverse, soit de même nature, la relation s'effectue par contacts entre les expansions protoplasmiques (1).

2° Lorsque en outre la cellule nerveuse doit maintenir une relation à distance avec un ou plusieurs éléments, soit nerveux soit d'autre nature (musculaires, épithéliaux, etc.), c'est le cylindre-axe qui est chargé de cette connexion, laquelle a lieu invariablement par des arborisations libres étroitement appliquées aux éléments qu'elles doivent influencer. Exemple: plaques motrices des muscles; cellules de la substance grise de la moelle, dont le cylindre-axe se relie par de nombreuses collatérales de connexion (2) avec les cellules des diverses étages de ce centre, peut-être même jusqu'à l'encéphale; cellules des ganglions rachidiens dont le cylindre fournit également une infinité de rameaux collatéraux, pénétrant dans la substance grise et se terminant entre les cellules des cornes antérieures et postérieures; cellules étoilées de la couche moléculaire du cervelet dont les cylindres s'arborisent autour des diverses cellules de Purkinje, etc. (3). Peut-être

(1) Nous n'admettons pas maintenant la propagation de l'impulse nerveux par contact entre les prolongements protoplasmiques ou dendrites. Voir: dans notre livre *Histologie du système nerveux*, etc., tom. I, 1909, la théorie de la *polarisation axipète*. Cette théorie nous ne la considérons valable, que pour le système nerveux normal et en état de veille. (*Note de l'édition actuelle.*)

(2) Voir nos travaux: *Contribución al estudio de la médula espinal*. *Rev. trim. de Histología nor. y pat.* Marzo, 1889. *Sobre la estructura de la médula espinal de los mamíferos*. Abril, 1890, et *Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire*. *Anatomischer Anzeiger*. 1890. Num 3.

Les fibres collatérales de la substance blanche ainsi que les ramifications et bifurcations des fibres des racines postérieures ont été confirmées par A. Kölliker. *Ueber. d. feineren Bau des Rückenmarks*. *Sitzungsber. d. Würzburger med. Gesellsch.* März 1890.

(3) Voir nos travaux sur la couche moléculaire du cervelet. *Intern. Monatsschr. f. Histol. u. Physiol.* 1889. Bd. VI. Les faits que nous avons relevés dans cette couche ont été confirmés en grand partie par A. Kölliker. (*Histologische Mitteilungen. Sitzungsber d. Würzburg. phys. med. Gesellschaft.* Nov. 1889 et son mémoire plus récent: *Das Kleinhirn. Zeitschr. f. wissensch. Zool.* XLIV). Nous devons exprimer notre sincère reconnaissance à l'éminent professeur pour avoir bien voulu s'occuper de la vérification de certains faits qui par leur étrangeté avaient trouvé quelques incroyables. D'ailleurs, tous les auteurs qui ont vu nos préparations ont été obligés de reconnaître l'exactitude de la plupart de nos descriptions.

que la majeure partie des cylindres-axes appartiennent à cette variété.

3° Quand diverses cellules doivent établir une connexion avec une seule, les ramifications de leurs expansions nerveuses se mêlent, en s'appliquant autour de celle-ci, les contacts pouvant s'opérer en différents endroits, soit du corps soit de l'arborisation protoplasmique, de manière à ce que les transmissions ne se confondent pas.

Les éléments de Purkinje nous offrent un exemple de contacts multiples. En effet, ces cellules se relient: par leurs corps, avec les cellules étoilées de la zone moléculaire (grâce aux pinceaux descendants dérivés de leur axons); par leur *tige protoplasmique* principale, avec les *arborisations grimpantes* (fibres provenant de la substance blanche dont les cellules d'origine sont inconnues); par les rameaux secondaires et tertiaires de l'arborisation protoplasmique, avec les grains (fibrilles longitudinales de ces derniers).

En général, les relations s'établissent entre corps et expansions protoplasmiques, d'une part, et arborisation de cylindres-axes, d'autre part. Jusqu'à ce jour, nous n'avons pu observer aucune connexion par arborisations de cylindres-axes seulement.

Grâce aux innombrables ramifications que certains cylindres-axes possèdent, telles, par exemple, que celles des cellules cérébrales et médullaires, il est possible qu'une seule cellule puisse être en relation médiate avec un grand nombre d'éléments des centres encéphaliques et médullaires (Golgi).

Le problème de l'anatomie microscopique consiste en la détermination de ces systèmes coordonnés pour chaque catégorie de cellules, ou, peut-être, pour chaque cellule en particulier, dans le cas où tous les éléments (ce que nous ne pouvons affirmer encore) possèdent, en outre de certaines connexions de groupe, quelques unes qui leur soient particulières.

Nous ne pouvons, quant à présent, aller plus en avant sur un tel terrain plein d'obstacles et de difficultés. Il suffit de ce que nous venons d'exposer pour qu'on puisse s'imaginer l'extrême complexité de structure qui caractérise les centres nerveux, et pour se rendre compte de la nouvelle direction qu'à notre avis doit suivre l'analyse anatomique pour arriver à jeter quelque lumière sur l'obscur problème des rapports des cellules nerveuses centrales.

Barcelone, le 15^e Juin 1890.

VII

ÉVOLUTION DES GRAINS DU CERVELET

Dans les travaux publiés par nous sur ce sujet (1) nous avons laissé sans réponse une question très importante: la signification de certains cellules fusiformes radiales traversant toute la couche moléculaire.

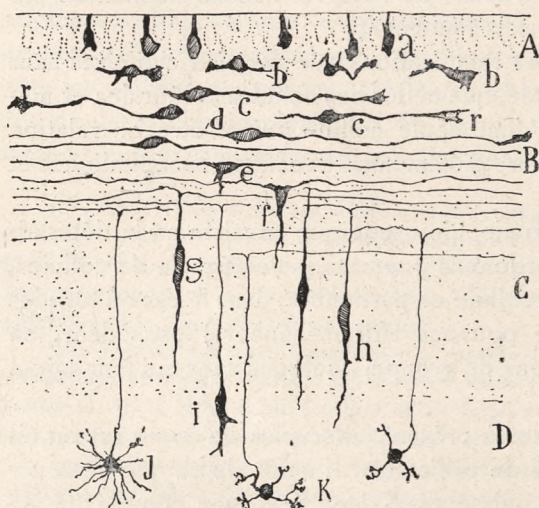


Fig. 1.^a — Schema destiné à montrer toutes les formes et toutes les positions prises par les grains pendant leur évolution. A, couches des cellules indifférentes; B, couche des grains au stade de bipolarité horizontale; C, couche plexiforme; D, couche des grains; g, h, stade de la bipolarité verticale; i, j, grains embryonnaires; k, grain presque parfait.

Nos recherches ultérieures comblèrent cette lacune et nous permirent signaler les phases en vertu desquelles les *grains superficiels* deviennent des *grains profonds*.

Les grains superficiels passent par des métamorphoses extrêmement curieuses qui rappellent en partie celles des corpuscules unipolaires des ganglions rachidiens.

Le cervelet des mammifères nouveaux-nés, souris, lapin, chien, homme, etc., possède, on le sait, au-dessus de

la couche moléculaire une zone spéciale constituée par de petits corpuscules, tassés les uns contre les autres, qu'on a rappelés *grains super-*

(1) Voir le mémoire précédente, figure 2.

ficiels. Or ces corpuscules diminuent de nombre à mesure que le cervelet avance dans son évolution, et il arrive un moment, à l'époque adulte, où ils disparaissent complètement. (Fig. 2, A).

Quel est donc le sort de ces cellules dont le nombre diminue précisément au fur et à mesure que s'accroît celui des vrais grains ou des grains profonds?

Au début de nos études sur le cervelet, nous avons déjà remarqué que les couches profondes des grains superficiels sont composées de cellules bipolaires fusiformes, allongées en sens tangentiel et pourvues de longues expansions parallèles à l'axe longitudinal de la lamelle cérébelleuse. On aurait cru qu'il s'agissait là de fibrilles *parallèles* analogues à celles que naissent du cylindre-axe des grains profonds. Eh bien, ces cellules bipolaires ne sont en réalité pas autre chose que les formes primitives des grains profonds. Grâce à une émigration à travers la couche moléculaire sous-jacente, ces corpuscules, au rebours des

cellules bipolaires des ganglions rachidiens qui de centrales de viennent périphériques, gagnent la profondeur des lamelles du cervelet pour y prendre tous les caractères des grains adultes. Avant d'en arriver là, ces corpuscules passent par les phases suivantes: 1° Du corps de la cellule bipolaire horizontale descend un appendice protoplasmique qui peu à peu entraîne avec lui vers la profondeur le corps cellulaire, y compris le noyau; 2° Cet appendice qui s'avance perpen-

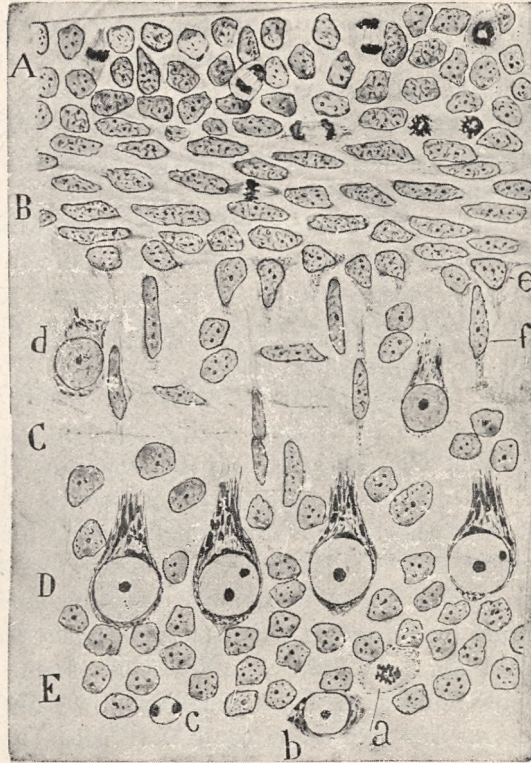


Fig. 2. — Coupe d'une circonvolution cérébelleuse. Lapin nouveau-né. Méthode de Nissl. A, zone de cellules indifférentes dont quelques-unes sont en mitose; B, zone des cellules fusiformes horizontales; C, zone plexiforme; E, couche des grains; a, cellule en mitose au milieu des grains; b, cellule de Golgi; D, zone des cellules de Purkinje; b, grain fusiforme en voie de émigration vers la zone des grains (E).

diculairement dans l'épaisseur de la zone moléculaire y constitue un élément allongé pourvu de deux expansions: l'une ascendante, se continuant à la partie supérieure de la couche moléculaire par un fibrille parallèle, l'autre descendante, terminée librement près de la zone des grains profonds (fig. 1, *h*); 3° Quand la cellule, entraînée pour ainsi dire par et dans l'appendice descendant, est parvenue à la couche des grains profonds, on voit l'expansion ascendante s'amincir et prendre l'aspect d'un cylindre-axe qui se continue par une fibrille parallèle; alors le corps cellulaire donne naissance à trois ou plusieurs appendices courts qui ne tardent pas à devenir les expansions protoplasmiques caractéristiques des grains profonds. (Fig. 1, *i, j*).

Cette histoire évolutive nous apprend donc deux faits intéressants: d'abord, nous voyons la fibrille parallèle se fixer pour ainsi dire à demeure et d'une manière définitive dans la région qu'elle occupait lorsqu'au début elle était représentée par les deux extrémités de la cellule bipolaire horizontale; c'est exactement ce que nous avons vu se produire dans les ganglions rachidiens; ensuite c'est le cylindre-axe ascendant et les expansions digitiformes du grain qui se trouvent être le résultat d'un étirement protoplasmique (1).

A fin que lecteur habitué à examiner des coupes colorées par les méthodes ordinaires, puisse se faire une idée d'ensemble sur la disposition des couches du cervelet jeune, lors de l'époque de l'émigration des grains superficiels, nous reproduisons ici une figure empruntée à notre livre *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Tomo II. Madrid, 1904. Cette figure nous montre que chez le lapin nouveau-né il y a dans l'épaisseur des grains superficiels un processus très actif de mitose (*A*). (C'est la fig. 2 de cet opuscule).

(1) Nous avons emprunté cette description à un travail de mon frère intitulé *El encéfalo de los reptiles*, 1891. Dans ce mémoire, à l'occasion de décrire la neurogenèse du cervelet, il expose mon opinion sur les curieuses évolutions des grains. Pour notre texte actuelle nous avons profité la traduction française faite par le Dr. Azoulay de nos conférences de Barcelone. «Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux». Paris, 1894.

Sans avoir connaissance de notre découverte, Lugaro arriva aux mêmes conclusions (Lugaro «Sulla histogenesi dei granuli della corteccia cerebellare». *Monit. zoolital.* Tom. V, No. 6 et 7, 1895. Calleja, Schaper, Athias, Terrazas, Watterville, etc., ont donné, *mutatis mutandis*, des descriptions semblables.

VIII

EVOLUTION DES GRANDES CELLULES ÉTOILÉES
DE LA COUCHE DES GRAINS ET D'AUTRES
CORPUSCULES DU CERVELET (1)

Nous avons représenté sur les figures 1 et 2, dessinées d'après le cervelet du lapin et du chat nouveau-nés, les phases principales que l'on observe pendant le développement des cellules étoilées à axone

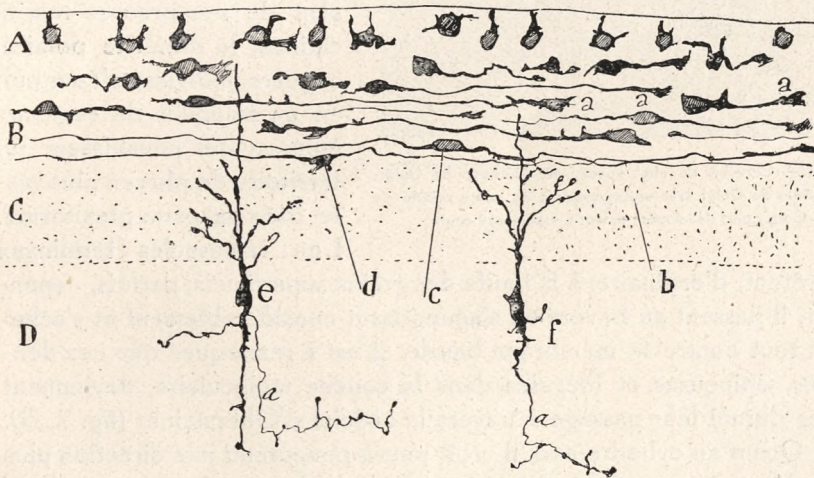


Fig. 1. — Coupe longitudinale d'une lamelle cérébelleuse. Lapin nouveau-né. Méthode de Golgi. A, couche des cellules indifférentes; B, couche de cellules bipolaires ou des grains au stade de bipolarité horizontale; e, f, cellules de Golgi très embryonnaires; a, cônes de croissance.

court. Ces neurones ont déjà dépassé le stade de néuroblaste quand le chromate d'argent est susceptible de les imprégner. On les voit donc

(1) Nous empruntons ce texte à notre livre: *Textura del sistema nervioso*, etc., tomo II, 1904. La version française est faite par le Dr. L. Azoulay.

pour la première fois sous la forme bipolaire. Terrazas a montré que l'aspect fusiforme était leur dominante (1). Ils possèdent, alors, deux appendices: l'un dendritique ou externe, enfoncé dans la zone plexiforme et couvert d'épines; l'autre axile ou interne, variqueux de longueur variable et finissant, après avoir émis quelques collatérales rudimentaires, en pleine couche

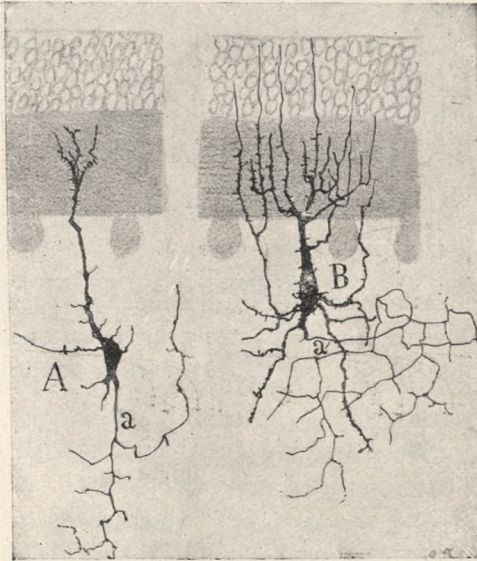


Fig. 2. — Cervelet de chat nouveau-né. Méthode de Golgi. A, cellule de Golgi très embryonnaire; B, autre cellule de Golgi, plus développée; a, leur cylindre-axe court.

des grains (figs. 1 et 2, a). Une expansion protoplasmique descendante part habituellement du corps, surtout de la région où le cylindre-axe prend naissance. Cette expansion est souvent la souche même de l'axone.

Plus tard, le corps augmente le volume, les expansions basilaires se multiplient, s'allongent et poussent de nombreuses ramifications; la dendrite polaire, naguère indivise, s'épanouit en un bouquet de rameaux épineux qui envahissent un territoire de plus en plus vaste dans la zone plexiforme.

Les ramuscules terminaux s'arrêtent, d'ordinaire, à la limite des grains superficiels; parfois, cependant, il passent au travers en s'amincissant considérablement et s'achèvent tout contre la membrane basale. Il est à remarquer que ces dendrites, épineuses et inégales dans la couche moléculaire, deviennent lisses durant leur passage à travers la couche d'Obersteiner (fig. 2, B).

Quant au cylindre-axe, il croît peu-à-peu, prend une direction plus ou moins oblique ou horizontale et décrit de grandes sinuosités; le nombre de ses collatérales augmente en même temps, au point que son arborisation terminale embrasse une très grande étendue. Cette arborisation est déjà fort compliquée chez le chat âgé de quinze jours, presque autant que chez l'adulte. Toutefois, les derniers ramuscules axiles variqueux et flexueux, ceux-là mêmes qui pénètrent dans les îlots cérébelleux, n'apparaissent complètement développés que lorsque cet animal

(1) TERRAZAS: «Rev. trimestral micrográfica». T. II, 1897.

est parvenu à l'âge d'un mois. Il en est encore ainsi pour le lapin. Popoff (1) affirme avoir surpris quelques cellules étoilées en pleine couche plexiforme chez un embryon de mouton de 14 centimètres. Cette position indiquerait, d'après lui, que ces cellules proviennent de l'assise d'Obersteiner. Athias (2) partage cette opinion. Les cellules de Golgi déplacées, que nous avons découvertes et qu'il a observé aussi dans le cervelet du chat, seraient, pour cet auteur un argument de plus en faveur de cette manière de voir.

(1) POPOFF: «Zur Frage über Histogenese der Kleinhirnrinde. Biol. Centralblatt». Bd. XV, 1895. — «Weitere Beiträge zur Frage über Histogenese der Kleinhirnrinde. Biol. Centralblatt». Bd. XVI, 1895.

(2) ATHIAS: «Journal d'Anatomie et de la Physiol. normal et pathologique». Num. 4, 1897.

IX

LA CHARPENTE NEUROFIBRILLAIRE DANS LA
CELLULE DE PURKINJE JEUNE,
ET SON ÉVOLUTION (1)

La charpente neurofibrillaire dans la cellule de Purkinje jeune.
Les transformations de la cellule de Purkinje apparaissent aussi très nettement dans les préparations exécutées suivant la méthode neurofibrillaire au nitrate d'argent réduit. On y peut suivre les phases de croissance et les métamorphoses de la ramure dendritique (fig. 1); on y constate également que le cylindre-axe affecte, à ses débuts, une épaisseur exceptionnelle, que les dendrites émanent de la base du corps cellulaire et que le noyau y occupe une position latérale.

Mais ce que ce genre de préparations est surtout destiné à montrer, c'est l'aspect du réseau neurofibrillaire dans les diverses parties du corpuscule en voie de développement. Comme on le voit, en *a*, sur la figure 1, le cylindre-axe est constitué par un faisceau de neurofibrilles. Le corps renferme un réseau très évident, dont les travées épaisses et longitudinales vont du cylindre-axe aux grosses dendrites ascendantes. Celles-ci sont remplies de même par un réticulum à mailles allongées. Leurs derniers ramuscules, qui se perdent dans la couche moléculaire, semblent n'être formés que par une neurofibrille unique, librement terminée et parfois redoublée. Il existe sans doute une couche épaisse de neuroplasma autour des dendrites, à en juger par leur diamètre relativement considérable dans les coupes traitées par la méthode de Golgi.

(1) Cette description, que nous résumons, ainsi que les figures 1 et 2 sont empruntées à notre ancien mémoire: *Une méthode simple pour la coloration elective du reticulum protoplasmique &c.* (Traduction de l'espagnol par L. Azonlay). «Bibliographie anatomique». Fas. 1. Tome XIV, 1904.

Les figures 1 et 2 et montrent deux phases de l'évolution de l'appareil neurofibrillaire de la cellule de Purkinje chez le chien.

Nous avons déjà dit que le réticulum neurofibrillaire embryonnaire des cellules de Purkinje a été confirmé par Tello chez les oiseaux, dans

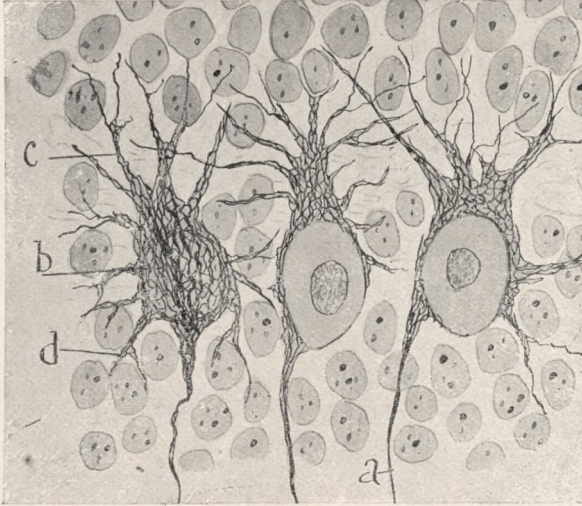


Fig. 1. — Cellules de Purkinje; Chien âgé de trois ou quatre jours. *a*, cylindre-axe; courant de neurofibrilles convergent dans le cylindre-axe; *d*, neurofibrilles des dendrites basales. (Impregnation par le nitrate d'argent sans fixateur.)

lequels les dites neurones se disposent, d'une façon discontinue, sous la forme d'amas linéales (1904).

Nouvelles recherches sur l'appareil neurofibrillaire des cellules de Purkinje (1)

Dans un travail récent public en 1926 nous avons nouvellement exploré ce réticulum tant dans les embryons d'oiseau que chez les mammifères nouveau-nés ou très jeunes. Les paragraphes suivants sont empruntés à ce mémoire.

Cette description complète et développe celle, très laconique, faite en 1903.

(1) CAJAL: Sur les fibres mousseuses et quelques points douteux de la texture de l'écorce cérébelleuse. *Travaux du Lab. de recherches biol. &.* Tome XXIV. Fasc. 2 et 3, 1926.

Nous distinguerons trois phases dans le développement des cellules de Purkinje, à savoir: la phase de *corpuscule fusiforme*, celle de la *cellule étoilée à dendrites désorientées* et la phase d'*orientation et d'aplanissement du ramage ou panache dendritique*.

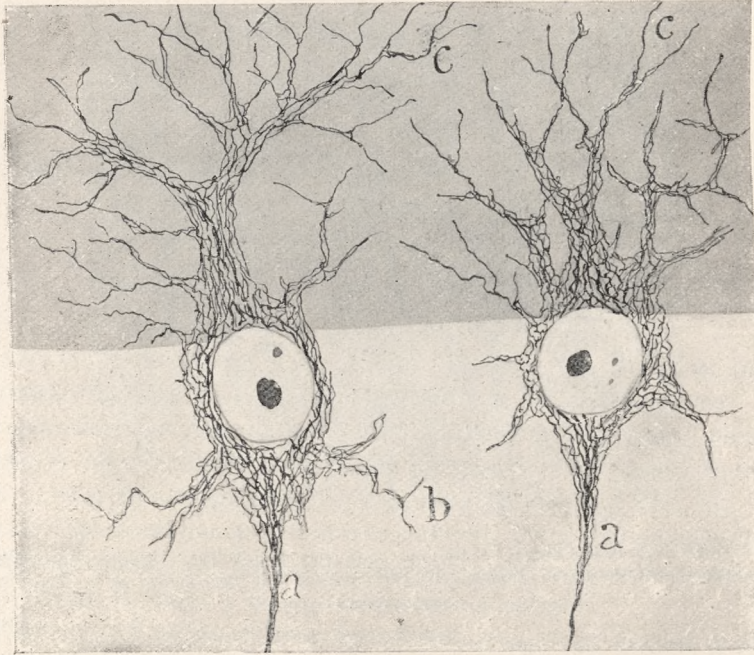


Fig. 2. — Deux cellules de Purkinje: cervelet de Chien âgé de dix jours. a, cylindre-axe; b, dendrites basilaires; c, fines dendrites formées d'une fibrille unique. (Figure publiée en 1904). Coloration par le nitrate d'argent sans fixateur. (Formule I).

Phase du corpuscule fusiforme. — Malgré les travaux déjà anciens de Propoff, Calleja, Athias et les nôtres, on n'a encore pu préciser jusqu'à présent, avec certitude, le stade de neuroblaste des neurones de Purkinje. Quand on colore à l'aide des méthodes ordinaires (Nissl, hématoxyline) des embryons de poulet de dix et même de onze jours depuis le commencement de l'incubation, l'écorce cérébelleuse apparaît formée par une multitude de cellules serrées, sans stratification bien définie. Cependant, on aperçoit à une certaine profondeur du massif corpusculaire (embryon de poulet de dix à onze jours), une bande de noyaux plus volumineux disposés en plusieurs strates irrégulières, et entourés d'un protoplasme relativement abondant, surtout vers le pôle superficiel. Ce sont là les cellules de Purkinje jeunes, et

dont les expansions n'attirent pas encore l'argent colloïdal, et ne fixent non plus le chromate d'argent. Du moins, dans nos essais de la méthode de Golgi, nous n'avons pas réussi à obtenir de résultat positif.

Il faut arriver au douze ou treizième jour de l'incubation pour obtenir, par les procédés neurofibrillaires, une coloration passable des dendrites et de l'axone, avec des variations d'intensité suivant les régions explorées; car on sait bien que tous les territoires cérébelleux ne montrent pas le même degré de développement. En échange, dans les embryons du quatorzième jour, les imprégnations sont plus générales et plus constantes, et se prêtent à une analyse utile.

Ainsi que le fait voir la figure 3, *D*, les somas de Purkinje allongés dans le sens radial, se rangent en diverses strates. Vers le bas, poussent les axones qui se perdent dans la profondeur du cervelet; tandis que des côtés, et du pôle supérieur des corps cellulaires, émergent les dendrites, celles-ci venant à affecter la disposition de faisceaux de neurofibrilles sobremment dichotomisés. Il est courant de remarquer que, les dendrites des corpuscules les plus inférieurs se fraient un passage entre les somas de ceux situés dans des plans plus tangentiels, abordant les rangées profondes des grains superficiels, ou couche d'Obersteiner. Le noyau ovoïdal occupe d'ordinaire le pôle inférieur de la cellule, et se trouve plus ou moins latéralisé, raison pour laquelle les expansions semblent se continuer par un massif protoplasmatique tangentiel (fig. 3 et 4). Puisqu'il y a des corpuscules de Purkinje situés très profondément au-dessous de leurs semblables, il est évident que leurs dendrites ascendantes atteignent une grande longueur en traversant les interstices des éléments congénères superposés. A ce moment, la couche moléculaire ne s'est pas encore différenciée, d'où il s'ensuit que l'on ne saurait encore en réalité parler de *grains superficiels* et de *grains profonds* puisque la différenciation de ces types neuronaux minuscules ne se trouve pas encore initiée.



Fig 3 — Cervelet de l'embryon de poulet du douzième jour de l'incubation. *A*, couche des grains superficiels ou germinaux; *B*, couches des grains en train de differentiation; *D*, cellules de Purkinje fusiformes; *E*, formation granuleuse profonde.

Dans ce stade, la cellule de Purkinje représente une phase antérieure à ce que nous avons appelé (1) *phase de désorientation initiale*, confirmée par Tello (2) dans les embryons de héron.

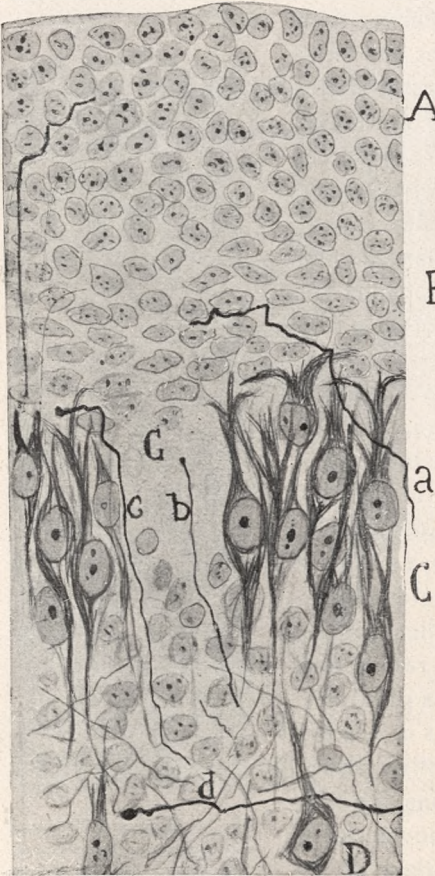


Fig. 4. — Coupe du cervelet de l'embryon de poulet du quatorzième jour de l'incubation: A, grains superficiels; B, grains en cours d'évolution; C, couche des cellules de Purkinje; D, neurone placé profondément; a, fibre égarée entre les grains; b, fibres terminées par un bouton qui s'engageait dans un espace dépourvu de cellules de Purkinje.

Chez les mammifères, et tout particulièrement chez la souris blanche, la phase de corpuscule fusiforme ne se révèle que dans les derniers jours de la vie fœtale (*vermis*). Cependant, si nos observations retombent sur le *floculus*, où le développement cérébelleux apparaît retardataire, la dite phase se montre aussi à nos yeux sous ses caractères typiques, ainsi que nous le signalons dans la figure 5, C. Les cellules de Purkinje apparaissent, par conséquent, dans de telles préparations, disposées en plusieurs couches serrées, avec l'axone dirigé vers la profondeur, et les dendrites, en nombre variable, dirigées vers le massif de grains superposés. Ces dendrites bourgeonnent de tous les côtés, du soma; mais il s'en détache toujours une ou deux singulièrement robustes et à orientation radiale.

Il s'ensuit de ce qui vient d'être exposé, que la disposition monostratifiée des somas de Purkinje adultes provient du déploiement ou glissement en sens tangentiel de ces somas, au fur et à mesure du développement de l'aire

cérébelleuse superficielle et des lamelles. Il paraît donc probable que la dotation des éléments de Purkinje est déjà complète en ce

(1) CAJAL: «Un sencillo método de coloración del retículo protoplásmico, etc.». Tomo II. *Trabajos*, etc., pág. 214, 1903.

(2) TELLO: «Las neurofibrillas en los vertebrados inferiores». *Trabajos del Laboratorio de Investig. biol.* Tome III, 1904.

temps, parce qu'on n'y surprend point de phénomènes de multiplication. Le processus ultérieur consisterait donc, nous le repêtons, en une série de dislocations et d'émigrations tangentielles, avec différenciation successive des neurofibrilles. Il ne faut pas perdre de vue non plus que, dans le bande de corpuscules de Purkinje embryonnaires décrits plus haut, il s'en trouve qui sont moins différenciés que les autres, et partant, plus jeunes. On découvre en effet des somas dans lesquels on ne peut guère distinguer les neurofibrilles et dont les expansions sont apparemment plus fines et plus simples. En règle générale, ces éléments moins différenciés gisent au-dessous des plus gros et plus différenciés.

Enfin, on trouve aussi parfois au-dessous et à assez de distance des neurones de Purkinje, de gros corpuscules fusiformes ou triangulaires solitaires (fig. 4, D). Représentent-ils les formes jeunes des cellules de Golgi qui résideront, avec le temps, dans la couche des grains? ou bien s'agit-il là plutôt d'éléments de Purkinje retardataires ou égarés?

Phase à cellule étoilée à dendrites désorientées. — Cette phase, contemporaine de l'apparition d'un rudiment de couche moléculaire, et que nous avons déjà décrite depuis des années, se caractérise par la formation d'un grand nombre de dendrites latérales et ascendantes, qui se dichotomisent à plusieurs reprises et se terminent dans divers plans à l'aide de pointes coniques. Les plus longues d'entre elles se prolongent jusqu'à la zone des corpuscules bipolaires horizontaux déjà différenciée à cette époque. Les coupes tangentielles aux lamelles prouvent que le ramage dendritique n'a pas encore subi l'aplatissement caractéristique des phases ultérieures, ainsi que nous le faisons voir dans la figure 7, A, où les cellules ostendent une figure étoilée, les expansions s'entrecroisent et engendrent un plexus com-

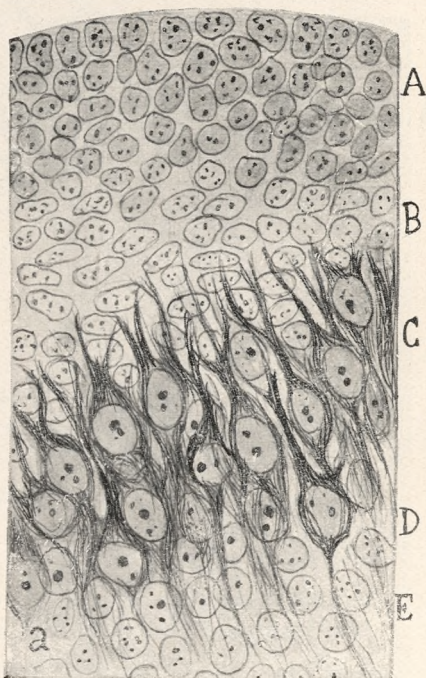


Fig. 5.— Coupe du *floculus* de la souris nouvelle-née; C, cellules de Purkinje embryonnaires disposées en trois ou quatre couches; E, formation granuleuse profonde.

pliqué. Celui-ci se simplifie cependant à mesure que les coupes intéressent des étages plus superficiels; cette circonstance annonce un commencement de régularisation du panache terminal.

Nous n'insisterons pas ici sur les caractéristiques de cette phase, car nous les avons exposées il y a déjà longtemps; nous nous contenterons d'y ajouter quelques détails.

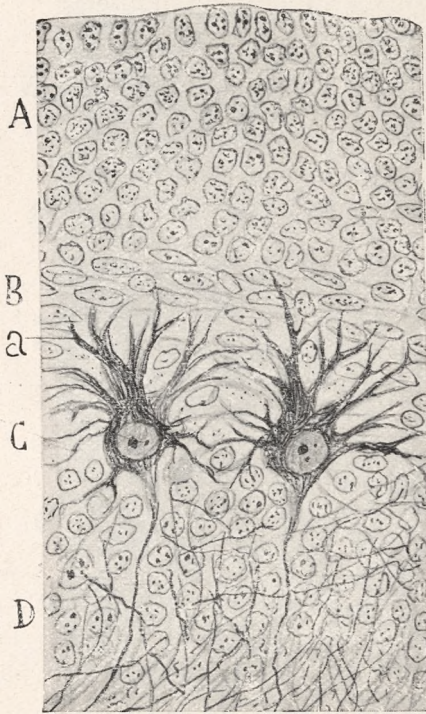


Fig. 6. — Deux neurones de Purkinje pris du cervelet du chien nouveau-né (lobule latéral). On y observe l'existence de prolongements latéraux et le manque d'aplanissement de l'arborisation dendritique ascendante.

Remarquons tout d'abord que dans les embryons d'oiseaux nouveau-nés (hirondelle, moineau, etc), les éléments de Purkinje ne constituent point une formation continue, mais que, ainsi que Tello le constata chez le héron, ils se disposent en groupes séparés par zones ou bandes antéro-postérieures d'un aspect pâle. Chez l'hirondelle nouveau-née, chaque lamelle présente huit pléiades de ce genre ou davantage encore, dont la quantité cellulaire varie pour chacune d'elles. Cette division en foyers est déjà visible dans l'embryon de poulet du quatorzième jour.

Il est une autre particularité intéressante qui consiste dans l'apparition de fibres nerveuses afférentes, situées d'ordinaire au-dessous du plan des cellules de Purkinje, entre les grains profonds, c'est-à-dire dans la région où ces éléments se différencient.

Les fibres auxquelles nous faisons allusion appartiennent à quatre variétés:

a) Les plus grosses, abondantes et convergentes, sont représentées par les axones de Purkinje. Il est indubitable qu'à cette époque, ces neurites se trouvent déjà pourvues de l'une ou l'autre collatérale, comme le révèle d'ailleurs la méthode de Golgi; mais les procédés neurofibrillaires ne les dénoncent pas clairement.

b) D'autres conducteurs, également robustes, croisent le massif des cellules de Purkinje et envahissent la zone des grains superficiels,

où ils se terminent souvent en boules. Nous estimons comme probable que ces cylindres-axes appartiennent à la catégorie de ceux égarés, et peut-être à celle des fibres en anse de Cajal-Smirnow.

Quelques-uns de ces axones ascendants sont si précoces, qu'ils se présentent déjà dans l'embryon de poulet du treize au quatorzième jour, comme nous l'avons dit précédemment.

c) Les nombreux conducteurs fins et pâles, qui constituent un plexus lisse situé entre les grains profonds, appartiennent-ils à des collatérales des axones de Purkinje? Nous ne saurions le préciser.

d) Enfin, de robustes cylindres-axes horizontaux ou obliques qui croisent la zone des grains profonds et se terminent communément par des grossissements ovoïdaux.

Dans certaines préparations de l'embryon de poulet du quatorzième jour, nous avons encore remarqué, dans la portion la plus profonde des grains superficiels, au-dessus du parage où s'organiserait la couche moléculaire, quelques fibres longitudinales pourvues d'épaississements, et peut-être en continuation avec des éléments fusiformes (phase bipolaire horizontale du grain). Nous ferons allusion plus loin à ces fibres qui se colorent d'une manière très inconstante (fig. 9, a).

Phase d'orientation et d'aplatissement du ramage ou panache dendritique. — Nous avons traité largement de cette intéressante transformation dans nos mémoires sur le cervelet, et c'est aux dessins et aux descriptions qu'ils contiennent que nous renvoyons le lec-

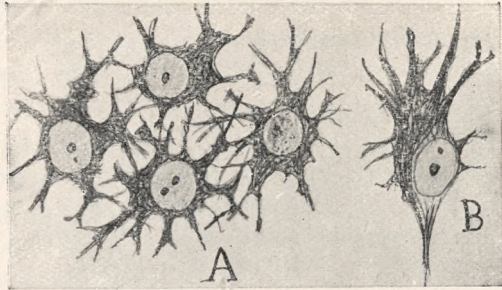


Fig. 7. — Coupe tangentielle d'une lamelle cérébelleuse de l'hirondelle sur le point d'éclore.

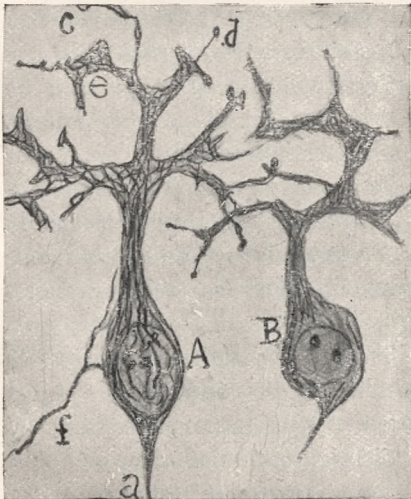


Fig. 8. — Détails de la structure du ramage de Purkinje: a, axon; d, filament neurofibrillaire terminé par un bouton; e, renflements chiasmatisques; f, fibre grimpante. (Hirondelle âgée de quatre à cinq jours.)

teur. Rappelons que cette phase se caractérise par les traits suivants: a) apparition d'une zone granuleuse ou plexiforme au niveau des panaches dendritiques; b) aplanissement successif de ces derniers en sens antéropostérieur (*vermis*), associé à l'enrichissement des branches secondaires et, surtout, des branches terminales du panache; c) dispa-

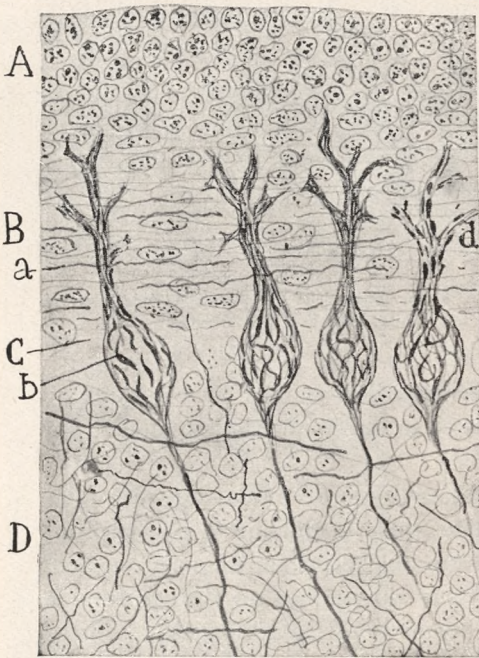


Fig. 9. — Coupe sagittale du cervelet de l'embryon de poulet presque à terme. A, Couche des grains indifférenciés; B, zone moléculaire primitive; C, cellules de Purkinje; D, couche des grains profonds; a, fibrilles parallèles; b, d, fuseaux neurofibrillaires.

rition des dendrites latérales et descendantes du soma, lequel affecte maintenant une configuration piriforme prolongée; d) différenciation chaque fois de plus en plus accentuée, dans l'aire du massif des grains superficiels, des étages suivants: l'un *inférieur*, formé par des éléments fusiformes longitudinaux, c'est-à-dire, parallèles aux lamelles cérébelleuses; et l'autre *supérieur*, composé de corpuscules polyédriques, dont quelques-uns présentant des marques de mitose. Cette zone représente, comme on le sait, la réserve de cellules germinatives ou indifférentes d'où proviendront plus tard les grains et tous les neurones de la couche plexiforme adulte. Le lecteur désireux de rafraîchir ses souvenirs sur de si curieuses émigrations et sur la métamorphose des grains trou-

vera de vieilles données dans nos anciennes recherches sur le cervelet et dans le précieux mémoire de Lugaro.

Pour le moment, nous en rapportant spécialement aux corpuscules de Purkinje, nous nous bornerons, afin d'éviter des répétitions, à signaler quelques particularités évolutives de la charpente neurofibrillaire du panache dendritique correspondant à la phase qui nous occupe.

Remarquons tout d'abord que le soma se trouve déjà complètement fourni de neurofibrilles, le noyau occupant une position axiale au lieu de se trouver latéralisé comme dans les phases antérieures. C'est pour cette raison que l'axone où se réunissent les fibrilles qui entourent

le noyau surgit à présent du pôle inférieur de la cellule, à l'aide d'un faisceau de filaments pâles qui, disposés en cône, se concentrent et se fondent apparemment en une fibre compacte et fortement colorée (voir les fig. 9 et 10). Quand il s'agit d'embryons d'oiseau (fig. 9), il n'émerge du pôle superficiel qu'une seule grosse expansion radiale qui se dichotomise à plusieurs reprises. Il apparaît au niveau des divisions certains épaississements triangulaires, à manière de chiasmas de neurofibrilles, et les derniers rameaux obliques ou ascendants se terminent soit par des épaississements variqueux où paraissent se fondre plusieurs filaments, soit au moyen de neurofibrilles isolées couronnées par un tout petit bouton (fig. 8, *d*). Les projections collatérales finissent en pleine couche moléculaire qui en est à ses commencements; tandis que les projections terminales s'aventurent, sur un certain trajet, dans la zone de cellules fusiformes horizontales.

Il est évident que le développement du panache terminal et le nombre de ses branches secondaires collatérales, varient avec l'âge de l'animal. Ainsi, dans les embryons de poulet du seize au dix-septième jour, les branches secondaires sont rares et le panache est pauvre en expansions, tandis que chez l'hirondelle et le moineau nouveau-nés, le ramage affecte une plus grande complexité et plus d'ampleur.

Il apparaît encore plus riche chez le chien de deux à quatre jours, où, au lieu de n'émerger du corps qu'une seule tige ascendante, il en pousse souvent deux ou davantage, donnant lieu à une ramification aplanie et relativement touffue. On aperçoit dans la figure 10, *C*, correspondante au chien de huit jours, une zone moléculaire assez épaisse, et une grande quantité d'expansions protoplasmiques collatérales, terminées dans toute l'épaisseur de la zone précitée. Observons que les branches les plus hautes, souvent pointues, semblent perforer la zone des *cellules fusiformes horizontales*, zone qui diminue progressivement de grosseur. Dans cette phase, l'aplanissement du panache est déjà parfait, perfection à laquelle il arrive par degrés. On constate d'ordinaire dans des embryons de poulet du dix-sept au dix-huitième jour, et chez des oiseaux nouveau-nés ou de deux ou trois jours (coupes horizontales du *vermis*), que les intervalles entre ces panaches sont inégaux, les expansions latérales se touchant presque avec celles qui les avoisinent.

Dans ces préparations, outre les faits constants, ont été surpris de voir des détails de caractère insolite et d'une interprétation difficile. Nous allons en citer quelques-uns:

Il est fréquent de trouver dans le cervelet du chien de quatre à huit jours, outre le plexus nerveux intergranulaire (fig. 10), de nombreuses fibres égarées et terminées en boule (fig. 10, *a*). Il en est de fines qui

sillonent obliquement la couche moléculaire, et de grosses confinées dans la zone des grains. Il n'est pas rare non plus d'observer des conducteurs brusquement dilatés, de la tuméfaction desquels poussent une ou deux branches ascendantes (fig. 10, *b*). On ne saurait que difficilement préciser la nature de ces dernières fibres; nous estimons néanmoins vraisemblable qu'il s'agit là de fibres mousseuses détenues. Dans cette même figure apparaissent parfaitement dessinés quelques fins

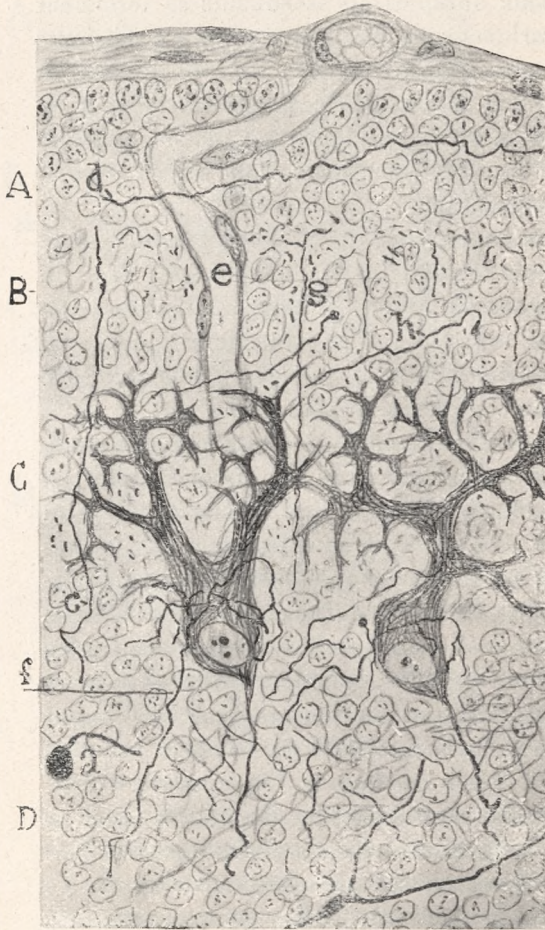


Fig. 10.—Coupe du cervelet de chien âgé de huit jours: *A*, couche des cellules ou grains germinaux; *B*, couche des corpuscules fusiformes (grains en voie d'évolution); *C*, couche moléculaire; *D*, grains profonds ou émigrés; *a*, fibre se terminant en boule; *b*, renflement de trajet d'une fibre probablement mousseuse; *c*, fibre égarée ou de Cajal-Smirnow; *d*, une autre à trajet tangentiel; *e*, capillaire; *g*, axone de grain; *h*, une autre fibre égarée se terminant au moyen d'un bouton.

axones qui, provenant de la couche des grains, croisent toute la couche moléculaire et se bifurquent dans l'épaisseur de la zone des cellules horizontales, ou, à mieux dire, entre cette sous-zone inférieure des grains superficiels et la sous-zone superficielle des éléments non différenciés. Etant donné que ce fait est exceptionnel, et que les fibres dichotomisées paraissent être continuée par une fibre parallèle, nous croyons qu'il s'agit ici de quelque anticipation dans la genèse des expansions des cellules fusiformes horizontales avec précocité anormale de la dislocation du soma vers la région des grains profonds (fig. 10, *g*). Quoi qu'il en soit, le cas nous semble constituer l'une de tant d'autres aberrations de l'émigration et du développement des neurones embryonnaires, anomalies qui sont plus communes dans le cerve-

let que dans d'autres centres. Elles ne sont pas rares non plus les aberrations de distribution et de trajet des fibres grimpantes jeunes. Sur ces anomalies évolutives F. de Castro (1) a fait une bonne étude, surtout en ce qui concerne les formes hypertrophiques de l'arborisation terminale.

On observe une autre particularité éventuelle dans les cellules de Purkinje, d'animaux jeunes, et qui a déjà été signalée en passant, il y a longtemps, par Tello, chez les oiseaux nouveau-nés (héron ou pie): le réticule des cellules de Purkinje apparaît raréfié, laissant voir des épaississements fusiformes et des formes arciformes anastomosées qui constituent une charpente robuste visible même à de faibles grossissements. De semblables tuméfactions fusiformes rappellent tellement celles qu'offrent les jeunes mammifères soumis à l'action du froid (lapin, chien et chat nouveau-nés ou de peu de jours), qu'il est impossible de ne pas les attribuer à la même cause. En effet, d'après nos notes au sujet des conditions d'apparition de ce phénomène; il s'ensuit que celui-ci est constant chez les oiseaux nouveau-nés ou de peu de jours (moineau, hirondelle, pie, etc.) pourvu que, avant d'arriver au laboratoire, ceux-ci aient été soumis à une température de 20 ou 22°. Les grossissements fusiformes se présentent aussi chez le poulet, à condition que les œufs aient été refroidis quelques heures avant l'extraction de l'embryon. Il en a été ainsi avec les cellules de poulet du dix-neuf au vingtième jour d'incubation reproduites dans la figure 9, *b*. Remarquons que les grossissements fusiformes se détachent clairement jusque dans les plus fines dendrites, dans lesquelles, par suite de la concrétion de la matière argentophile, ils présentent une grande quantité de neuroplesme, souvent situé à la périphérie.

L'observation précédente démontre que le processus de transformation du réticule sous l'action du froid, qui a tant de points de contact avec la métamorphose des neurofibrilles dans la rage, peut se présenter avec grande précocité dans les embryons et les fœtus, fait dont il faut absolument tenir compte pour ne pas donner comme normales des dispositions qui sont franchement pathologiques.

Nous sommes nous-même tombé dans cette erreur dans notre premier travail sur les neurofibrilles (2) du lapin nouveau-né et du lapin

(1) FERNANDO DE CASTRO: «Nota sobre algunas terminaciones aberrantes de fibras trepadoras estudiadas en el cerebelo del perro joven». *Trabajos del Laboratorio de Investig. biol.* Tome XVIII, 1920.

(2) CAJAL: «Un sencillo método da coloración selectiva del reticulo protoplásmico, etc.». *Trabajos, etc.* Tomo II, 1903. (Presque toutes les figures concernant la moelle épinière montrent dans les neurofibrilles les effets de l'action du froid.)

jeune, erreur alors excusable, car on ne connaissait pas encore les singuliers effets du roïd sur l'appareil neurofibrillaire. Ce n'est que plus tard que nous-même, Tello, Donaggio, etc., nous avons mis ce phénomène surprenant au clair, certes par trop oublié aujourd'hui par les neurologistes, bien qu'il soit démontrable par trois méthodes: celle au nitrate d'argent réduit (avec diversité de fixateurs) celle de Donaggio et celle de Bielschowsky.

Pour mettre fin à cette étude rapide sur le cervelet embryonnaire coloré par les procédés neurofibrillaires, nous faisons voir dans la figure 10 appartenant au chien de huit jours, une phase très avancée du ramage de Purkinje. Que l'on remarque la présence de fibres grimpan-tes au niveau du soma des cellules de Purkinje (fig. 10, g), et dont quelques-unes terminent par des anneaux ou par de petits boutons; le plexus interstitiels fin de la zone des grains profonds et un vaisseau capillaire qui traverse la couche moléculaire et ne semble exercer aucune attraction sur les dendrites (fig. 10, e).

Quel sont les agents hypothétiques modeleurs du panache dendritique des cellules de Purkinje? Dans quelques-unes de nos communications déjà anciennes, nous avons mis en rapport la croissance et la complication du panache avec l'apparition des *fibres parallèles* de la couche moléculaire, et par conséquent, avec l'émigration des grains. Mais cette opinion, qui concorde bien avec la doctrine d'Ariëns Kappers relative à la progression stimulipète des dendrites (les stimulus arriveraient aux cellules de Purkinje par les fibres parallèles et celles en corbeille), ne laisse pas d'être une conjecture qui a besoin d'être confirmée. Jusqu'à ce que l'on arrive à découvrir le vrai mécanisme d'une si curieuse métamorphose, nous pouvons accepter cette supposition comme une hypothèse d'essai.

En tout cas, nos observations récentes nous obligent à modifier un peu notre vieille opinion au sujet de l'époque à laquelle les fibres parallèles commencent à agir. Parfois, dans des coupes bien colorées, nous avons surpris dans la sous-zone de corpuscules fusiformes, et cela dans certaines préparations de l'embryon de poulet du seizième ou dix-septième jours, alors que la couche moléculaire ne s'est pas encore nettement différencié, un assez grand nombre de fibres longitudinales interrompues, qui nous ont paru naître des pôles de ces corpuscules. Les somas de ceux-ci n'attirent pas encore l'argent colloïdal. Nous soupçonnons donc, sans préjudice de l'action stimulante des fibres parallèles adultes ou communes, qu'à une période antérieure de l'évolution, les prolongements des éléments fusiformes exercent aussi leur influence, en orientant les dendrites de Purkinje dans leur commencement,

et en initiant, par conséquent, l'étirement et le modelage du panache terminal.

Quant aux nids nerveux et aux fibres transversales, ils n'exerceraient leur influence que plus tard.

Apparition de la charpente neurofibrillaire dans les rosacés des fibres mousseuses.

Le fait que des fibres diffusément ramifiées, provenant de la substance blanche, arrivent à la couche des grains, est une observation déjà ancienne, réalisée dans des fœtus, des animaux nouveau-nés ou jeunes par Golgi, nous-même, Retzius, Calleja, Terrazas, Athias et d'autres auteurs. Ainsi que nous l'avons fait remarquer (1) la méthode au chromate d'argent révèle, d'ordinaire, de tels conducteurs chez les animaux nouveau-nés ou de peu de jours; ils sont dépourvus d'excroissances ou des rosaces visibles. Cependant, ce réactif ébauche déjà chez le chien de seize jours quelques appendices collatéraux et terminaux. Ils apparaissent même plus tôt chez le chat, le pigeon et surtout chez le co-baye.

Mais ces rosaces rudimentaires et en voies d'évolution, de retouche et même de réabsorption, manquent de charpente neurofibrillaire, ou, si elle existe, elle n'attire point le précipité d'argent colloïdal. Ce que les méthodes neurofibrillaires imprègnent, ce sont les tiges et les grosses branches de bifurcation (lapin, chat et chien de peu de jours).

Un examen attentif de l'évolution des rosaces chez les mammifères, nous enseigne que ce n'est que vers les dix-huit ou vingt jours (chat, lapin et chien) que s'initient certains élargissements de trajet et de terminaison qui sont comme le germe de la charpente des ramifications digitiformes.

Même chez le chien de vingt-cinq jours, ces ramifications sont loin d'achever de se modeler. Ainsi que nous le montrons dans la figure 11, on distingue dans plusieurs fibres des épaisissements de trajet et même de vrais effilochements (*c*) fusiformes, et des rudiments de ramification terminale (*a*) sous la forme de renflement ansiforme offrant une tendance à émettre des ramilles terminales.

Pendant les jours successifs, c'est-à-dire, du vingt-cinq au quarantième jour, les efflorescences mousseuses se modèlent et s'enrichissent,

(1) CAJAL: «Textura del sistema nervioso del hombre y vertebrados». Tome II. Première partie, 1904.

bien qu'elles n'atteignent pas encore la complication et l'ampleur que chez les adultes. Il est possible que chez les animaux âgés, ainsi que nous l'avons insinué plus haut, certaines ramifications terminales, après avoir atteint un développement démesuré, subissent un processus partiel de dégénération.

En somme, et pour ne pas allonger cette description, nous ferons remarquer: 1° Que la création de rosaces (branches pruevent plasma-



Fig. 11 — Evolution des fibres mousseuses. Chien de vingt-cinq jours: A, pinceaux; B, cellule de la couche des grains entourée par les pinceaux; a, terminaisons des jeunes fibres mousseuses au moyen d'élargissements ansiformes; b, un commencement de rosace; c, effilochement de trajet d'une fibre mousseuse.

tiques) précède de beaucoup de jours la différenciation de leur charpente intérieure, ou tout au moins leur colorabilité au moyen des méthodes argentiques. 2° Le plein développement neurofibrillaire des fibres mousseuses n'est atteint que lorsque tous les grains et leurs dendrites se trouvent parfaitement modelés. 3° D'ordinaire, la première charpente qui apparaît correspond au bout terminal de la mousseuse (rudiment de la ramification terminale). 4° En conséquence, l'attraction productrice de l'assemblage des deux facteurs de l'articulation (dendrites des grains mousseuses), quelle que soit l'hypothèse adoptée au sujet de son mécanisme (neurotropisme, différence de potentiel électrique entre les neurones associables, etc.) semble conditionnée par le neuro-

plasme et non par les neurofibrilles naissantes, à moins d'attribuer à celles-ci une précocité évolutive non démontrable par les méthodes actuelles.

Nous ne pouvons rien exposer de concret, ayant apparence de certitude, relativement aux cellules d'origine des fibres mousseuses. Les méthodes purement anatomiques, et en particulier les procédés neurofibrillaires que nous avons employé presque exclusivement pendant ces derniers années ne permettent pas de résoudre le problème. Il faudrait les appliquer en combinaison avec les procédés anatomopathologiques et les expériences physiologiques (lésions des voies que l'on suppose associées au cervelet, etc.), chose qui est loin d'être facile, étant donnée la position profonde du pont de Varole, des ganglions centraux du vestibulaire, du corps restiforme, de l'olive bulbairre, etc. Nous renvoyons le lecteur désireux de connaître l'état de cette question difficile, aux travaux de Bárány, Villaverde. Estable et Lorente de Nó (1), pour ne citer que quelques auteurs modernes.

Evolution des cellules à corbeilles (2).

Dans notre premier travail sur l'histogénèse du cervelet (3), avant la découverte du développement des grains, nous avons exprimé l'avis que les grains superficiels pourraient fort bien être la souche des cellules étoilées de la couche plexiforme, par émigration vers la profondeur et transformation graduelle. Plus tard, Schaper (4) fit remarquer que la couche des grains superficiels est une formation germinale indifférente, pouvant donner naissance et aux cellules nerveuses telles que les neurones étoilés et même aux corpuscules névrogliques.

(1) LORENTE DE NO (R.): «Études sur le cerveau postérieur III. Sur les connexions extracérébelleuses des fascicules afférents au cervelet et sur la fonction de cet organe». *Travaux, etc.* Tome XII (1924). (On y trouve un schéma très intéressant sur les connexions des axones de Purkinje et des fibres mousseuses).

(2) Cette description de l'évolution des cellules à corbeilles est empruntée à notre livre *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Tomo II, parte 1.^a, 1904.

(3) S. RAMÓN Y CAJAL: «Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleux». *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.* Tom. VII, 1890.

(4) SCHAPER: «Einige kritische Bemerkungen zu Lugare's Aufsatz», etc. *Anat. Anzeiger*, núm. 13, 1895.

Plusieurs auteurs, notamment Popoff (1), Athias (2), Terrazas (3), donnèrent, presque en même temps et indépendamment les uns des autres, confirmation pleine et entière aux présomptions que nous et Schaper avons émisés au sujet de l'origine des cellules étoilées à corbeilles. Ils établirent, et la chose fut vérifiée par nous chez le lapin, le chat et la souris nouveau-nés, que ces dernières proviennent, comme les grains, de l'assise des grains externes ou germes superficiels, en passant par les phases suivantes:

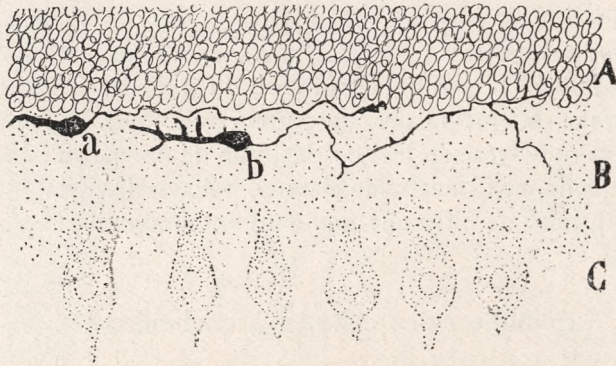


Fig. 12. — A, grains superficiels ou couche d'Obersteiner; B, zone moléculaire; C, cellules de Purkinje; a, cellule étoilée en phase bipolaire; b, autre cellule étoilée à la même phase, mais avec quelques dendrites courtes.

1° *Phase de la bipolarité horizontale.* — S'il faut en croire Athias, la différenciation commence déjà dans les rangées le plus externes dès grains superficiels; les futures cellules étoilées se font remarquer par leur forme en fuseau et par deux expansions polaires, l'un courte, épaisse et de nature protoplasmique, l'autre plus fine et terminée souvent par un cône de croissance. Ces cellules s'enfonceraient peu à peu dans la couche plexiforme et se transformeraient là par degrés en cellules étoilées jeunes, à cylindre-axe presque entièrement dépourvu de collatérales. Ce sont les mêmes cellules que nous, et plus tard Kölliker, Retzius, Lui et Calleja, avons rencontrés à différentes hauteurs dans la première zone de l'écorce cérébelleuse chez les mammifères de quelques jours.

(1) POPOFF: «Zur Frage über Histogenese der Kleinhirnrinde». *Biol. Zentralbl.* Bd. XV, 1895. — «Weitere Beiträge zur Frage über Histogenese der Kleinhirnrinde». *Biol. Zentralbl.* Bd. XVI, 1896.

(2) ATHIAS: *Journal d. l'Anatomie et d. la Physiol. norm. et pathol.*, n° 4, 1937.

(3) TERRAZAS: *Rev. trim. micrograf.* T. II, 1897.

Grâce à son orientation il est facile de reconnaître dès ses premières phases, la cellule étoilée rudimentaire, comme l'ont noté Poppoff, Athias et Terrazas. En effet, la bipolaire, qui deviendra cellule à corbeilles, est orientée perpendiculairement aux fibrilles longitudinales des grains et parallèlement aux cellules de Purkinje, tandis que la bipolaire qui formera un grain est dirigée dans le sens même des fibrilles longitudinales (fig. 12, a, b).

2° Phase de la cellule étoilée jeune. — Arrivé dans la zone moléculaire, le corpuscule y conserve, bien que pour peu de temps, la

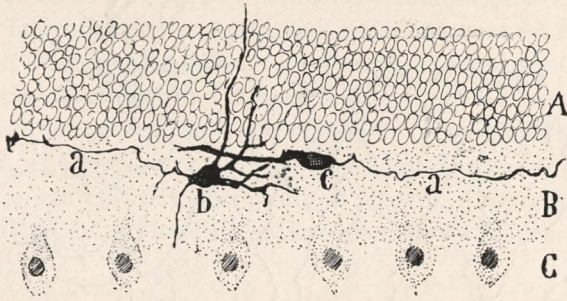


Fig. 13. — Coupe de cervelet parallèle aux cellules de Purkinje; chat nouveau-né. Méthode de Golgi: A, grains ou couche d'Obersteiner; B, zone moléculaire; C, cellules de Purkinje; a, cylindres-axes des cellules étoilées ou cellules à corbeilles embryonnaires; c, cellules à corbeilles au stade bipolaire; b, autre cellule à corbeilles ayant des expansions polaires et somatiques.

brièveté de ses expansions polaires et la nudité de son cylindre-axe; il ne présente donc ni collatérales ni arborisation axiles terminales (figure 13, b, c). Mais bientôt le corpuscule gagne des couches de plus en plus profondes; ce faisant, son appendice protoplasmique polaire émet des branches secondaires qui s'allongent graduellement; le cylindre-axe, terminé tout à l'heure par un cône de croissance ou une grosse varicosité, se bifurque de son côté et projette quelques collatérales, courtes, dont le parcours est encore irrégulier et comme indécis. La descente de ces corpuscules n'est pas spontanée. Terrazas a fait remarquer qu'elle avait lieu, en effet, sous la poussée centripète des éléments nouvellement issus de la zone des cellules bipolaires; or, ces éléments sont constitués par les fibrilles parallèles de formation récente et par les derniers contingents de cellules étoilées dégagées de l'assise germinale. Les neurones étoilés voisins des corpuscules de Purkinje sont les plus âgés; par conséquent, ceux qui se trouvent à l'état adulte dans les zones superficielles sont, au contraire, les plus jeunes, et s'ils ne peuvent envoyer de collatérales descendantes autour du corps des cel-

lules de Purkinje, c'est que la place est déjà occupée par des corpuscules étoilés plus précoces; ils en sont donc réduits à n'entrer en connexion qu'avec le branchage protoplasmique des cellules de Purkinje.

3° *Phase de la formation des corbeilles.* — Lorsque la cellule étoilée jeune se rapproche du neurone de Purkinje, son corps se recouvre d'un grand nombre de dendrites divergentes et épineuses. Le fait est



Fig. 14. — Coupe transversale du cervelet; lapin âgé de quelques jours. Méthode de Golgi: A, B, fibres mousseuses primordiales ou au stade des arborisations lisses; C, fibres pourvues d'appendices fibrillaires nés de certains nœuds; D, fibres mousseuses presque adultes; E, cellule à corbeilles très avancée.

nettement visible sur la figure 14, E. En même temps, le cylindre-axe, très allongé déjà, projette de grosses branches tortueuses et très irrégulières. Ces dernières, en s'appliquant sur le corps des cellules de Purkinje, forment autour de lui un rudiment de corbeille; peu à peu leur longueur s'accroît, leur complication augmente, des bifurcations et des ramifications remplacent leurs extrémités libres, variqueuses et épaissies; la corbeille est dès lors constituée adulte, ou presque adulte.

Le parcours initial du cylindre-axe atteint une grande complication dans quelques cellules étoilées; au lieu d'être transversal et à peu près rectiligne, il décrit, ainsi que Calleja l'avait déjà signalé, de grandes courbes et même des cercles entiers. L'axone semble désorienté; il paraît chercher à tâtons sa route entre les cellules de Purkinje. Le

désorientation cesse lorsque les corbeilles sont près d'avoir pris leur aspect définitif, mais le détour ou la courbe initiale persiste très souvent.

Tous les phénomènes que présente l'évolution des cellules étoilées ne sont pas éclaircis, néanmoins, par les causes que nous venons de mentionner. L'un d'eux, la direction transversale primitive de ces neurones à l'état neuroblastique, semble ne pas être soumis aux conditions chimio-mécaniques invoquées par nous. La courbe ou détour initial que décrit au début de son parcours le cylindre-axe d'un grand nombre de corpuscules étoilés n'est pas plus facile à comprendre. On pourrait en expliquer la production en supposant qu'au moment où le cylindre-axe commence à croître, les cellules de Purkinje avec lesquelles il entrera en connexion sont encore à la phase embryonnaire, c'est-à-dire qu'elles sont encore pourvues de prolongements dendritiques multiples et irréguliers, et n'ont pas commencé à sécréter de substances attractives. Le cylindre-axe est alors sans guide, il s'égare, il tourne sur lui-même, comme la barque qui louvoie en attendant le moment propice d'entrer au port (1).

(1) Nos recherches plus modernes avec les méthodes neurofibrillaires confirment pleinement cette description de l'évolution des cellules étoilées, sauf pour les premières phases, avant la ramification de l'axone, qui n'attirent pas l'argent colloïdal. (*Note de l'édition actuelle.*)

X

DES ERREURS ÉVOLUTIVES DANS L'ÉCORCE
CÉRÉBELLEUSE

Dans tous les organes nerveux on reconnaît parfois des dispositions atypiques et accidentelles en ce qui concerne la situation et le rapport des neurones, ainsi que relativement au trajet et à l'emplacement des axones. Quant aux neurones, elles ne sont pas exceptionnelles les anomalies de situation des cellules de Golgi et surtout de celles de Purkinje, lesquelles peuvent, par suite du retard de leur émigration, siéger dans la couche plexiforme. On trouve quelquefois le pôle inférieur de ces éléments perforé par un vaisseau capillaire, et l'on voit aussi parfois l'axone naître, non pas de ce pôle, mais d'une dendrite, disposition curieuse dont le Dr. Estable a donné récemment un bon exemple (1). Cette particularité entraîne la dislocation des pinceaux nerveux descendants ou points apicaux des corbeilles.

Toutes ces aberrations se produisent lors du développement fœtal et s'expliquent par les obstacles que doivent surmonter les neurones pendant leur émigration. Si ces curieuses anomalies semblent plus fréquentes dans le cervelet que dans d'autres organes (sauf la rétine) c'est que nous connaissons mieux la cytoarchitecture cérébelleuse et la marche et l'orientation de ses fibres nerveuses. A propos des déviations anormales des axones, nous voulons rappeler deux faits signalés il y a longtemps par nous dans le cervelet de la souris et d'autres mammifères; ce sont: *les fibres parallèles recourbées en anse*, et *les axones égarés venant de la substance blanche*.

Fibres parallèles disloquées (2). — Il s'agit de fibres fines lon-

(1) CL. ESTABLE: Notes sur la structure comparative de l'écorce cérébelleuse, & *Travaux du Laboratoire*, & Tome XXI, 1923.

(2) Ces fibres fines sont mentionnées dans notre «*Histologie du système nerveux de l'homme et des mammifères*». Tome II, pag. 87 et 88, 1911. (*Note de l'édition actuelle*.)

gitudinales qui traversent souvent en zig-zag la couche plexiforme, ainsi que celle des grains superficiels des animaux nouveau-nés ou âgés de quelques jours, pour descendre à des plans plus profonds de la dite couche et y devenir les conducteurs longitudinaux, tout à fait pareils à ceux naissant de l'axone des grains profonds ou normaux. Il faut peut-être assigner comme cause de la déviation de quelques fibrilles parallèles la poussée des fortes dendrites des cellules de Golgi vers la périphérie. En accrochant en route quelques fibrilles parallèles, ces dendrites les obligerait à se plier sur un ou plusieurs points de leur trajet, à former ainsi des anses, des boucles, et à pénétrer plus ou moins loin dans les couches voisines de leur habitat. Ces fibres fines en anse à formation précoce sont, il faut l'avouer, tout à fait accidentelles, car il ne nous a jamais été possible de les apercevoir chez les mammifères adultes ou même âgés de plus de vingt jours. Peut-être sont-elles destinées à se réabsorber.

Anses provenant de la substance blanche. — Il existe d'autres fibres en anse issues manifestement de la substance blanche (fig. 15 *D*, et *B*). Ces fibres, que nous avons signalées il y a plusieurs années (1), traversent les couches granuleuse et moléculaire et arrivent jusqu'à la membrane basale externe. Après avoir cheminé au-dessous de celle-ci pendant un certain temps et dans des directions diverses, elles redescendent obliquement ou perpendiculairement et regagnent la substance blanche du cervelet. Le nitrate d'argent réduit imprègne fort bien ces conducteurs que l'on retrouve chez un grand nombre d'animaux: chat, chien, souris, lapin, moineau, tant adultes que jeunes, comme aussi chez les embryons de poulet. On les rencontre même chez l'homme, quoique d'une façon très exceptionnelle. Ces fibres, souvent fort épaisses et recouvertes d'un manchon de myéline, présentent parfois des ramifi-

(1) Le travail où nous les mentionnons porte la date de 1895. Nous reproduisons textuellement le texte espagnol, parce que quelques auteurs attribuent à tort cette petite découverte à Mr. Smirnow:

«*Asas nerviosas.* — En los fetos de ratón, así como en el ratón recién nacido y de pocos días, hemos teñido varias veces unas fibras finas llegadas de la substancia blanca, y las cuales, después de subir a la zona de los granos superficiales y trazar en el espesor de ésta un arco de extensión variable, descienden a la substancia blanca de que partieron. Carecen estos arcos periféricos de orientación constante y no suministran colateral alguna. Ignoramos cuál sea la naturaleza de semejantes fibras, aunque atendiendo a su aspecto, pueden estimarse como cilindros-ejes de paso, cuyo origen y terminación son enigmáticos. De todos modos, debemos hacer constar que dichas fibras no se impregnan nunca en el cerebelo adulto.»

Voir CAJAL: «Apuntes para el estudio del bulbo raquídeo, cerebelo, etc.», pág. 25. (*Sociedad Española de Historia Natural. Sesión del 6 de Febrero de 1895*).

cations (fig. 15, *e*) qui ne nous ont pas semblé avoir leurs terminaisons dans le cervelet, mais y constituent plutôt de nouvelles fibres erratiques. D'autres fibres, ainsi que nous l'avons vu chez le chien jeune, se terminent, après avoir percé la membrane basale, en pleine pie-mère, par une massue de croissance (fig. 15, *C*).

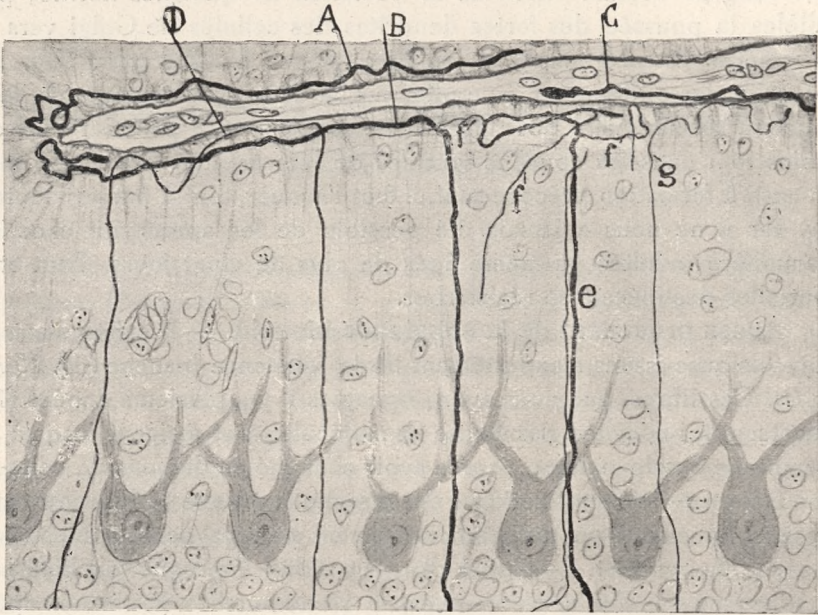


Fig. 15. — *A, B*, fibres épaisses venues de la substance blanche et égarées sous la membrane basale où elles décrivent des crochets; *C*, fibre pourvue d'une massue terminale, tombée accidentellement hors de la basales; *D*, fibre en anse; *e, f*, tronc et branche d'une autre fibre égarée, venue de la substance blanche.

(Méthode à l'argent réduit.)

Les fibres épaisses ou fines, qui font suite à des tubes de la substance blanche ne peuvent être considérées non plus comme des éléments constants de l'écorce cérébelleuse; elles manquent souvent. Leur existence est d'ailleurs si capricieuse qu'on peut ne en observer une seule chez un animal et en déceler un nombre relativement considérable chez un autre de même espèce et de même âge. Peut-être s'agit-il là d'axones de cellules de Purkinje, qui, malgré leur déviation, se sont conservés en excellent état, parce qu'ils ont réussi à atteindre leur station terminale dans l'olive ou dans l'embolus cérébelleux.

Il est pour nous hors de doute, ainsi que nous l'avons dit ci-devant, que les fibres myéliniques, appelées *fibres de Smirnow* par certains

auteurs, répondent à cette espèce de fibres en anse venues de la substance blanche. Smirnow, qui ne connaissait pas nos travaux sur ce point, a découvert ces conducteurs chez le chien adulte, à l'aide des méthodes de Weigert et de Golgi. Il les a considérés comme une particularité tout à fait exclusive au vermis de cet animal. Pour lui, ce sont des conducteurs sensitifs ou centripètes normaux, qui émanent d'autres centres et qui, après avoir traversé l'écorce cérébelleuse et avoir circulé un certain temps parallèlement à la basale et près d'elle, se résolvent en une infinité de branches collatérales (1).

Les deux premières assertions sont évidemment inexactes, puisque l'on rencontre ces tubes chez bon nombre d'espèces animales et dans les deux hémisphères du cervelet. Quant à leur caractère de fibres sensitives terminales, il nous paraît très risqué de l'affirmer. A notre avis, Smirnow s'est laissé tromper par l'observation de quelques branches et surtout par l'étendue considérable que leurs fibres génératrices embrassent chez l'adulte pendant leur cours tangentiel, car, sur plus de cinq cents d'entre elles observées chez plusieurs espèces animales, nous n'avons rencontré que deux fois des collatérales sans tendance à se terminer. Dans la figure 15, *f*, nous montrons ces branches colorées chez le chat jeune par le nitrate d'argent. Du reste, lorsqu'on examine des coupes en série provenant d'embryons ou de mammifères nouveau-nés, on constate toujours que la branche descendante de la fibre en anse se continue par un tube de la substance blanche.

Quoi qu'il en soit des opinions peu fondées émises par Smirnow, il n'en est pas moins vrai que ce savant a contribué à nous faire connaître les fibres en anse en les retrouvant chez un animal adulte et en en décrivant les ramifications et la gaine médullaire.

(1) SMIRNOW: Einige Bemerkungen über myelinhaltige Nervenfasern in der Molecularschicht des *Kleinhirns* beim erwachsenen *Hunde*. *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. LII, 1898.

SECTION III

NEUROGENÈSE DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE

XI

**ÉVOLUTION DES CELLULES DE L'ÉCORCE
CÉRÉBRALE ⁽¹⁾**

Nous n'avons pas l'intention d'aborder ici l'étude des premières phases histogéniques du tissu nerveux; cette question a été l'objet de nombreux travaux parmi lesquels il faut citer ceux de Boll (2), Eichorst (3), Besser (4), Kölliker (5), Löwe (6), Vignal (7), ceux plus

(1). Cette exposition de la genèse des cellules de l'écorce cérébrale a été empruntée à notre ancien travail: «Sur la structure de l'écorce cérébrale de quelques mammifères». *La Cellule*, Tome VII, fasc. I (1891). Nous ajouterons quelques figures et descriptions tirées de notre brochure «Estructura de la corteza occipital inferior de los pequeños mamíferos &», 1893, et, enfin, des observations ultérieures publiées dans notre livre «Textura del sistema nervioso del hombre &» Tome II, 1904. Bien entendu, nous ne profitons de tous ces travaux que les paragraphes se rapportant à la neurogenèse. (*Note de l'édition actuelle.*)

(2) BOLL: Die Histologie und Histogenese der nervösen Centralorgane; *Arch. f. Psychiatr.* (v. WESTPHAL), Bd. IX, 1874.

(3) EICHORST: Ueber die Entwicklung des menschlichen Rückenmarkes und seiner Formelemente; *Virchow's Archiv.*, 1875. Bd. LXIV.

(4) BESSER: Zur Histogenese der nervösen Elementartheile in den Cerebralorganen des neugeborenen Menschen; *Virchow's Archiv.*, 1866. Bd. XXXVI.

(5) KÖLLIKER: Embryologie, etc. Paris, 1882.

(6) LÖWE: Beiträge zur Anatomie und zur Entwicklungsgeschichte des Nervensystems, etc. Bd. I. Die Morphogenesis des centralen Nervensystems. Berlin, 1880.

(7) VIGNAL: Sur le développement des éléments de la moelle des mammifères; *Archives d. Physiol.*, n. 7. 1885, — et: Recherches sur le développement de la substance corticale du cerveau et du cervelet; *Archives d. Physiologie*, etc., 1888.

récents de His (1) et de Lenhossék (2). Nous-même (3) nous avons consacré quelques pages à l'étude de cette intéressante question. Ici, nous nous bornerons à quelques observations au sujet de la croissance et des transformations des éléments de l'écorce, après que s'est accomplie la différenciation en corpuscules nerveux et épithéliaux.

Cellules épithéliales. — Nos recherches confirment celles de Golgi, Magini et Falzacappa.

Les cellules épithéliales des mammifères nouveau-nés (souris, rat, lapin, etc.), sont des éléments très allongés, qui s'étendent depuis la cavité ventriculaire jusqu'à la superficie cérébrale. Elles commencent par un corps raccourci, raide, pourvu de quelques expansions granuleuses et d'un noyau ovoïde. Ensuite elles se prolongent en une fibre extrêmement variqueuse et presque rectiligne qui croise le corps calleux et les couches de l'écorce pour se terminer enfin au-dessous de la *pie-mère*. La terminaison forme un panache de filaments ascendants qui finissent dans la superficie cérébrale par des épaissements coniques (fig. 1, B, d).

Les varicosités du cours des fibres radiales ont attiré l'attention de Magini (4), qui les considère comme des noyaux superposés. Nous nous inclinons plutôt à les regarder comme des épaissements protoplasmiques, car, s'il s'agissait de noyaux ils auraient plus de régularité dans leurs dimensions, et le chromate d'argent ne les teindrait pas plus qu'il ne teint les noyaux des cellules épithéliales embryonnaires.

De toute manière, la présence de ces varicosités, ainsi que l'absence de ramifications des fibres radiales sont des caractères précieux, qui permettent d'établir une distinction entre ces prolongations épithéliales et les cylindres-axes des cellules pyramidales.

Vers le huitième jour de la naissance, les fibres épithéliales s'aminçissent notablement et les varicosités s'effacent en partie. Après le vingtième jour, il ne reste de la fibre radiale qu'un faible filament, presque dépourvu de granules. Cela nous fait supposer que l'expansion

(1) HIS: Loc. cit. — et aussi: Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark; *Abhandl. d. mathem. phys. Class. d. Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch.* Bd. XV. Leipzig, 1889.

(2) v. LENHOSSÉK: Zur ersten Entstehung der Nervenzellen und Nervenfasern beim Vogelembryo; *Mittheilungen a. dem anat. Institut im Vesalianum in Basel*, 1890. — Et: Die Entwicklung der Ganglienanlagen bei dem menschlichen Embryo; *Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abtheilung*, 1891.

(3) RAMÓN Y CAJAL: A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet? *Anat. Anzeiger*, 1890, n. 21 et 22.

(4) Loc. cit.

externe des cellules épithéliales disparaît par atrophie: il n'en reste plus, en effet, qu'un appendice court et ramifié, ne dépassant pas les couches inférieures du corps calleux. Nous avons observé un fait analogue d'atrophie dans les cellules épithéliales de la moelle épinière.

Le cours et la disposition des cellules épithéliales varient suivant les divers rayons du cerveau. Dans le corps calleux des animaux nouveau-nés, elles se réunissent en petits faisceaux flexueux, figure 1, *b, c*, tendant à se séparer en arc, pour laisser des espaces cylindriques transversaux, dans lesquels se logent les gros faisceaux des fibres calleuses. La partie inférieure des fibres est hérissée d'épines irrégulières, variqueuses et extrêmement compliquées.

Les cellules épithéliales appartenant aux régions latérales des hémisphères marchent d'abord vers le dehors en traversant le corps calleux; puis elles prennent une direction rayonnante, et se terminent à la surface cérébrale, figure 2 *h, i*. Ces changements de cours sont aussi très notables pour les cellules qui se rendent à la surface interne (scissure interhémisphérique) des hémisphères. D'abord elles se portent en dehors, traversent obliquement le corps calleux, pour retourner ensuite vers le dedans et se terminer par des panaches sur la face libre de la scissure médiane.

Il n'est pas facile de déterminer le rôle que remplissent les cellules épithéliales embryonnaires. Nous ne pouvons nous ranger de l'opinion de Magini qui les considère comme le point d'origine des cellules nerveuses. En effet, d'après les importants travaux de His sur l'histogenèse de la moelle épinière, il est très probable que toutes les cellules nerveuses procèdent des *neuroblastes*; ce savant désigne ainsi les cellules en poire pro-

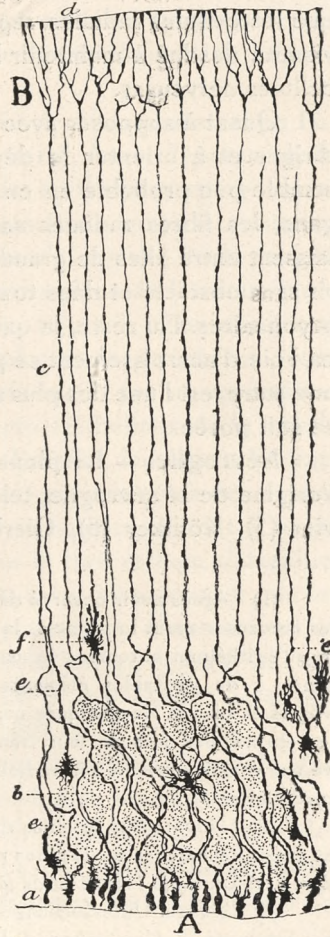


Fig. 1. Cellules épithéliales et névrogliques de l'écorce cérébrale; lapin âgé de quelques jours. Méthode de Golgi. A, corps des cellules épithéliales; B, bouquets périphériques de ces cellules; *b*, faisceaux de substance blanche; *c*, fibres perpendiculaires ou radiées; *e*, cellules épithéliales déplacées.

venant de la division de certains corpuscules sphéroïdaux primitifs (1).

Nous estimons beaucoup plus vraisemblable l'hypothèse qui admet que les cellules radiales représentent un support ou échafaudage provisoire, destiné à maintenir la forme des centres durant l'évolution des cellules nerveuses.

Quant à supposer avec His que les cellules épithéliales servent à diriger et à orienter le développement des cylindres-axes, cela nous semble peu probable en ce qui concerne le cerveau; car, dans cet organe, les fibres radiales sont plus fines que dans la moelle et elles laissent entre elles de grands espaces, à travers lesquels peuvent courir sans obstacle et dans toutes les directions les fibres nerveuses embryonnaires. Du reste, la question de savoir pourquoi les cylindres-axes en voie d'accroissement se portent dans une direction plutôt que dans une autre, est l'une des plus ardues et des plus obscures que l'histogénie se soit posée.

Névrogliè. — La plupart des auteurs qui ont étudié récemment l'origine de la névrogliè, tels que Duval (2), Unger (3), Löwe (4), Ranvier (5), Kölliker (6), Gierke (7), Merk (8), Golgi (9), Rauber (10),

(1) Après avoir observé dans la moelle embryonnaire du poulet quelques cellules nerveuses ayant la forme et la situation de cellules épithéliales, nous avons pensé que l'épithélium entourant le canal central pourrait, dans certains cas, donner naissance à de véritables éléments nerveux. Mais maintenant nous admettons qu'il s'agissait bien là de quelques neuroblastes qui, étant restés sur place entre les cellules épithéliales lors de leur transformation en corpuscules nerveux avaient conservé une certaine orientation radiale et un corps allongé, limitant par son front le canal médullaire.

(2) DUVAL: Sur le sinus rhomboïdal des oiseaux; *Gaz. méd. de Paris*, n.° 34; — et aussi: Recherches sur le sinus rhomboïdal des oiseaux et sur la névrogliè périépendymaire; *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1877.

(3) UNGER: Untersuchungen üb. die Entwicklung der cerebralen Nervengewebe; *Sitzungsb. d. Kais. Akad. d. Wissensch. zu Wien*, Bd. LXXX, 1879.

(4) Loc. cit.

(5) RANVIER: De la névrogliè; *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1883. Sér. III, tom. I, n° 2.

(6) KÖLLIKER: Loc. cit. — et aussi: Das Rückenmark. *Zeitschr. f. wissenschaft. Zool* Bd. LI, H. 1, 1890.

(7) GIERKE: Die Stützsubstanz des Centralnervensystems; *Arch. f. mikros. Anat.*, Bd. XXV et XXVI, 1885.

(8) MERK: Die Mitosen im Centralnervensystem: *Denkschriften d. Wiener Akad.*; Bd. LIII, 1887.

(9) Op. cit.

(10) RAUBER: Die Kerntheilungsfiguren im Medullarrohr der Wirbelthiere; *Arch. f. mik. Anat.*, Bd. XXVI, 1886.

Bourckhardt (1), Vignal (2), Lahousse (3), Magini (4), Falzacappa (5), Lachi (6) et Lenhossék (7), sont unanimes à regarder les éléments en araignée comme une dérivation ectodermique. Quelques-uns, comme Vignal, Cajal et Lachi, s'inclinent à penser que certains éléments névrogliaux ne sont autre chose que les corpuscules épithéliaux de l'épendyme qui ont émigré vers la périphérie.

Cette migration peut s'observer dans ses diverses phases, si on l'étudie dans l'écorce des fœtus de souris ou de rat. Avant l'époque de la naissance, on reconnaît que toutes les cellules épithéliales atteignent en dedans la cavité ventriculaire; mais, quelques jours après la naissance on observe déjà que certaines d'entre elles s'éloignent de la rangée épithéliale, montrant leurs corps sur les divers plans de la commissure calleuse et même de l'épaisseur de l'écorce, figure 1, e; on dirait que par leurs contractions amiboïdes elles fuient vers la périphérie. Nous croyons que les éléments déplacés se transforment, par un mécanisme identique à celui qui a lieu pour les éléments épithéliaux de la moelle embryonnaire, en corpuscules de Deiters. En effet, leur corps se raccourcit; de la périphérie de ce dernier, ainsi que des côtés des expansions radiales, surgissent des appendices variqueux, sortant à angle droit et se portant en tous sens. Peu à peu la tige radiale s'atrophie; elle se transforme en un filament délicat, mais plus robuste que les autres et conservant l'orientation initiale; parfois, on observe aussi un prolongement interne convergent, représentant l'ancien corps épithélial. Ces appendices convergents, témoignent de la provenance ainsi que de la direction primitive des éléments épithéliaux.

Quant aux cellules en araignée manquant d'orientation radiale, qui, dans le cerveau adulte, se trouvent en rapport avec les vaisseaux, nous pensons qu'elles ne procèdent point de l'épithélium, mais plutôt des cellules endothéliales des vaisseaux, ou bien des corpuscules connectifs aplatis qui ont pu pénétrer avec les capillaires dans l'épaisseur de l'écorce cérébrale.

(1) BOURCKHARDT: Histologische Untersuchungen am Rückenmark der Tritonen; *Arch. f. mik. Anat.*, Bd. XXXIV, H. I, 1889.

(2) Op. cit.

(3) LAHOUSSE: La cellule nerveuse et la névroglie, *Anat. Anzeiger*, n. 5, 1886.

(4) Op. cit.

(5) Op. cit.

(6) LACHI: Contributo alla Istogenesi della neuroglia nel midollo spinale del pollo; Pisa, 1890.

(7) v. LENHOSSÉK: Zur Kenntniss der ersten Entstehung der Nervenzellen und Nervenfasern beim Vogelembryo; *Archiv. f. Anat. und Physiologie. Anat. Abtheilung*, 1890.

Dans la figure 2, *j*, nous représentons la première phase des cellules en araignée; on y voit de simples mamelons périvasculaires noircis

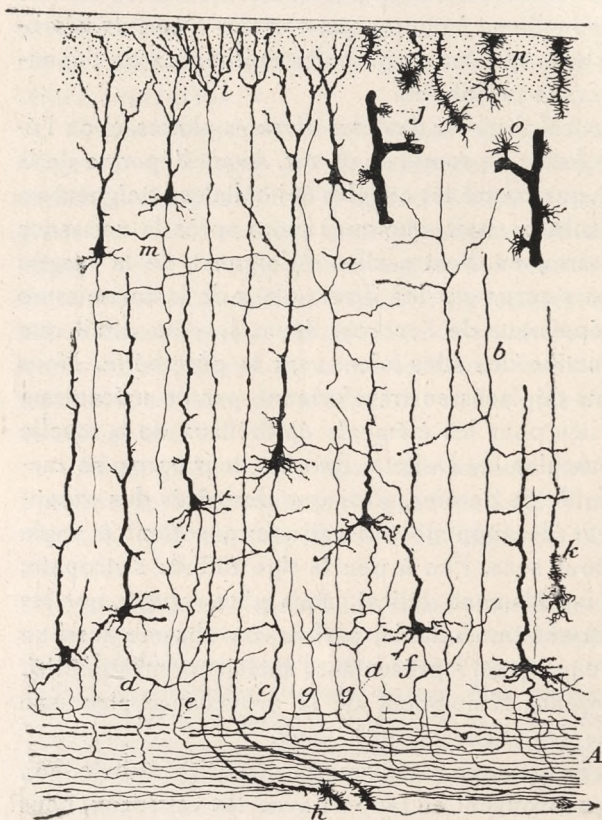


Fig. 2. — Coupe frontale de la région supra-ventriculaire de l'écorce de la souris âgée de 15 jours. La couche de substance blanche montre l'ensemble des fibres calleuses et des fibres d'association (faisceau transversal). La flèche indique la direction du corps calleux ou ligne moyenne: *a*, cylindre-axe d'une petite pyramide; *b*, un autre se continuant avec une fibre d'association; *c*, expansion nerveuse d'une pyramide géante, se dirigeant en dehors pour constituer probablement une fibre d'association; *d*, cellules globuleuses de la 4^e couche se terminant en T dans la substance blanche; la branche plus fine se dirige en dedans, comme les fibrilles du corps calleux; *e*, fibre d'association ou calleuse (?) se portant en dedans; *f*, une autre se dirigeant en dehors; *g*, collatérales de la substance blanche; *h*, cellules épithéliales; *i*, panache externe de ces éléments; *j*, cellules de névroglie périvasculaires; *k*, cellule épithéliale déplacée; *n*, cellules névrogliales de la couche moléculaire.

par le chromate d'argent et se continuant, du moins en apparence, avec les parois endothéliales. La phase suivante, *o*, consiste en ce que le renflement mentionné s'étire successivement, devient piriforme et acquiert une certaine indépendance. Celle-ci, cependant, n'est jamais complète; car on voit toujours un pont plus ou moins mince et allongé, unissant le corpuscule en araignée à la paroi vasculaire. Les filaments névrogliaux, d'abord épais et variqueux, s'amincissent et s'allongent de plus en plus, jusqu'à ce qu'ils parviennent à la forme adulte, bien connue par les descriptions de Golgi et de Petrone.

Il est impossible de saisir dans les premières phases du

processus une limite tranchée entre l'endothélium vasculaire et les mamelons névrogliaux. L'emploi d'autres méthodes de coloration ne nous a point fourni de résultats assez nets pour déterminer la nature des dits renflements; c'est pourquoi nous ne nous hasarderons pas à avan-

cer une supposition à ce sujet. Nous restons aussi dans le doute sur la question de savoir s'il existe, outre les deux espèces de cellules névrogliques mentionnées, certains éléments en araignée procédant du tissu connectif de la *pie-mère*, lesquels se dissémineraient, de préférence, à travers la substance blanche, ainsi que Lachi se montre disposé à l'admettre. Peut-être s'agit-il, comme l'indique Kölliker (1), de quelques cellules ectodermiques indifférentes qui commencent leur évolution après la différenciation des neuroblastes et des éléments épithéliaux.

En résumé: dans l'épaisseur de la substance grise et blanche de l'écorce cérébrale il existe deux espèces de cellules névrogliques ou de soutien: les unes d'origine épithéliale, se montrent plus ou moins rayonnantes et indépendantes des vaisseaux; les autres, d'origine incertaine, apparaissent autour des vaisseaux auxquels elles s'insèrent souvent au moyen d'un filament épais, comme l'a déjà reconnu Golgi (2).

Cellules nerveuses. — La figure 3 représente une coupe verticale et transversale de l'écorce d'un embryon de souris, deux ou trois jours avant la naissance. On peut y voir que les corpuscules nerveux sont déjà complètement formés dans presque toutes les couches de l'écorce, et qu'ils présentent une orientation radiale très caractéristique.

Remarquons que, sur la plupart des cellules, les expansions proto-

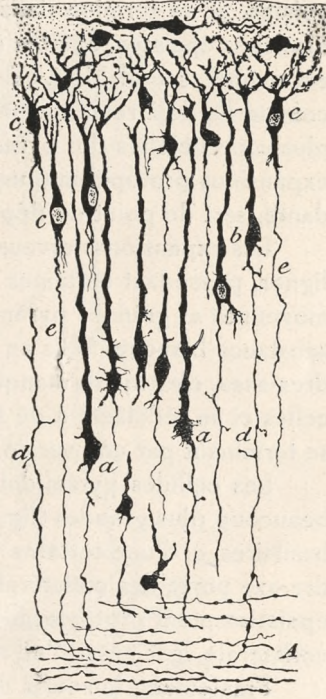


Fig. 3. — Portion de l'écorce cérébrale d'un fœtus de souris à terme. Méthode de Golgi. *a*, substance blanche; *a*, grandes cellules pyramidales; *b*, *c*, cellules pyramidales petites et moyennes; *d*, collatérales initiales du cylindre-axe; *e*, cylindre axe; *f*, cellule horizontale de la couche plexiforme.

(1) KÖLLIKER: Zur feineren Anatomie des centralen Nervensystems. Das Rückenmark; *Zeitschr. f. wissenschaft. Zool.* Bd. LI, H. I, 1890.

(2) Nous ne sommes pas persuadé maintenant que cette seconde espèce de glie (glie périvasculaire) soit d'origine mésodermique. Il pourrait se faire que ces éléments étroitement accolés aux vaisseaux fussent le résultat de l'émigration très précoce de corpuscules de souche épendymaire, attirés par l'endothélium capillaire. D'ailleurs, ils me semblent correspondre aux cellules névrogliques périvasculaires décrites postérieurement par Andriezen. *British medical Journal.* July, 28, 1893). (Note de l'édition actuelle.)

plasmiques basales font défaut, ou bien sont représentées par des épines grossières; tandis que l'expansion radiale ou externe est déjà très robuste, flexueuse, portant des échancrures pour loger les éléments voisins, et se termine dans la couche moléculaire par un panache de branches épaisses, courtes et fortement variqueuses. Le corps cellulaire est ovoïde, semblable à celui des petites cellules de la corne d'Ammon, comme l'a déjà remarqué Magini. Dans quelques cellules, souvent les plus superficielles des pyramides, il apparaît fusiforme et muni de deux expansions protoplasmiques grossières, dont l'une, celle qui est descendante, sert de point de départ au cylindre-axe, figure 3, e.

Les expansions nerveuses sont relativement épaisses, presque rectilignes, possédant certaines varicosités signalées par Magini. Celles des moyennes et grandes pyramides peuvent se suivre facilement jusqu'à la substance blanche. Mais ce qu'il y a de plus intéressant dans ces cylindres-axes, c'est qu'ils manquent de collatérales, ou, s'ils en présentent, celles-ci se réduisent à de simples épines courtes, nées à angle droit et se terminant par une varicosité, figure 3, d.

Les cellules pyramidales géantes de la souris nouveau-née, sont beaucoup plus grandes (fig. 5), et commencent à fournir des expansions basilaires, *a*, d'une certaine longueur, mais rarement ramifiées. Le cylindre-axe porte des collatérales un peu plus longues et terminées par un épaississement protoplasmique. Observons, figure 5 *b*, *c*, que chaque collatérale naît aussi d'un renflement de l'expansion nerveuse.

Finalement, la souris de huit à dix jours montre déjà des collatérales assez développées; elles sont alors très favorables pour en étudier le cours et la manière dont elles se terminent (fig. 4, *j*, et 3). A cette époque, les arborisations protoplasmiques des pyramides sont déjà bien développées; seules celles des petites pyramides plus élevées conservent un certain aspect fusiforme et pour ainsi dire embryonnaire; elles possèdent encore des branches ascendantes très variqueuses et grossièrement arborisées.

Apparition des dendrites basilaires et des branches du tronc protoplasmique. — Peu de temps après la phase bipolaire secondaire et quelques jours avant la naissance, on voit déjà, chez la souris et le lapin, une dendrite descendante partir du corps des grandes cellules pyramidales au voisinage du cylindre-axe, ou former avec ce dernier un tronc commun de faible longueur. Quelques autres branches protoplasmiques basilaires apparaissent également. Les expansions dendritiques latérales du corps se montrent presque au même moment, d'abord sous forme d'épines courtes. Les branches du tronc protoplasmique se développent ensuite successivement et de bas en haut (fig. 5, *e*, *g*), sui-

vant l'observation de Stephanowska. Le bouquet protoplasmique terminal se différencie néanmoins avant l'éclosion de toutes ces dendrites; il est d'abord grossier et constitué par deux ou trois divisions courtes et

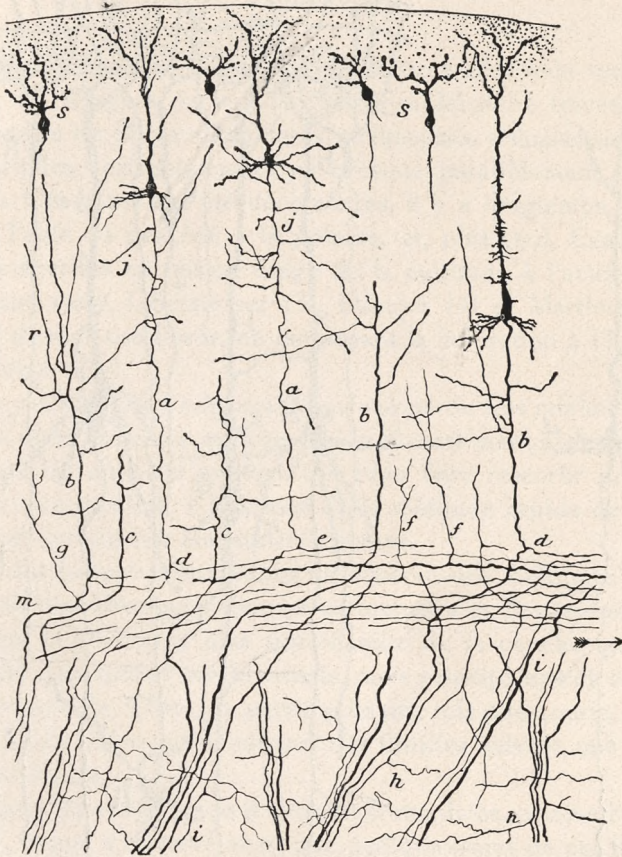


Fig. 4. — Coupe frontale de l'écorce de la souris de huit jours. Fibres de projection allant, après avoir traversé le corps calleux, au corps strié. Les collatérales des cylindres-axes des pyramides se voient dans toute leur étendue; *a*, fibres de projection fines, venant des pyramides moyennes; *b*, autres fibres plus épaisses partant des pyramides géantes; *c*, fibres de projection courtes, venant des éléments polymorphes de la 4^e couche; *d*, collatérale calleuse partant des fibres de projection épaisses; *e*, branche de bifurcation pour le corps calleux, produite par une fibre de projection mince; *g*, *f*, collatérales des fibres de projection et des fibres calleuses; *i*, faisceaux traversant le corps strié; *h*, collatérales pour le corps strié sortant des fibres fines de projection; *s*, petites pyramides plus élevées.

très variqueuses qui atteignent presque la pie-mère (fig. 3 et 4). Chez la souris, un grand nombre de petites cellules des pyramides ne présentent pas encore de dendrites ou ne présentent qu'un petit nombre d'expansions basilaires à l'état d'ébauche, même quelques jours après la

naissance (fig. 6, *a, d* et fig. 4, *s*). Les épines ou appendices piriformes du tronc protoplasmique et de son bouquet terminal sont les détails



Fig. 5. — Une pyramide de l'écorce de la souris nouveau-née: *a*, branches protoplasmiques basales en voie de croissance; *b*, collatérales embryonnaires du cylindre-axe; *c*, nodosité terminale des collatérales.

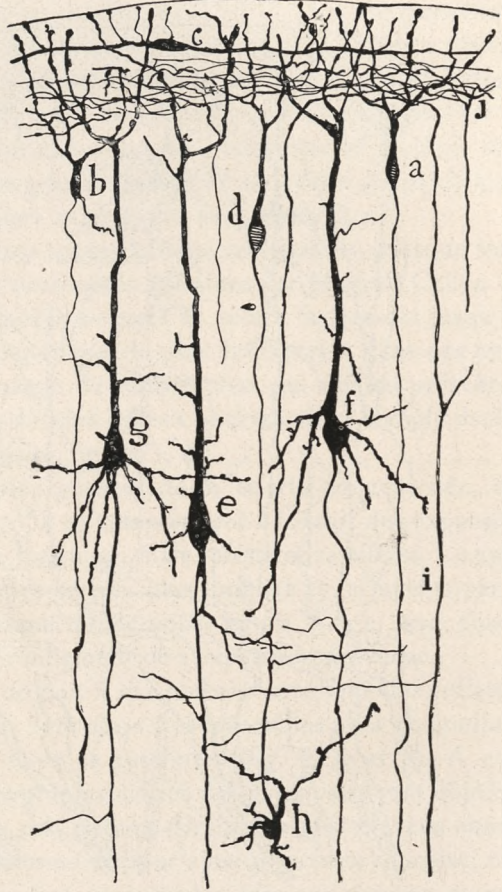


Fig. 6. — Portion d'une coupe frontale du cerveau; souris âgée de quatre jours. Méthode de Golgi. *a*, petite cellule pyramidale au stade bipolaire; *b*, cellule de même espèce munie déjà d'une dendrite ascendante; *c*, cellule horizontale de la couche plexiforme; *d*, petite cellule pyramidale au stade bipolaire; *e, f, g*, cellules pyramidales; *h*, cellule de Martinotti; *i*, fibre venant de la substance blanche; *j*, arborisation terminale de cylindre-axe ascendant. (Cette figure a été empruntée à notre livre: *Histologie du système nerveux*. Tom. II, année 1911. Paris, Maloine.

morphologiques qui se montrent en dernier lieu sur la cellule nerveuse, ainsi que Stephanowska l'a reconnu. Leur apparition est l'indice de la maturité fonctionnelle du neurone.

CELLULES SPÉCIALES DE LA COUCHE MOLÉCULAIRE DU CERVEAU

Lorsqu'on examine une coupe de l'écorce cérébrale traitée par la méthode de Weigert, on voit la couche moléculaire traversée par un grand nombre de fibres médullaires variqueuses, d'épaisseur très variable et dirigées horizontalement ou presque parallèlement à la surface cérébrale. Ces fibres ont été découvertes, il y a longtemps, par Kölliker (1) à l'aide du procédé à la potasse, et, plus tard, Exner (2) les a très bien décrites en faisant usage de la méthode à l'acide osmique. Récemment aussi, Obersteiner (3), Edinger (4) et Martinotti (5) ont étudié et dessiné ces fibres, en employant la coloration à l'hématoxyline de Weigert-Pal.

Mais ces méthodes ne colorent qu'une partie très minime des fibres nerveuses de la première couche, car la plupart manquent de myéline, même chez les animaux adultes. Or, pour faire ressortir des fibrilles nerveuses sans myéline, il faut user de la méthode rapide de Golgi, en l'appliquant surtout aux mammifères jeunes.

Dans les bonnes préparations on observe une multitude extraordinaire de fibrilles très fines, souvent variqueuses et flexueuses, siégeant surtout dans la portion la plus superficielle de la couche moléculaire, et orientées dans toutes les directions, mais principalement dans la direction horizontale. Chez les petits animaux, tels que souris, rat, lapin, on reconnaît en outre que la plupart des fibrilles suivent une direction antéro-postérieure.

Plusieurs de ces fibres sont nettement ramifiées, comme l'a reconnu Martinotti, lequel a observé aussi que quelques-unes de ces fibres descendent dans les couches sous-jacentes, et se continuent avec certains cylindres-axes ascendants. Nous reviendrons sur ce fait dont nos observations confirment l'exactitude.

(1) KÖLLIKER: Handbuch der Gewebelehre, 1852.

(2) EXNER: Zur Kenntniss vom feineren Bau der Grosshirnrinde; *Sitzungsber. d. Kais. Acad. der Wissensch. in Wien*, 1881.

(3) OBERSTEINER: Anteilung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane, etc., Wien, 1888.

(4) EDINGER: Zwölf Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralorgane, etc., 2. Auflage, 1889.

(5) MARTINOTTI: Beitrag zum Studium der Hirnrinde, etc.; *Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol.*, Bd. VII, 1890.

Cellules nerveuses de la couche moléculaire. — Les cylindres-axes ascendants que nous venons de mentionner ne fournissent qu'une partie des ramifications nerveuses qui se révèlent dans la première couche, aussi bien par la méthode de Weigert que par celle de Golgi. Nos observations démontrent qu'une portion de ces fibres tirent leur origine de cellules nerveuses spéciales, siégeant dans la dite couche, au milieu du plexus nerveux superficiel, figure 7 et suivantes.

Ces cellules se trouvent déjà mentionnées par tous les anatomistes des vingt dernières années, tel que Meynert, Henle, Schwalbe, Krause,

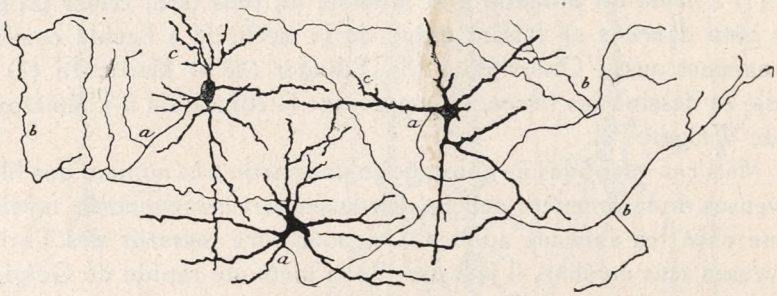


Fig. 7.—Partie d'une coupe antéro-postérieure de l'écorce cérébrale du lapin de huit jours. Cellules polygonales jeunes de la couche moléculaire; a, cylindres-axes; b, collatérales; c, branches protoplasmiques.

Ranvier, Toldt et Kahler, Obersteiner, etc. Elles ont été considérées comme des corpuscules étoilés ou triangulaires, placés çà et là, à des distances considérables, dans toute l'épaisseur de la première couche, laquelle, par suite de ce fait, a reçu la désignation de zone *pauvre en cellules* (*zellenarme Schicht*). Mais, en raison de l'inefficacité de la méthode de Golgi quant à la coloration de ces éléments, les savants qui s'en sont servis dans l'étude de l'écorce, tels que Golgi, Mondino, Edinger et Martinotti ont fini par faire abstraction de ces cellules; ils les ont considérées comme étant probablement des corpuscules de névroglie. Il faut distinguer deux classes de cellules: de *petits éléments à axone court* et des *éléments spéciaux grands et très allongés*.

a) *Petites cellules à axone court* (1). — Ces éléments sont peu nombreux, épars sans ordre dans toute l'épaisseur de la couche moléculaire. Ils sont de forme polygonale ou étoilée, et pourvus de 4, 5, ou même d'un plus grand nombre d'expansions protoplasmiques variqueuses,

(1) Nous changeons le nom de *cellules polygonales*, sous lequel elles furent décrites dans le travail que nous reproduisons ici, par celui de *cellules à axone court* qui se prête moins à confusion. (*Note de l'édition actuelle.*)

divergentes et ramifiées. Ces expansions marchent dans tous les sens, atteignant au-dessus la surface libre du cerveau, et pénétrant en dessous jusqu'à la couche des petites pyramides.

Le cylindre-axe part d'ordinaire d'un point latéral de la cellule, plus rarement des parties supérieures et inférieures. Il a une direction soit horizontale, soit ascendante, et se ramifie ensuite en donnant naissance à un grand nombre de fibrilles fines, variqueuses, dont le trajet est variable, mais souvent parallèle à la surface libre. Ces ramilles n'ont jamais de tendance à descendre aux couches sous-jacentes; elles restent toujours dans les limites de la couche moléculaire, et s'y terminent librement.

b) *Cellules allongées ou spéciales*, (fig. 8).— Ces éléments sont minces, à contour lisse et énormément allongés. Chez le lapin de huit jours, où ils se colorent très bien, ils apparaissent parfaitement fusiformes, horizontaux et étendus en direction antéro-postérieure, circonstance qui nous oblige à les étudier sur les coupes de même orientation.

Les expansions protoplasmiques, au nombre de deux, partent des pôles de la cellule en suivant des directions opposées; elles se prolongent horizontalement sur une étendue considérable — et c'est à cause de cette extrême longueur que l'on arrive assez rarement à trouver dans les coupes des éléments complets — finalement, après un cours variable et presque rectiligne, elles se coudent à angle obtus, et remontent jusque près de la surface cérébrale où elles semblent finir librement. Pendant leur trajet horizontal, ces expansions émettent des ramilles protoplasmiques collatérales, qui paraissent aussi se terminer dans la partie la plus élevée de la zone moléculaire. Cependant cette terminaison n'apparaît pas toujours bien nettement à cause des dépôts irréguliers de chromate d'argent qui souillent très souvent la limite externe de la dite couche.

Le prolongement cylindraxile ne part ni du corps cellulaire ni de la partie la plus grosse des expansions protoplasmiques; c'est pour cela que nous ne pouvions le distinguer dans nos premières préparations, un peu incomplètes d'ailleurs. Mais en continuant nos observations à l'aide d'imprégnations mieux réussies, nous avons été frappé de voir que le cylindre-axe était double, parfois triple, et qu'il en sortait des branches protoplasmiques, à une grande distance du corps cellulaire (1).

(1) Cette multiplicité des axones constitue une interprétation basée sur un critérium morphologique très étroit et sur le fait que mes premières recherches portèrent exclusivement sur les phases embryonnaires des cellules spéciales. Mes recherches ultérieures chez les animaux adultes démontrèrent, ainsi que nous le verrons bientôt, que les dits éléments fusiformes ou triangulaires de grande dimension ne possèdent qu'un seul cylindre-axe. (*Note de l'édition actuelle.*)

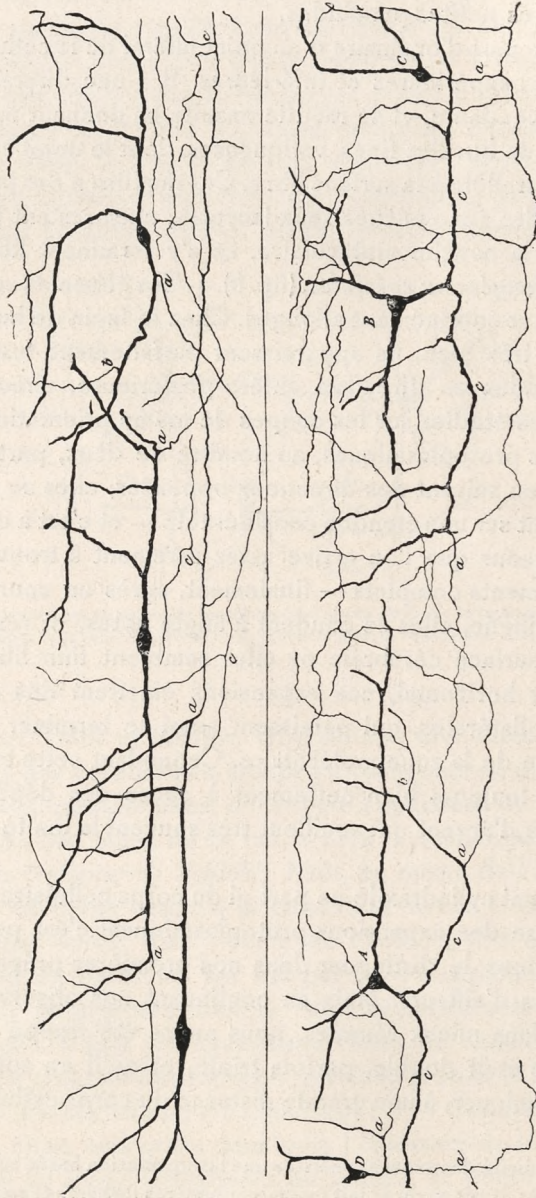


Fig. 8. — Coupe longitudinale de la couche moléculaire de l'écorce cérébrale du lapin âgé de huit jours. Imprégnation par la méthode rapide de Golgi. Dans la partie supérieure on a dessiné 3 cellules; f isiformes pluripolaires antéro-postérieures; a, cylindres-axes polaires aux principaux, se portant en direction opposée; b, cylindres-axes surnuméraires partant de diverses branches protoplasmiques; c, ramifications des cylindres-axes. Dans la partie inférieure de la figure on a dessiné quelques cellules de la même espèce mais à configuration triangulaire (A, B, C); a, expansions ayant l'apparence d'axones,

Les cellules fusiformes de la couche moléculaire jeune ne sont pas très fréquentes. Dans une coupe antéro-postérieure de l'écorce d'un lapin de huit jours qui mesurait un demi-centimètre de longueur, nous en avons trouvé 6 ou 7. Nous pensons cependant qu'elles sont plus abondantes; car il faut tenir compte de la rareté et de la difficulté de leur imprégnation. Très souvent la couche moléculaire ne donne pas de réaction, par excès de durcissement dans le mélange; ou bien elle est souillée par des précipités irréguliers; d'autres fois les fibrilles nerveuses sont exclusivement colorées et il est impossible d'en déterminer l'origine.

Comme l'on pouvait s'y attendre, les préparations simplement colorées au carmin, à la nigrosine, etc., révèlent ces éléments avec une certaine clarté. Ils sont en effet peu abondants, bien que dans certaines régions de l'écorce ils semblent assez nombreux. Leur corps fusiforme est très pâle et n'attire ni le carmin, ni l'acide osmique; il ressort en clair sur le fond obscur et granuleux. Le noyau est allongé et dirigé dans le même sens que la cellule.

Cellules triangulaires (1). — Il s'agit d'éléments plus épais et plus nombreux que les précédents, et dont la plupart possèdent un corps triangulaire et trois expansions protoplasmiques grosses et fort longues, presque rectilignes et peu ramifiées. Communément on en trouve deux, soit obliques, soit horizontales, mais qui tendent à monter dans la couche moléculaire. La troisième est descendante; elle se divise bientôt pour donner naissance à deux branches très longues, parfois arciformes et dirigées horizontalement. D'ailleurs, on rencontre plusieurs variations quant à la forme, au nombre et à la direction des expansions (figure 8, A, B).

On peut considérer comme une variété cellulaire très rapprochée de celle que nous venons de décrire, celle qui est représentée sur la figure 8, C et D. Ces éléments sont plus petits, et possèdent un corps plus ou moins arrondi. Ils se caractérisent surtout parce que, outre l'une ou l'autre expansion naissant des branches protoplasmiques, ils en donnent une autre qui part du corps, se ramifie promptement et se termine aussi par des ramilles ascendantes dans le haut de la couche moléculaire.

Les éléments nerveux de grande taille ou *cellules allongées à axone court* ont certains caractères communs qu'il convient de faire remarquer. Ils ont le corps muni d'un nombre très restreint d'expansions protoplasmiques, en comparaison avec les cellules ordinaires. Les prolon-

(1) Portion inférieure de la figure 8.

gations protoplasmiques sont d'une longueur énorme, devenant toujours plus ou moins horizontales et manquant des varicosités et des épines caractéristiques de toutes les cellules de l'écorce, y compris les polygonales de la première zone. Pour bien apprécier ces différences, il suffit de comparer les éléments de la figure 7 avec ceux qui sont représentés dans la figure 8 (1).

TRAVAUX POSTÉRIEURS SUR L'ÉVOLUTION DES CELLULES ALLONGÉES OU SPÉCIALES DE LA COUCHE MOLÉCULAIRE (2)

Ainsi que nous l'avons signalé dans notre travail de 1891, il existe dans la couche moléculaire du lapin des éléments fusiformes géants auxquels on peut attribuer deux et trois cylindres-axes, si l'on ne tient compte, pour porter ce jugement, que du critérium morphologique, c'est-à-dire, de la longueur, de l'absence d'aspérités, de la minceur, de la division à angle droit, etc. Des études faites depuis à l'aide du bleu de méthylène (3), les observations de Retzius (4) sur le fœtus humain, celles de Veratti sur le lapin (5), enfin les travaux que nous avons entrepris ultérieurement sur le cerveau de l'enfant nouveau-né (6) ont cependant modifié notre manière de voir. Aujourd'hui nous sommes certain, en effet, que parmi les prolongements polaires ou collatéraux de la cellule, un seul mérite d'être considéré comme un cylindre-axe. C'est une fibre relativement grosse et passablement plus épaisse que certaines branches protoplasmiques; elle est en outre horizontale et si longue, qu'il est impossible d'en voir l'extrémité, même dans les plus grandes coupes; enfin elle est pourvue de collatérales, qui partent à angle droit ou obtus, prennent pour la plupart une direction ascendante et se terminent exclusivement dans la première couche.

(1) Le manque d'épines est un trait caractéristique des neurones embryonnaires. (*Note de l'édition actuelle.*)

(2) Cette description complémentaire de l'évolution des cellules horizontales a été empruntée de notre livre «*Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*», Tome II, 1904. La version française en a été faite par le Dr. Azoulay. (*Note de l'édition actuelle.*)

(3) S. R. CAJAL: Las células de cilindro-eje corto de la capa molecular del cerebro. *Rev. trim. microgr.* Tome II, 1897.

(4) RETZIUS: Die Cajal'schen Zellen der Grosshirnrinde beim Menschen und bei Säugetieren. *Biol. Untersuchungen N. F.*, Bd. V, 1893 et Bd. VI, 1894.

(5) VERATTI: Über einige Struktureigentümlichkeiten der Hirnrinde bei den Säugetieren. *Anat. Anzeiger.* Num. 14, 1897.

(6) S. R. CAJAL: *Rev. trim. micrograf.* Tomes IV, V et VI, 1899, 1900 et 1901.

Il est probable que ce cylindre-axe se colore par la méthode de Weigert-Pal ainsi que nous l'avons suggéré dans notre premier travail sur l'écorce cérébrale; car les préparations effectuées par cette technique présentent, dans la première couche, de gros tubes nerveux tangentiels qui ne sont pas en continuité avec les fibres de Martinotti et qui ne peuvent guère correspondre qu'à l'axone des cellules horizontales (1) ou allongées.

Le caractère dendritique des longues expansions polaires est nettement mis en évidence par la méthode d'Ehrlich. On voit, en effet, en *A* sur la figure 9, copiée sur une préparation traitée par le bleu méthylène et provenant du cerveau de chat adulte, que ces prolongements lisses et sans épines au début de leur parcours et avant leur divisions principales, se couvrent de grosses varicosités au niveau de leurs dernières ramifications. On voit, par contre, que le cylindre-axe ne présente jamais ces varicosités. La distinction est donc facile et certaine. (Ces varicosités sont des effets *post-mortem*.)

Les neurones allongés, pourvus du cylindre-axe que nous venons de décrire, sont peu nombreux chez les petits mammifères que nous avons étudiés, c'est-à-dire chez le lapin et le chat. Ils se trouvent à diverses hauteurs dans la couche plexiforme, en particulier dans la portion inférieure, au voisinage de la couche des petites cellules pyramidales.

Les préparations au Golgi révèlent, dans les cellules allongées de petits mammifères à l'état fœtal, les mêmes particularités et surtout de longues dendrites tangentiels et variqueuses que nous allons décrire chez l'homme au même stade de développement; malheureusement il est très difficile et tout à fait aléatoire d'y observer ces neurones, car leur nombre y est très restreint.

Les cellules allongées sont beaucoup plus abondantes et beaucoup plus volumineuses chez l'homme; aussi méritent-elles une description spéciale. Nous les considérerons sous deux états: sous la forme fœtale et sous la forme adulte ou définitive.

a) Forme fœtale. — La figure 9 montre, en *A, B, C*, l'aspect étrange que présente cette cellule chez le fœtus humain, et dont la découverte chez l'homme est due à Retzius (2). On remarquera la diversité de sa configuration; il en est, en effet, de fusiformes, de triangulaires, d'étoilées et de piriformes. Quelle que soit cette diversité, toutes possèdent

(1) S. R. CAJAL: *La Cellule*. Tome VII, 1891.

(2) G. RETZIUS: *Die Cajal'schen Zellen der Grosshirnrinde beim Menschen*, etc. *Biol. Untersuchungen*. Bd. V, 1893.

une ou plusieurs dendrites périphériques, terminées sous la pie-mère et, en outre, deux ou plusieurs branches polaires, volumineuses et très longues. Celles-ci cheminent horizontalement tout en dessinant de

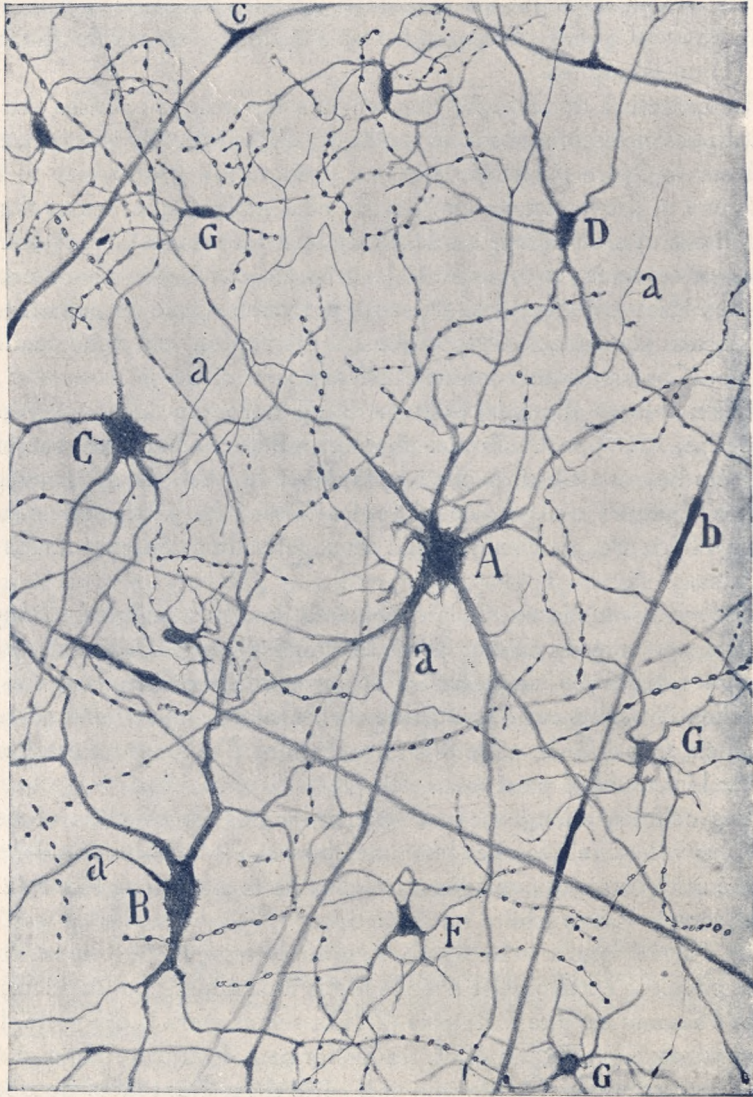


Fig. 9. — Coupe tangentielle de la couche plexiforme; chat adulte. Méthode d'Ehrlich. A, cellule allongée ou spéciale; B, C, D, cellules volumineuses à cylindre-axe court; F, G, cellules dont le cylindre-axe court s'arborise à peu de distance de son origine; a, cylindre-axe d'une cellule allongée; b, autres cylindres-axes probablement de même nature; c, bifurcation de ces cylindres-axes. (Remarquons que les cellules allongées ou tangentielles vues depuis la surface cérébrale apparaissent étoilées).

petites courbes et en donnant, à angle droit au niveau d'une varicosité, d'innombrables rameaux ascendants, qui se terminent toujours sous la pie-mère par une sphérule.

Chaque cellule émet ordinairement un grand nombre de branches polaires horizontales, que Retzius appelle *fibres tangentielles*; aussi en voit-on une quantité considérable dans les bonnes préparations où elles constituent, aux divers niveaux de la couche plexiforme, un système important de conducteurs parallèles, dont la longueur est telle, d'habitude, qu'on ne peut en voir l'extrémité (fig. 10).

Le cylindre-axe circule parmi les branches polaires; mais sa ressemblance avec elles est si grande qu'il est impossible de le différencier.

b) *Forme adulte.* — Retzius, qui avait retrouvé chez le fœtus humain les cellules spéciales découvertes par nous chez les petits mammifères, et qui, le premier, avait pu en signaler les caractères embryonnaires, s'est trouvé dans l'impossibilité de les imprégner chez l'enfant après la naissance. Il admit, malgré cela, que la morphologie de ces éléments n'éprouve pas de changements considérables dans la suite. Nos recherches, exécutées sur des nouveau-nés jusqu'à l'âge de vingt-cinq et trente jours, prouvent qu'il n'en est pas tout à fait ainsi. Nous avons vu, en

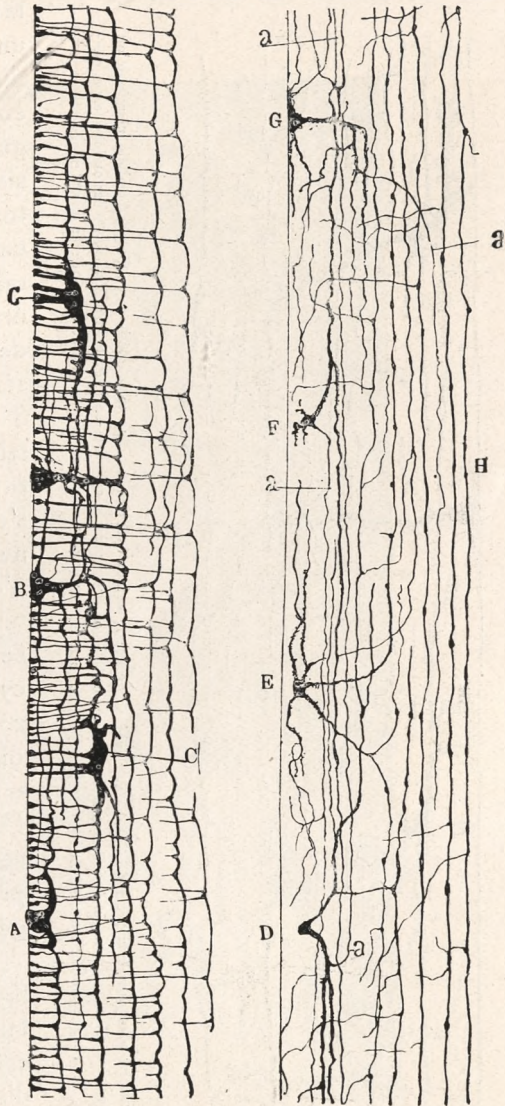


Fig. 10. — Cellules de la première couche ou zone plexiforme de l'enfant. Méthode de Golgi: A, B, C, cellules spéciales de l'écorce visuelle chez l'enfant nouveau-né ou dans le fœtus presque à terme; D, E, F, G, cellules mêmes de l'écorce visuelle chez l'enfant âgé de vingt jours; H, fibres tangentielles très éloignées; a, fines expansions d'aspect cylindraxile.

effet, que: 1° La plupart des rameaux ascendants décrits par Retzius et issus des branches polaires horizontales sont des dispositions embryonnaires destinées à disparaître dans le mois ou les deux mois qui suivent la naissance; cependant, quelques-unes persistent mais changent de direction et se ramifient dans la couche plexiforme; 2° Les très longues branches horizontales persistent indéfiniment et forment sur toute la hauteur de la première couche un système de fibres parallèles ayant gardé la direction originelle et pourvues seulement de quelques fins ramuscules disséminés dans l'assise plexiforme; 3° Une de ces branches horizontales, épaisse d'ordinaire, constitue le cylindre-axe, car elle s'entoure d'un manchon de myéline, chemine horizontalement sur d'énormes distances et fournit de temps à autre des collatérales qui se ramifient autour des cellules à cylindre-axe court de la première zone. Il nous est impossible de dire si ces caractères s'accroissent ou s'ils se maintiennent chez l'homme adulte; car jusqu'à présent nous n'avons pas réussi à imprégner chez lui les cellules allongées ou tangentielles.

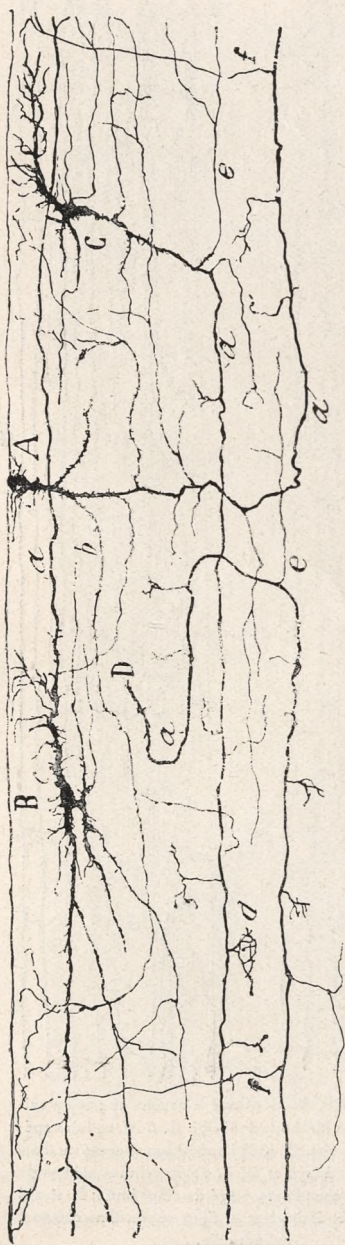


Fig. 11. — Quelques cellules allongées de la première couche des sphères motrices; enfant âgé de plus d'un mois. Méthode de Golgi. A, cellule marginale ou piriforme; B, cellule bipolaire; C, cellule triangulaire; D, cylindre-axe d'une cellule non imprégnée; a, cylindres-axes; b, dendrites tangentielles ou longues; c, dendrites courtes; d, branches cylindriques terminées par des arborisations courtes et variqueuses; e, collatérales initiales et épaisses du cylindre-axe.

Nous avons reproduit dans les figures 11 et 10, D, E, F, les détails relatifs à la morphologie des cellules allongées chez l'enfant âgé d'un mois ou d'un mois et demi. Parmi les types que nous avons figurés dans ces dessins et que nous allons décrire, on en reconnaîtra plusieurs qui avaient déjà été mentionnés par Retzius. Ce sont le

type unipolaire ou marginal, déjà visible sur les préparations du cerveau humain colorées par la méthode de Nissl (fig. 12 D); le *type bipolaire*, que nous avons décrit dans nos premiers travaux, et le *type étoilée ou triangulaire*. Ils sont visibles sur les figures 12, a,



Fig. 12. — Cellules des première et deuxième couches de la circonvolution frontale ascendante; homme adulte. Méthode de Nissl; obj. apochrom. 1,30 de Zeiss. A, couche plexiforme, où l'on a réuni des cellules répandues, en réalité, sur une surface trois fois plus grande; B, couche des petites cellules pyramidales; a, b, cellules marginales, piriformes ou triangulaires; c, d, petites cellules à cylindre-axe court; e, f, g, cellules horizontales; h, cellules névrogliques; i, k, cellules fusiformes ou à double bouquet protoplasmique; l, m, n, grosses cellules à cylindre-axe court; p, cellules pyramidales vraies; q, cellule fusiforme à double bouquet dendritique.

et 11, G. Nous ne les décrivons pas en détail, car ce serait répéter en grande partie ce que nous avons exposé dans les pages précédentes.

DIFFÉRENCIATION CYTOLOGIQUE DES CELLULES PYRAMIDALES DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE

Il est habituellement impossible de distinguer avant la naissance les fuseaux de Nissl et les neurofibrilles de Bethe, principaux éléments de la charpente de la cellule nerveuse. Ces facteurs deviennent visibles, au contraire, après la naissance, chez le chat, le lapin et le chien, par exemple; mais ils sont petits, mal définis et ne se montrent que dans les cellules pyramidales géantes.

Différenciation des neurofibrilles. — Au point de vue neurofibrillaire, nous pouvons assurer d'après nos recherches effectuées au moyen de la méthode au nitrate d'argent réduit (1), que la cellule nerveuse passe par quatre phases chez les mammifères nouveau-nés (figure 13).

a) Phase d'indifférenciation ou d'incolorabilité. — Dans ce stade, le protoplasme n'est nullement avide des colorants spécifiques des neurofibrilles. Il est formé uniquement par un spongioplasme très peu visible, dont les travées granuleuses sont parsemées de très fines punctuations chromatiques. Toutes ou presque toutes les cellules pyramidales se trouvent dans cet état avant la naissance; la très grande majorité y restent encore dans les premiers jours de la vie extra-utérine. Le noyau renferme un nucléole abondant en sphérules et quelques granulations éparse s, colorables par le nitrate d'argent (2).

b) Phase de neurofibrillation superficielle. — Les neurofibrilles font leur première apparition dans la tige protoplasmatique périphérique et dans le cylindre-axe des cellules pyramidales géantes. Elles s'étendent aussi au corps, mais seulement sous son enveloppe, car l'intérieur reste encore peu colorable (fig. 13, B). Elles sont fines, un peu variqueuses et disposées en réseau à mailles allongées. Ce réseau persiste dans le corps, mais semble disparaître dans le tronc protoplasmatique et le cylindre-axe, où il fait place à un faisceau de filaments parallèles. La charpente fibrillaire paraît n'être constituée

(1) S. R. CAJAL: Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplásmico y sus efectos en los diversos órganos nerviosos. *Trab. de Lab. de Invest. Biol.* Tomé II, 1903.

(2) Nous ne doutons pas de l'existence de neurofibrilles dans cette phase, mais de leur incolorabilité par les techniques courantes. (*Note de l'édition actuelle.*)

dans un grand nombre de cylindres-axes que par une seule neurofibrille, due à la fusion et à la convergence de plusieurs autres, issues du tronc protoplasmique périphérique et des dendrites basila-

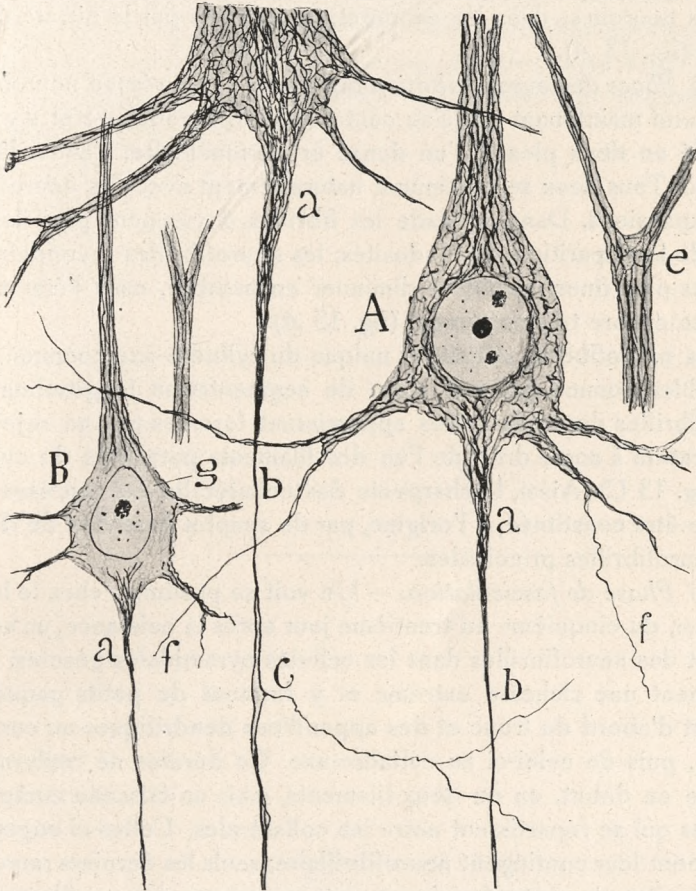


Fig. 13. — Cellules pyramidales grandes et moyennes du chien âgé de dix jours. Méthode au nitrate d'argent réduit. A, grande cellule pyramidale déjà munie d'un réseau périnucléaire de neurofibrilles; B, cellule pyramidale moyenne avec un spongioplasme encore indifférencié; a, cylindre-axe; b, sommet du cône cylindraxile; c, bourgeons de collatérales; f, branches protoplasmiques ne renfermant qu'une seule neurofibrille.

res. Il n'est pas rare de voir sur les neurofibrilles des nodosités, qui donnent lieu à ce que nous avons appelé l'état grumeleux (1).

(1) Nos recherches ultérieures démontrent que les nodosités et les renflements fusiformes incipients qui se montrent dans la charpente neurofibrillaire des neurones des animaux jeunes (souris, lapin, chat) et dans les embryons, sont l'effet de l'influence du froid. (Note de l'édition actuelle.)

Chez le lapin et le chien nouveau-nés ou âgés de quelques jours, les neurofibrilles n'apparaissent que dans les cellules pyramidales géantes et dans quelques autres de moyenne taille; aussi est-il très facile de suivre à travers l'écorce le tronc protoplasmatique et le cylindre-axe de ces neurones, dans les préparations traitées par le nitrate d'argent réduit (fig. 13 A).

c) *Phase de neurofibrillation profonde.* — Le réseau neurofibrillaire s'étend maintenant jusqu'au centre du corps cellulaire et s'y trouve disposé en deux plexus: l'un dense et périnucléaire, l'autre lâche et cortical. Tous deux se continuent naturellement avec les neurofibrilles des expansions. Dans ce stade les fibrilles deviennent plus lisses par suite de la disparition des nodosités; les neurofibrilles secondaires, qui sont les plus fines, semblent diminuer en nombre, mais l'état réticulé persiste encore très nettement (fig. 13 A).

La neurofibrille initiale et unique du cylindre-axe commence à se dédoubler comme par une sorte de segmentation longitudinale; les neurofibrilles des collatérales apparaissent formées par un rejeton ou ramification à angle droit de l'un des filaments parallèles du cylindre-axe (fig. 13 C). Ainsi, la charpente des collatérales est représentée ou semble être constituée, à l'origine, par de simples branches de division des neurofibrilles principales.

d) *Phase de fasciculation.* — On voit se produire, chez le lapin et le chien, du cinquième au trentième jour après la naissance, un accroissement des neurofibrilles dans les cellules pyramidales géantes; elles y atteignent une richesse extrême et y forment de petits paquets qui passent d'abord du tronc et des appendices dendritiques au corps cellulaire, puis de celui-ci au cylindre-axe. Ce dernier ne renferme plus comme au début, un ou deux filaments, mais un faisceau compact de fibrilles qui se répartissent entre les collatérales. Celles-ci augmentent également leur contingent neurofibrillaire; seuls les derniers ramuscules cylindraxiles et protoplasmiques sont parcourus par un filament unique. Enfin, un grand nombre de filaments secondaires disparaissent ou deviennent invisibles dans les diverses parties de la cellule, peut-être parce qu'ils ne sont plus orientés transversalement. C'est aussi du cinquième au trentième jour que les neurofibrilles font leur apparition dans les cellules pyramidales moyennes, dans les cellules polymorphes et dans les corpuscules à cylindre-axe court d'une grande taille (1).

(1) Il faut tenir compte des réserves que nous exprimons dans la 2^e note de la page 238. Nous ne devons pas oublier que la technique neurofibrillaire donne des résultats très variables selon la formule employée. (*Note de l'édition actuelle.*)

Les faits que nous venons de signaler semblent établir que les neurofibrilles sont susceptibles de croître de deux façons: par émission de véritables branches sur leur trajet et à leur extrémité terminale, et par une sorte de segmentation longitudinale réalisée aussi bien dans le corps cellulaire que dans ses expansions. Des recherches ultérieures résoudront sans doute cette question encore indécise, mais dont l'importance pour l'explication de la nature et du rôle des neurofibrilles n'échappera à personne.

NOS ANCIENNES RECHERCHES SUR LA NEUROGENÈSE

SECTION IV

HISTOGENÈSE DES TERMINAISONS NERVEUSES PÉRIPHÉRIQUES (1)

XII

A) ÉVOLUTION DES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DE LA RÉTINE

Avant d'exposer ici quelques données sur l'évolution de la rétine il convient de rappeler le nombre de couches de cette membrane et d'en reproduire deux figures schématiques publiées il y a déjà longtemps (1895) (2).

La *rétine* est un centre nerveux périphérique, une sorte de ganglion membraneux d'où naissent la plupart des fibres du nerf optique. La terminaison de ces fibres a lieu par des arborisations libres étendues dans l'épaisseur du corps genouillé externe et du tubercule quadrijumeau antérieur.

Les éléments nerveux de la rétine se disposent en sept couches (sans compter les membranes limitantes et la zone pigmentaire); ce sont:

1. Les bâtonnets et les cônes;
2. Les grains externes ou corps des cellules visuelles;
3. La couche plexiforme ou moléculaire externe;
4. Les grains internes ou couche des éléments bipolaires;
5. La couche plexiforme ou moléculaire interne;
6. Les cellules ganglionnaires;
7. Les fibres du nerf optique;

(1) Cette section contiendra la reproduction de quelques travaux neurogénéti-ques concernant les sujets suivants: A) *Évolution des éléments nerveux et épithéliaux de la rétine.* B) *Genèse des terminaisons sensibles et sensorielles (acoustiques, vestibulaires et gustatives).* C) *Remarques sur la théorie du syncytium.* D) *Formation des plaques motrices, etc.*

(2). CAJAL: Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux, &. Paris. Reinwald et Cie, 1895. Voir aussi: *Elementos de Histología normal y de técnica micrográfica.* Madrid, 1895.

Tous ces éléments sont soutenus et isolés par de grandes cellules dirigées d'avant en arrière, de la face extérieure de la rétine jusqu'à la zone des cônes et des bâtonnets, cellules que l'on a appelées *fibres de Müller* ou cellules épithéliales rétinienne. Comme les cellules de soutien de la muqueuse olfactive, les fibres de Müller possèdent sur leurs faces une infinité de fossettes ou mortaises qui servent de réceptacles aux corpuscules et aux fibres nerveuses de la rétine. Le noyau des fibres de Müller se trouve au niveau de la couche des grains internes, et les deux extrémités du protoplasme ou corps cellulaire se condensent en deux lamelles homogènes limitantes (couches limitantes), l'une placée au-dessous des cônes et des bâtonnets, l'autre située sur la surface antérieure de la rétine (fig. 2, *j*). Les fibres de Müller sont complètement indépendantes, car elles n'ont entre elles ou avec les éléments nerveux auxquels elles servent de support que de simples relations de contact (fig. 2, *J, ñ*).

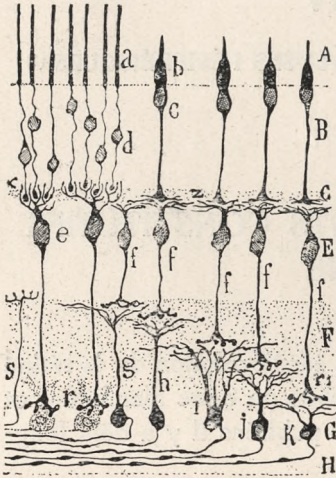


Fig. 1. — Coupe transversale de la rétine d'un mammifère.

A, couche des cônes et des bâtonnets; B, corps des cellules visuelles (grains externes); C, couche plexiforme externe; E, couche des cellules bipolaires (grains internes); F, couche plexiforme interne; G, couche des cellules ganglionnaires; H, couche des fibres du nerf optique; a, bâtonnet; b, cône; c, corps de la cellule du cône; d, corps de la cellule du bâtonnet; e, cellule bipolaire pour bâtonnet; f, cellules bipolaires pour cônes; g, h, i, j, k, cellules ganglionnaires ramifiées dans les divers étages de la zone plexiforme interne; r, arborisation inférieure des cellules bipolaires pour bâtonnets, en connexion avec les cellules bipolaires pour cônes; t, cellule de Müller ou épithéliale; x, contact entre les bâtonnets et leurs cellules bipolaires; z, contact entre les cônes et leurs cellules bipolaires; s, fibre nerveuse centrifuge.

faits décrits dans une communication postérieure (2) basée, comme la première, sur des préparations par la méthode de Golgi. Afin d'éviter des redites, nous y ferons abstraction des premières phases du développement neurofibrillaire rétinien, car nous en avons exposé les faits

(1) S. R. CAJAL: La rétine des vertébrés. *La Cellule*. Tome IX, fasc. 1. Novembre, 1892. (Publié en 1893.)

(2) S. R. CAJAL: Nouvelles contributions à l'étude histologique de la rétine. *Journal d'Anatomie et Physiologie*. XXXII Année. N° 5, 1896.

essentiels dans le mémoire d'ensemble (1) concernant ce sujet. (Consulter les pages 89-92 de ce livre.) Voir notre description de 1892:

Le développement de la rétine a été spécialement étudié par plusieurs auteurs, notamment par Babuchin (2), Löwe (3), Ogneff (4), Bellonci (5), Koganeï (6) et H. Chievitz (7).

Nos recherches sur cette question ne sont pas encore achevées. Aussi nous bornerons-nous ici à indiquer sommairement les résultats que l'on obtient avec la méthode de Golgi, concernant les métamorphoses des fibres de Müller et de quelques cellules nerveuses.

Nos observations ont porté sur les embryons de la souris, du lapin, du veau et de la poule. Nous n'avons pu étudier la rétine que depuis l'époque où les *couches plexiforme, interne et ganglionnaire* se montrent déjà différenciées; car nos essais d'imprégnation à des stades plus précoces, au moment, par exemple, où les couches des grains se continuent sans ligne de démarcation avec la couche ganglionnaire, n'ont pas été jusqu'ici couronnés de succès. Il faut distinguer dans la structure de la rétine deux espèces de cellules: les *cellules épithéliales* ou *fibres de Müller*, et les *cellules nerveuses*.

Cellules épithéliales. — Dans les rétines très jeunes (fig. 3, *d*, et fig. 4, *d*), les cellules de soutènement se colorent d'une façon exclusive et se montrent sous une forme qui rappelle complètement celle des corpuscules épithéliaux de la moelle fœtale. Elles sont allongées, fusiformes, possèdent un corps ovoïde qui renferme le noyau, et deux expansions grêles, une ascendante et une descendante, qui se terminent à la surface rétinienne au moyen de renflements coniques. Ce fait que la rétine embryonnaire contient des cellules fusiformes, dont les prolongements atteignent les deux faces de la membrane, a été déjà signalé par Babuchin.

Les corps des fibres de Müller, et par conséquent leurs noyaux,

(1) S. R. CAJAL: Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes, etc. *Anat. Anzeiger*. Bd. XXXII. N° 1 et 2, 1908. Voir aussi: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome II. Page 351, 1911.

(2) BABUCHIN: Beiträge zur Entwicklung des Auges, bes. der Retina: *Würzb. naturwiss. Zeitschrift*. Bd. IV, 1863.

(3) LÖWE: Die Histogenese der Retina: *Arch. f. mikros. Anat.*, XV, 1878.

(4) OGNEFF: Histogenese der Retina. *Mediz. Centralbl.* N° 35, 1881.

(5) BELLONCI: Contribution à l'histogenèse de la couche moléculaire interne de la rétine: *Arch. ital. de Biologie*. Tome III, 1883.

(6) KOGANEI: Untersuchungen über die Histogenese der Retina: *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. XXIII, 1884.

(7) CHIEVITZ: Die Area und Fovea centralis retinae beim menschlichen Fœtus: *Internat. Monatsschrift f. Anatomie und Physiologie*. Bd. IV, 1887.

siègent, de prime abord, dans toute l'épaisseur de la rétine, sauf dans les couches des cellules ganglionnaires et des fibres optiques (fig. 3);

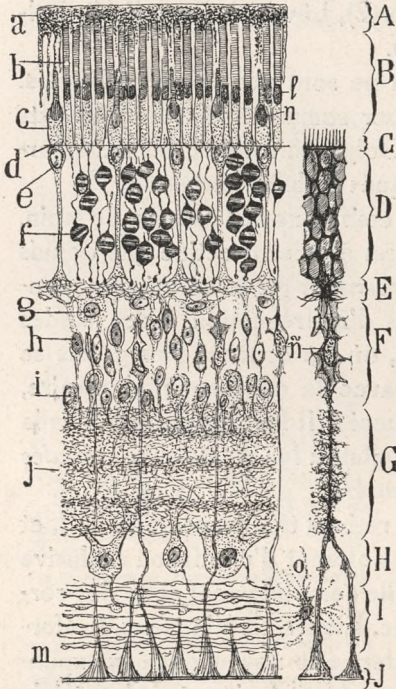


Fig. 2. — Coupe perpendiculaire et schématique de la rétine du chien, d'après les enseignements combinés des méthodes de Golgi et à l'hématoxyline.

A, couche des cellules pigmentaires; B, couche des cônes et bâtonnets; C, couche limitante externe; D, couche des corps des cellules visuelles; E, couche plexiforme externe; F, couche des cellules bipolaires; G, couche plexiforme interne; H, couche des cellules à cylindre-axe long ou ganglionnaires; I, couche des fibres optiques; J, limitante interne; a, cellules pigmentaires; b, segment externe d'un bâtonnet; c, cône; d, limitante externe; e, noyau du corps des cônes; f, noyau du corps des bâtonnets; g, cellule horizontale; h, cellule bipolaire; i, amacrine ou spongioblastes; j, étages ou bandes granuleuses de la plexiforme interne; m, renflement conique terminal d'une fibre de Müller; n, corps ellipsoïde ou intercalaire des cônes; o, cellule neurologique; ñ, noyau des fibres de Müller. On a dessiné à droite de la figure une cellule épithéliale ou fibre de Müller isolée.

mais au fur et à mesure que la membrane croît en épaisseur et que la différenciation anatomique augmente, les noyaux émigrent vers la partie centrale de la rétine, la future *couche des grains internes*, dans le voisinage de la zone plexiforme interne, pour s'y fixer définitivement (figure 2, ñ).

A mesure que le développement des fibres de Müller progresse, leurs contours deviennent irréguliers et leurs extrémités antérieures, d'abord simples, peuvent se bifurquer, et reproduisent ainsi, mais sous une forme moins compliquée, les panaches périphériques des cellules radiales ou épithéliales du cerveau foetal (figure 4, f).

Ultérieurement, les cellules épithéliales augmentent de grosseur; sur leurs prolongements central et périphérique naissent des expansions lamelleuses; et leur extrémité externe, transformée en une lamelle aplatie, émet de fins filaments qui pénètrent entre les cellules visuelles en voie de formation. Chez les embryons d'oiseau, où nous avons étudié particulièrement cette phase, on remarque que les lamelles latérales des fibres de Müller commencent au niveau des spongioblastes et que, au niveau des grains externes, la formation lamelleuse est précédée de la production d'un amas protoplasmique arrondi ou ovale, sorte de matériel de réserve destiné à se transformer en prolongements latéraux (fig. 6, a).

Nous avons constaté, chez les embryons de poulet et de lézard, un fait intéressant relativement au mode d'apparition des divisions termi-

Nous avons constaté, chez les embryons de poulet et de lézard, un fait intéressant relativement au mode d'apparition des divisions termi-

nales du prolongement profond des fibres de Müller. Comme on le sait, chez les animaux, ces fibres se divisent, au niveau de la zone des cellules amacrines, en un paquet de fibrilles descendantes qui se terminent dans la membrane limitante interne au moyen d'épaississements coniques. Chez les embryons, cette division en fibrilles commence dans la couche des cellules ganglionnaires, et se continue plus tard, par une espèce de fendillement longitudinal, jusqu'à la zone des spongioblastes ou cellules amacrines.

Cellules nerveuses.

1. *Couche des cellules ganglionnaires et des fibres optiques.* Ces couches sont les premières qui se différencient chez les embryons très jeunes, ainsi que l'ont fait remarquer les auteurs, notamment Kölliker (1) et Chievitz (2). C'est seulement après qu'elles sont formées que la zone pleixiforme interne apparaît.

Nous sommes parvenu à colorer les cellules ganglionnaires chez un embryon de souris de 15 millimètres, où cette dernière couche n'était pas encore développée (figure 3, *b, c*). On y observe d'abord que ces éléments siègent encore à une grande distance de la couche des fibres optiques, et qu'ils ne sont pas disposés en couche régulière. Leur forme, dans les éléments les plus jeunes, rappelle complètement celle des neuroblastes de His (3), c'est-à-dire qu'ils sont piriformes, et leur pédicule descendant se continue avec une fibre du nerf optique, (figure 3, *a*). Les cellules ganglionnaires plus développées montrent déjà quelques expansions protoplasmiques rudimentaires, pouvant se diviser en ascendantes et descendantes. Les premières partent de la face supérieure du corps, et après avoir divergé

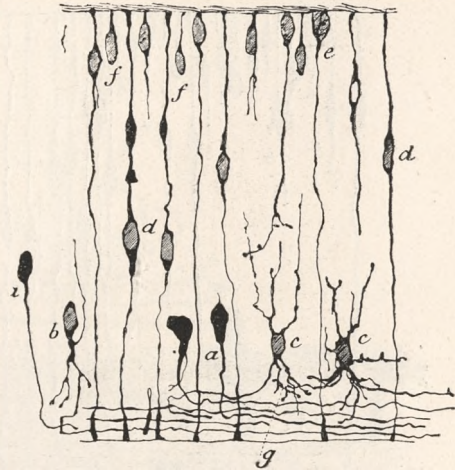


Fig. 3. — Coupe de la rétine d'un embryon de souris de 15 millim : *a*, cellule ganglionnaire (neuroblaste de His), encore dépourvue de prolongements protoplasmiques; *c*, cellule ganglionnaire munie de prolongements protoplasmiques ascendants et descendants (*g*); *d*, cellule épithéliale.

(1) KÖLLIKER: Embryologie de l'homme et des animaux vertébrés, 1882, édition française, p. 717.

(2) *Loc. cit.*, p. 205 et suivantes.

(3) HIS: Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark: *Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte.*, 1887.

et s'être dichotomisées, se terminent dans la zone sus-jacente au moyen de varicosités très épaisses. Les secondes, au nombre d'une, deux ou trois, naissent tantôt de la portion inférieure des corps, tantôt de la base du prolongement nerveux, et se rendent dans la couche des fibres optiques, où elles se terminent librement (fig. 3).

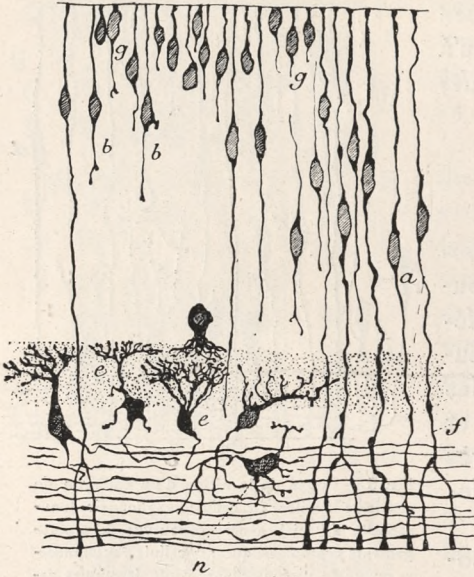


Fig. 4. — Coupe de la rétine d'un embryon de chien de 9 centimètres: a, cellules épithéliales; b, cellules bipolaires; g, corps des cellules visuelles; e, cellules ganglionnaires; f, prolongement ascendant et descendant bifurqué d'une cellule de MÜLLER; n, cellule névroglie.

Ultérieurement, les expansions supérieures se divisent à plusieurs reprises, comme on peut le voir dans la figure 4, e, et donnent naissance à une arborisation compliquée et horizontale, tandis que les prolongements descendants, après s'être insinués quelque temps au milieu des fibres optiques, s'atrophient et finissent par disparaître.

On voit donc que le développement des branches protoplasmiques a lieu dans la rétine à peu près de la même manière que dans la moelle épinière de l'embryon du poulet, où von Lenhossek (1) et nous-même (2) nous avons réussi à suivre toutes les phases du développement des neuroblastes de His.

Les fibres des nerfs optiques se colorent très aisément dans les rétines embryonnaires et peuvent être facilement poursuivies jusque dans l'épaisseur de ce nerf. Mais, malheureusement, nous ne sommes pas encore parvenu à les imprégner dans les stades plus jeunes de leur développement, alors qu'elles sont en voie d'accroissement. Nous ne pouvons donc prendre une position définitive dans la discussion engagée depuis longtemps entre W. Müller (3) qui soutient l'opinion que les fibres optiques s'accroissent dans le

(1) LENHOSSEK: Zur Kenntnis der Entstehung der Nervenzellen und Nervenfasern beim Vogelembryo: *Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abth.*, 1890.

(2) CAJAL: A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet? *Anat. Anzeiger*, 1890.

(3) W. MÜLLER: Über Stammesentwicklung des Sehorgans der Wirbelthiere. Leipzig, 1875. *Aus der Festschrift zu Ludwig's Jubiläum.*

pédicule de la vésicule oculaire à partir de la rétine, et M. His (1), Kölliker et d'autres qui admettent un accroissement en sens contraire, c'est-à-dire du cerveau à la vésicule oculaire (2). Si, sur un sujet aussi difficile, l'on pouvait conclure par analogie, nous affirmerions volontiers que ces deux opinions peuvent se soutenir. D'après les nouvelles

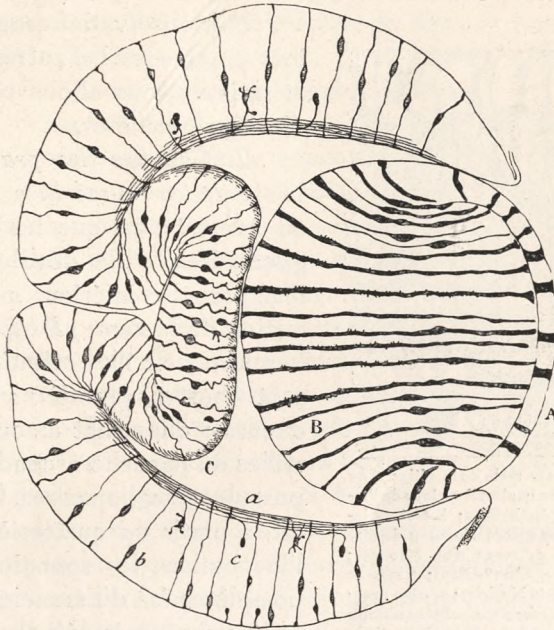


Fig. 5. — Coupe antéro-postérieure de l'œil d'un embryon de souris de 15 millimètres: A, épithélium antérieur du cristallin; B, prismes du cristallin; C, pli rétinien; a, couche des fibres optiques; b, cellules épithéliales; c, cellule ganglionnaire. (Figure schématique.)

doctrines de His sur l'accroissement des cylindres-axes des neuroblastes, et les récentes découvertes sur la terminaison des fibres nerveuses, il semble tout naturel d'admettre que les fibres rétiniennes qui naissent des cellules ganglionnaires s'accroissent d'une façon centripète, tandis que les fibres dont l'origine se trouve dans les centres optiques s'accroissent dans une direction centrifuge.

(1) His: Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes. Leipzig, 1868.

(2) Il faut ne pas oublier que nous reproduisons ici un texte de 1892. Nos recherches ultérieures (1906) sur le développement des neuroblastes affirment l'exactitude des idées de Kölliker. (Voir les pages 65 et 66 de ce livre.)

La figure 5 représente une coupe antéro-postérieure de l'œil d'un embryon de souris. On y remarque en C un pli rétinien très notable, sur lequel Kölliker a déjà insisté, et dont les fibres de Müller apparaissent très flexueuses et épaissies. Les prismes du cristallin se colorent souvent par le chromate d'argent et montrent ensuite des contours, bienqu'ils soient toujours dépourvus de filaments d'union. Plusieurs prismes centraux manquent déjà de noyau (fig. 5, B).

Nos observations sont encore fort incomplètes sur les autres couches de la rétine. Nous allons cependant en dire quelques mots.

2. Couches des grains internes.

Les *cellules amacrines* apparaissent en même temps que les cellules ganglionnaires, et le développement de leur panache inférieur marque la formation de la *zone plexiforme interne*. Les fibres de l'arborisation terminale sont courtes, grossières et fort variqueuses; elles sont associées aux ramilles du panache ascendant des corpuscules ganglionnaires. Chez le poulet, à partir du quatorzième jour de l'incubation, les spongioblastes sont complètement différenciés (fig. 6, s, u), et l'on reconnaît déjà les divers types de cellules amacrines.

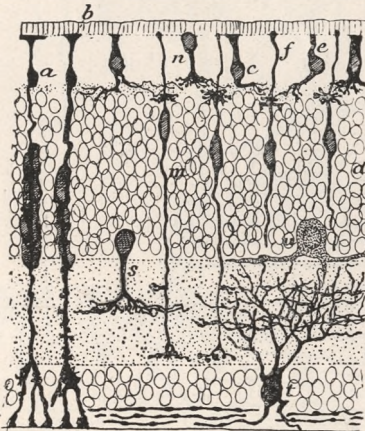


Fig. 6. — Coupe transversale de la rétine d'un embryon de poulet au quatorzième jour de l'incubation: a, cellules épithéliales; b, plateau interne de ces dernières encore dépourvu de filaments ascendants; c, corps d'un bâtonnet; d, grains internes; e, cône oblique; f, massue de LANDOLT; m, cellule bipolaire; n, cône droit; s, cellule amacrine piriforme; u, cellule amacrine géante; t, cellule ganglionnaire polystratifiée.

Quant aux *cellules bipolaires*, elles apparaissent très distinctement chez les embryons de poulet à partir du treizième jour de l'incubation (figure 6, m). Seuls, les panaches supérieur et inférieur se montrent encore très courts et comme granuleux; la massue de Landolt possède une grosseur relativement considérable.

Dans la rétine des embryons plus jeunes, par exemple dans celle qui est représentée dans la figure 4, et qui provient d'un embryon de souris de quinze millimètres, on ne saurait distinguer les cellules bipolaires des corps des cellules visuelles, et même des fibres de Müller imparfaitement imprégnées. Cependant, nous sommes disposé à croire que les cellules bipolaires sont représentées par certains corpuscules fusiformes placés à des niveaux différents de la moitié externe de la rétine, et caractérisés par le fait que leur expansion descendante est courte et se termine au moyen d'une varicosité (fig. 4, b). Le pro-

longement externe atteint la membrane limitante. Mais, hâtons-nous de le dire, la couche des grains externes et la couche plexiforme externe n'étant pas encore différenciées, nous ne pouvons avoir une certitude complète sur l'identité de ces éléments avec les cellules bipolaires, d'autant plus qu'ils semblent posséder les mêmes propriétés que certains autres éléments qui siègent tout près de la membrane limitante externe et qui pourraient bien représenter des cellules visuelles rudimentaires ou les cellules proliférantes de Koganeï et Chievitz (figure 4, g).

Nos recherches sont encore très peu précises sur les cônes et les bâtonnets, ainsi que sur leurs grains. Chez l'embryon de lapin nouveau-né, la couche des grains externes apparaît déjà formée (figure 7), elle se trouve séparée de la zone des grains internes par la zone plexiforme externe, et elle renferme deux espèces de grains: ceux qui offrent une seule expansion ascendante (a), et ceux qui en présentent deux l'une ascendante et l'autre descendante (b). Cette dernière se termine dans la couche plexiforme externe au moyen d'un renflement libre fort irrégulier. Nous croyons que tous ces grains appartiennent aux bâtonnets, les corps des cônes ne s'étant pas colorés par le chromate d'argent.

Dans la rétine du poulet, au treizième ou quatorzième jour de l'incubation, les grains externes sont déjà formés, et on y observe même les deux variétés de fibres des cônes: les fibres droites et les fibres obliques (fig. 6, n, c, e). Les cônes et les bâtonnets proprement dits sont représentés, ainsi que l'ont noté Kölliker, Babuchin, Chievitz, etc., par des excroissances hyalines très courtes des extrémités périphériques des fibres des grains. Ces excroissances ne se colorent point par le chromate d'argent.

Les cellules horizontales se colorent très bien dans la rétine du lapin nouveau-né (fig. 7, d). Elles ont une forme semi-lunaire, et possèdent deux épaisses expansions horizontales qui se ramifient au sein de la zone plexiforme externe. On peut déjà distinguer deux types cellulaires des cellules avec un prolongement protoplasmique descendant, et des cellules munies exclusivement d'expansions horizontales. Ces dernières sont les plus nombreuses, et, dans les coupes horizontales de la rétine, elles forment un réseau à mailles étroites, au moyen des contacts intimes de leurs prolongements protoplasmiques.

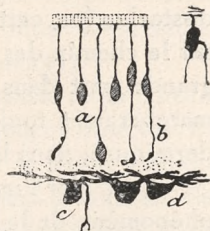


Fig. 7. — Cellules nerveuses de la rétine du lapin âgé de deux jours: a, cellules en massue; b, bâtonnets; c, cellules horizontales internes pourvues de prolongements descendants; d, cellules horizontales sans prolongements.

En étudiant l'évolution de la rétine et celle des centres nerveux, nous nous sommes posé très souvent cette question: quelles sont les causes mécaniques de l'accroissement des fibres nerveuses et du pouvoir merveilleux qu'ont les expansions nerveuses venant d'éléments éloignés de se mettre en contact, sans erreurs ni détours, avec certains corpuscules nerveux, mésodermiques ou épithéliaux?

His (1) s'est occupé de cet important problème, et d'après ses vues, la disposition des cellules épithéliales des centres et celle des obstacles (os, cartilages, membranes conjonctives, etc.) qui se trouvent sur le chemin des nerfs en voie d'accroissement, entreraient pour une grande part dans le phénomène: les cylindres-axes des neuroblastes marcheraient toujours, soit dans la moelle, soit dans les tissus mésodermiques, dans le sens de la moindre résistance.

Sans nier l'importance des influences mécaniques, surtout dans le phénomène de la pénétration le long du pédicule optique des fibres nerveuses qui proviennent tant du cerveau que de la rétine, nous croyons que l'on pourrait aussi admettre des conditions analogues à celles qui entrent en jeu dans le phénomène appelé par Pfeffer *Chimiotaxie* (2), et dont l'influence a été constatée pour les leucocytes par Massart et Bordet (3), Gabritchewsky (4), Buchner (5) et Metchnikoff (6). Ce dernier savant explique même par la chimiotaxie le fait si singulier de la réunion des pointes d'accroissement des vaisseaux embryonnaires.

Si l'on admet la sensibilité chimiotaxique dans les neuroblastes, on doit supposer que ces éléments sont doués de mouvements amiboïdes, et qu'ils sont excitables par les substances que secrètent certaines cellules nerveuses, épithéliales ou mésodermiques. Les expansions des neuroblastes s'orienteraient dans le sens des courants chimiques, et iraient à la rencontre des corpuscules sécréteurs.

La première de ces deux propriétés est parfaitement établie par les belles recherches de His et par les nôtres sur le mode d'accroissement des éléments des ganglions rachidiens. Ces éléments, d'abord

(1) HIS: Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln, etc., 1886, et: Zur Geschichte des Gehirns, sowie der zentralen und peripherischen Nervenbahnen beim menschlichen Embryo. Abhand. d. math. -phys. Class. d. Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften, 1888.

(2) PFEFFER: Untersuchungen aus dem bot. Institute in Tübingen. Bd. 1, p. 363.

(3) MASSART et BORDET: Annales de l'Institut Pasteur, 1891, p. 417.

(4) GABRITCHEWSKY: Annales de l'Institut Pasteur, 1890, p. 346.

(5) BUCHNER: Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 47.

(6) METCHNIKOFF: Leçons sur la Pathologie comparée de l'inflammation. Paris, 1892.

bipolaires chez tous les vertébrés, deviennent ensuite unipolaires chez les batraciens, les reptiles, les oiseaux et les mammifères, par suite de la formation, aux dépens du corps cellulaire, d'un pédicule de plus en plus long, d'où il s'ensuit que le protoplasme qui entoure le noyau émigre vers la périphérie du ganglion.

Nous avons découvert un phénomène analogue dans les grains du cervelet; d'abord bipolaires, placés près de la surface de celui-ci, ils deviennent unipolaires en allongeant et déplaçant leur corps à travers la zone moléculaire jusqu'à la zone des grains profonds. C'est seulement alors que naissent les expansions protoplasmiques (1).

Quant à la propriété chimiotaxique, il est impossible de la constater actuellement par des observations ou des expériences directes. En la supposant certaine, elle n'agirait toutefois pas de la même manière dans la croissance de toutes les expansions nerveuses. Il faudrait distinguer plusieurs cas: 1° Le déplacement des corps cellulaires; 2° La croissance des cylindres-axes vers certains corpuscules; 3° La croissance réciproque des expansions des cellules nerveuses associées; 4° La croissance dans des directions différentes des prolongements protoplasmiques et du cylindre-axe d'une même cellule, etc. (2).

(1) Cette opinion est mentionnée par mon frère dans son mémoire: *El encéfalo de los reptiles. Trabajo del Laboratorio de Histología de la Universidad de Zaragoza*, 1891, p. 30.

(2) Nous omettons ici la suite du texte où l'on développe cette hypothèse que nous considérons actuellement trop hasardée. (Note de l'édition actuelle.)

XIII

B) NOUVELLES OBSERVATIONS SUR L'ÉVOLUTION
DE QUELQUES ÉLÉMENTS RÉTINIENS ⁽¹⁾

A) DÉVELOPPEMENT DES CÔNES ET DES BÂTONNETS. — On considère en général les cônes et les bâtonnets comme des cellules épithéliales différenciées et non comme des cellules nerveuses. Un grand nombre de caractères, en effet, semblent les en distinguer: l'aspect épithélioïde de leur portion périphérique; leur situation d'éléments limitants dans la cavité de la vésicule oculaire primitive, et même la présence d'une épaisse couche de sécrétion sur leur extrémité externe (articulation externe des cônes et des bâtonnets). — Mais, pour trancher cette question d'une manière définitive, il faudrait savoir si, dans le cours de leur évolution, les cônes et les bâtonnets ne prennent pas la forme de neuroblastes, c'est-à-dire, si l'expansion cellulifuge ou descendante qui offre une certaine analogie avec les cylindres-axes, n'est pas la première à se produire, ou si ces éléments visuels n'offrent pas une morphologie embryonnaire toute spéciale.

Abstraction faite de la portion extra-limitante des cônes et des bâtonnets (articles internes et externes) qui, chez beaucoup de mammifères, n'évolue que très tardivement, les auteurs ont peu étudié l'évolution morphologique de ces éléments dans les périodes embryonnaires; même les auteurs les plus récents, tels que Moll (2), dont les recherches ont porté sur les embryons d'*Amblystoma* et de *Necturus*, ne se préoccupent pas de ce point de vue. Peut-être faut-il attribuer cette lacune à la grande difficulté qu'il y a de différencier le corps des cellules visuelles de celui des autres cellules lorsqu'on emploie la méthode des coupes et que l'on colore par le carmin, l'hématoxyline et les différents pigments d'aniline.

(1) Ce texte a été extrait de notre mémoire: Nouvelles contributions à l'étude histologique de la rétine. *Journal d'Anatomie et Physiol.*, 1896. Année XXXII, n° 5.

(2) MOLL: Histogenesis of the Retina. *Journ. of Morphology*, vol. VIII, n° 2, 1893.

Grâce à la méthode de Golgi, en employant la double imprégnation et l'enroulement, et en choisissant les animaux les plus favorables à l'imprégnation, on arrive assez souvent à colorer les cellules visuelles embryonnaires et cela dans presque toutes leurs phases évolutives. Jusqu'à présent les meilleurs résultats que nous ayons obtenus l'ont été chez le chat et le chien nouveau-nés et à peine âgés de quelques jours. Le premier bain de durcissement doit durer deux à trois jours suivant l'épaisseur du bloc formé par la rétine enroulée; le second, seulement un jour, pour en éviter la friabilité excessive (1).

L'examen d'une préparation bien imprégnée provenant de la rétine d'un chat nouveau-né, par exemple (Pl. I, fig. 1, *d, e, g, f*), montre dans les deux tiers externes de cette membrane un grand nombre de petites cellules, pauvres en protoplasme, les unes unipolaires, les autres bipolaires, mais toutes dirigées parallèlement aux fibres de Müller. En comparant les préparations de chiens et de chats nouveau-nés avec celles des mêmes animaux âgés de huit jours, époque à laquelle les grains externes sont tout à fait formés, on arrive à identifier, et sans laisser prise au moindre doute, ces cellules uni-et bipolaires de la portion externe de la rétine avec les corps des cellules visuelles. Cette même étude comparative nous fait connaître que les formes unipolaires sont les formes primordiales ou primitives, d'abord parce qu'elles sont les plus simples et ensuite parce que, très nombreuses dans les rétines embryonnaires, elles deviennent de plus en plus rares à mesure que l'animal avance en âge. Mais ce qu'il est difficile de décider, c'est de savoir quelles sont, parmi les diverses formes que l'on rencontre dans les cellules visuelles embryonnaires, celles qui correspondent aux cônes et celles qui correspondent aux bâtonnets. La morphologie de la portion extra-limitante de ces éléments ne peut point servir de critérium, car à cette époque cette portion fait encore totalement défaut. Aussi, dans notre premier travail, avons-nous laissé ce point en suspens, de même que la question de l'ordre de succession des phases morphologiques du corpuscule visuel.

(1) Pour réussir, il est nécessaire de modifier quelque peu le procédé original de l'enroulement, à cause de la petitesse et de la délicatesse des rétines que l'on manipule. Il est en effet impossible, à moins de grands écrasements, de saisir ces rétines extrêmement tendres avec des pinces pour les celloïdiner et les séparer du nerf optique. Aussi faut-il, après avoir ouvert l'œil et extrait l'humeur vitrée, replier la rétine jusqu'à son union avec le nerf optique à l'aide d'un pinceau très doux imbibé d'humeur aqueuse; puis on celloïdine la rétine en se servant de la sclérotique retournée en arrière comme pédicule, et lorsque la celloïdine est solidifiée, on coupe le nerf optique au ras de la sclérotique, en tenant la rétine au-dessus du vase contenant le mélange osmio-bichromatique dans lequel elle tombe sans qu'on ait à y toucher.

Nos récentes recherches nous ont fourni, pourtant, le moyen de distinguer à première vue, dans la période embryonnaire, un cône d'un bâtonnet. Le corps du cône, outre son épaisseur un peu plus grande, se montre coloré en noir, conséquence, sans doute, de l'enveloppement du noyau par une couche relativement volumineuse de protoplasme, tandis que le corps du bâtonnet est clair, rougeâtre ou châtain, aspect dû à une cuticule extrêmement déliée de protoplasme qui entoure noyau. Ce détail distinctif se confirme très bien lorsqu'on étudie les rétines d'évolution plus avancée (chat âgé de quatre jours) et celles qui, eu égard à la morphologie des grains externes, peuvent être considérées comme adultes ou presque (chat de huit à dix jours). Celui qui comparera les figures 1 et 2 de la planche I, reconnaîtra comme évidentes les différences sus-mentionnées, lesquelles lui permettront en même temps d'en juger la valeur pour l'identification des cellules visuelles. Nous rappellerons que, d'ailleurs, la teinte pâle du corps des bâtonnets imprégnés au chromate d'argent n'est pas spéciale aux rétines embryonnaires, mais qu'elle se produit aussi toujours dans les rétines adultes de tous les mammifères, et qu'elle est même observable chez les poissons et les oiseaux nocturnes.

Fort des détails précédents, on peut déjà aisément suivre l'évolution des cellules visuelles dans toutes leurs phases.

Voici quelles sont les principales phases communes au bâtonnet et au cône.

1° *Phase germinale*. — Elle répond à la phase des corpuscules germinaux de His, et c'est à elle que correspondent, sinon d'une façon exclusive, du moins d'une façon préférente, les phases mitosiques décrites par les auteurs dans la portion extérieure de la rétine embryonnaire (cellules proliférantes de Koganey et Chievitz).

La forme des cellules visuelles pendant cette période est irrégulière, sphéroïdale. Chez le chat, le lapin et le chien nouveau-nés, toutes ces cellules semblent avoir déjà dépassé la phase germinale; du moins il n'est plus possible à ce moment d'observer des mitoses, à l'aide des méthodes de coloration nucléaire.

2° *Phase unipolaire*. — La cellule, reléguée au début dans le voisinage de la limitante externe, s'étire et par là donne naissance à un long pédicule, au bout duquel se trouve appendu le corps cellulaire qui descend ainsi plus ou moins bas suivant la place qu'il doit occuper dans l'âge adulte. Ce corps a la forme d'un ellipsoïde, dont le grand axe est vertical; parfois il est déformé par la pression des éléments voisins. Le pédicule, ou expansion unique, se porte vers la périphérie et atteint toujours la limitante externe, avec laquelle il paraît avoir des

rappports étroits; il est d'une grande gracilité et son trajet est quelque peu sinueux. Les cônes et les bâtonnets présentent les mêmes aspects, occupent les mêmes positions; leur seule différence, ainsi que nous l'avons dit, réside dans le plus grand volume de la masse plotoplasmique du corps des cônes embryonnaires.

La région d'habitat des cellules visuelles n'est pas restreinte au voisinage de la couche limitante externe; elle s'étend jusque dans le voisinage de la zone plexiforme interne (fig. 1, *k*, pl. I). Aussi est-il impossible de distinguer les deux couches des grains. En réalité, de la zone plexiforme interne à la limitante externe, on ne peut observer, à cette période, qu'une agglomération extrêmement dense des grains, d'où se révéleront plus tard, outre les corps des fibres de Müller et ceux des cellules visuelles, les corpuscules horizontaux et bipolaires non encore différenciés.

3° *Phase bipolaire*. — De l'extrémité inférieure du grain de cône ou de bâtonnet émerge une expansion descendante très fine, terminée souvent par un granule ténu, ou par une dilatation membraneuse, irrégulière et de couleur franchement claire. La terminaison de ce prolongement ne se fait pas à la même hauteur. Parfois il est très court et s'arrête bien avant le point qu'il occupera plus tard, c'est-à-dire à la zone plexiforme externe; d'autres fois il semble d'une longueur démesurée, car il s'étend jusque dans le voisinage des spongioblastes.

4° *Phase adulte*. — On étudie facilement les passages des formes décrites plus haut à l'état presque définitif, en observant les rétines de chats et de chiens à partir du quatrième jour, et en portant plus spécialement son examen sur les régions voisines du nerf optique où l'évolution est plus rapide et plus avancée.

Les grains externes, qui, par leur corps ou leur expansion inférieure, avaient dépassé la ligne de la zone plexiforme externe, se retirent et s'amassent en dehors de cette ligne; en même temps commence à se dessiner une zone finement granuleuse, irrégulière et comme onduleuse au début, dans laquelle les cellules bipolaires unissent leurs prolongements ascendants (fig. 2, pl. I). Les filaments descendants des cônes et des bâtonnets conservent encore la même ténuité, mais ils ne s'achèvent pas de la même manière. Celui du bâtonnet se termine par un fin granule, tandis que celui du cône a pour extrémité un épaississement conique encore dépourvu d'appendices basilaires. Ces appendices constituent une formation très tardive, car nous n'avons pu les voir dans les rétines de chats âgés même de dix ou onze jours.

Un détail appartenant à l'époque embryonnaire des cônes se retrouve encore dans les rétines d'animaux âgés de huit et dix jours. Les

corps de ces cônes, au lieu de confiner à la membrane limitante, comme cela a lieu pour les rétines adultes, sont disséminés dans toute la moitié externe de la zone des grains. Plus tard, l'expansion descendante des cônes se raccourcira et s'épaissira (peut-être l'épaississement est-il l'effet du raccourcissement), et le noyau occupera d'une façon progressive sa position définitive.

Deux conclusions d'une certaine importance peuvent se déduire des observations précédentes:

1° Les cônes et les bâtonnets sont des cellules spéciales, différentes des cellules nerveuses et névrogliales, puisqu'elles offrent un mode évolutif particulier. Certes, de même que quelques cellules nerveuses, elles passent par une phase monopolaire; mais, contrairement à ce qui survient avec les neuroblastes de His, c'est l'expansion cellulifuge et non la cellulipète qui se forme tout d'abord dans les cellules visuelles.

2° Les cônes et les bâtonnets, qui, à l'époque adulte, ont de si grandes similitudes quant à leur morphologie et leurs connexions, subissent aussi pendant leur évolution des changements semblables. Il en résulte qu'au point de vue histogénétique on pourrait considérer le cône comme un bâtonnet de développement poussé plus loin, et chez lequel la morphologie de l'expansion descendante se serait compliquée par l'addition d'un panache de filaments basilaires.

Dans les cônes et les bâtonnets, la première phase ou stade unipolaire, avec une seule expansion ascendante ou cellulipète, n'est que transitoire. Il n'en est pas de même pour d'autres cellules neuro-épithéliales, par exemple, pour les corpuscules ciliés de l'organe de Corti, des crêtes et des taches acoustiques. Là, ce stade persiste à l'état définitif. Comme il n'existe point d'expansion descendante ou cellulifuge dans les corpuscules de l'organe auditif, c'est le corps protoplasmique lui-même de ces éléments qui paraît se mettre en relation avec les arborisations nerveuses terminales d'un neurone sensoriel de second ordre. A ce point de vue il serait intéressant de déterminer quel est le mode évolutif des cellules bipolaires olfactives et surtout des cellules situées dans les boutons gustatifs. Ces dernières, plus que vraisemblablement, doivent être identifiées, quant à la morphologie, avec les cônes et les bâtonnets; elles doivent aussi, comme ces éléments, passer par la phase unipolaire pendant laquelle elles présenteraient un corps central et une expansion périphérique.

Si nos inductions se confirmaient, nous posséderions *dans l'antériorité du développement de l'expansion cellulipète, un critérium sûr pour établir une distinction entre les cellules neuro-épithéliales sensorielles et les cellules nerveuses centrales.*

Il s'ensuivrait qu'on pourrait admettre dans le système nerveux trois sortes de cellules aptes à transmettre les courants nerveux:

1° Celles qui engendrent en premier lieu leur expansion cellulipète (cônes et bâtonnets, cellules gustatives, etc.);

2° Celles qui commencent leur développement par l'émission de l'expansion cellulifuge (l'immense majorité des cellules multipolaires des centres);

3° Celles qui semblent former, en même temps, l'expansion cellulipète et cellulifuge (cellules bipolaires de la rétine, du ganglion de Corti, sensitives, etc.).

Il y aurait une exception à faire pour les grains du cervelet, qui, tout en étant des cellules multipolaires centrales, ne passent point par la phase neuroblastique de His, mais par la bipolarité primitive des cellules sensitives, comme l'ont démontré nos travaux (1) et les recherches de Lugaro (2), Schaper (3) et Calleja (4). Mais le mode évolutif des grains cérébelleux nous semble pouvoir être ramené au type évolutif du second groupe, c'est-à-dire à celui des cellules centrales qui, presque toutes, débutent dans leur évolution par la production du prolongement cellulifuge; pour cela il suffit d'ajouter que l'expansion cellulifuge engendrée la première, au lieu d'être simple, unique, comme dans le plus grand nombre des cellules centrales, se montre dédoublée en deux expansions nerveuses; en d'autres termes, dans les grains cérébelleux, l'évolution, au lieu de commencer par la tige du cylindre-axe, débute par les branches terminales, et c'est seulement plus tard que la tige cylindraxile se développe, portant à son extrémité les branches terminales formées antérieurement.

B) DÉVELOPPEMENT DES CELLULES HORIZONTALES. — Tous mes efforts pour surprendre la phase neuroblastique de ces cellules sont restés vains, car elles ne se colorent par le chromate d'argent que dans la rétine de mammifères nouveau-nés, c'est-à-dire à une époque où le cylindre-axe et les prolongements protoplasmiques se montrent suffisamment développés, tout en conservant encore un caractère nettement embryonnaire (fig. 3, 4, 5, pl. I). Deux motifs rendent l'étude des phases de croissance de ces éléments tout à fait intéressante:

1° Parce qu'il s'agit de voir si, dans ces phases évolutives précoc-

(1) CAJAL: Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux. Paris, 1894.

(2) LUGARO: Ueber die Histogenese der Körner der Kleinhirnrinde, *Anat. Anzeiger*, n° 13, 1895.

(3) SCHAPER: Einige kritische Bemerkungen zu Lugaro's Aufsatz, etc. *Anat. Anzeiger*, n° 13, 1895.

(4) CALLEJA: Histogénesis de los centros nerviosos, *thèse de Doctorat*, 1896.

ces, il est possible de déceler ces anastomoses dont font mention certains auteurs:

2° Parce qu'il s'agit de vérifier si, comme l'avance Dogiel, certaines cellules horizontales émettent un cylindre-axe qui, après un parcours horizontal plus ou moins long, descend pour former une partie des fibres du nerf optique. Une telle vérification pourrait se faire, dans les cas des rétines embryonnaires, grâce à la brièveté des distances et à l'aptitude plus grande du chromate d'argent à imprégner les cylindres-axes.

Les imprégnations opérées chez les animaux nouveau-nés indiquent de suite l'existence de deux espèces de cellules:

1° Des cellules horizontales à cylindre-axe fin (elles correspondent probablement à nos cellules horizontales externes);

2° Des cellules horizontales à cylindre-axe épais (elles répondent certainement à nos cellules horizontales géantes ou internes).

1° — *Cellules horizontales externes* (fig. 4, 6, 8, pl. I). Chez le chat nouveau-né, chez qui nous les avons trouvées colorées le plus fréquemment, elles se montrent sous l'aspect multipolaire, avec des expansions protoplasmiques courtes, grossières, et fortement variqueuses. Un grand nombre de ces expansions sont ascendantes et se ramifient entre les grains externes embryonnaires, où elles se terminent par une varicosité épaisse, parfois de forme triangulaire. Plus ces cellules sont embryonnaires moins elles sont aplaties, et plus leurs expansions protoplasmiques sont longues, volumineuses et irrégulières. Au fur et à mesure de l'évolution, le corps s'aplatit, les expansions protoplasmiques s'amincissent, et perdent leurs grosses varicosités terminales; celles de ces expansions qui atteignaient de grandes hauteurs se rétractent, et on les voit toutes limiter leur distribution à une zone plus étroite de la couche plexiforme externe.

Quant aux corpuscules plus embryonnaires de cette espèce, tels que ceux reproduits dans la planche I, figure 3 et figure 1, l, il était difficile de décider à quelle variété ils appartenaient; étaient-ce des cellules horizontales externes ou des cellules horizontales internes géantes? Pourtant, en considérant leur volume il semble plus vraisemblable de les placer parmi les externes. Quoi qu'il en soit, ces éléments se font remarquer d'abord par une absence totale d'aplatissement (ainsi qu'on peut le voir dans la figure 3 où le cylindre-axe est plus ou moins parallèle aux fibres de Müller), puis par l'existence de nombreuses expansions courtes, grossières, émises dans toutes les directions, et parmi lesquelles on en note parfois une, épaisse, plus ou moins ascendante, terminée par une grosse varicosité. Cette expansion représenterait-elle,

par hasard, le cylindre-axe encore pourvu de son cône d'accroissement?

A cette question, point de réponse catégorique encore; le peu de cellules de ce genre que nous ayons rencontrées dans nos préparations ne nous le permet pas.

Dans les cellules plus évoluées, comme celles représentées dans les figures 6 et 7, l'expansion fonctionnelle est longue, fine, flexueuse: elle présente de distance en distance des varicosités au niveau desquelles, de temps à autre, naît une collatérale courte à renflement terminal. Aux environs de la terminaison du cylindre-axe, on voit dans quelques cas, s'effectuer une bifurcation, et alors les deux branches décrivent leurs sinuosités dans deux plans différents de la zone plexiforme externe (fig. 6). D'ailleurs les grandes sinuosités du trajet de l'expansion nerveuse, dépendent peut-être de ce fait que la couche plexiforme externe n'étant pas encore complètement constituée, cette expansion se trouve obligée à contourner, pendant son accroissement et allongement horizontal, les divers éléments encore situés dans cette couche.

2° — *Cellules horizontales internes.* — Elles se distinguent des précédentes par leur volume un peu plus fort, et par leurs expansions protoplasmiques plus nombreuses et pour la plupart ascendantes. Dans la cellule reproduite dans la figure 5 (pl. I) le cylindre-axe qui provenait d'un prolongement protoplasmique, était très flexueux et se terminait par un épaississement, vestige, peut-être, du cône de croissance de la phase neuroblastique. Dans une autre cellule, cette expansion était beaucoup plus grosse (fig. 9, pl. I) et fournissait plusieurs collatérales encore courtes, terminées par un granule; elle se résolvait après un court trajet en un certain nombre de rameaux peu étendus, grossiers, fortement variqueux, sorte de passage et d'aspect intermédiaire entre le cône de croissance et l'arborisation nerveuse embryonnaire.

Si au lieu de la rétine du chat nouveau-né nous examinons celle du chat de 8 jours (fig. 11, pl. I) nous voyons alors la cellule horizontale interne dans sa forme presque définitive. Le corps cellulaire s'est fortement aminci, les prolongements protoplasmiques se sont rétractés et sont descendus; ils se sont alignés, le long de la zone plexiforme externe, et se terminent par des varicosités entre les pieds des bâtonnets; enfin, le cylindre-axe a acquis une telle longueur qu'il est déjà presque impossible de suivre, dans une même coupe à plat, la cellule d'origine et l'arborisation nerveuse terminale. Celle-ci conserve, en partie encore, comme on peut s'en rendre compte d'après la figure 10, un aspect quelque peu embryonnaire. Les branches s'étendent et se divisent beaucoup moins qu'à l'état adulte, et en outre, elles présentent

tant au niveau de leurs extrémités libres que de leurs bifurcations des varicosités volumineuses.

Quelques-uns des ramuscules les plus déliés commencent déjà à se disposer dans le sens vertical et se terminent par des nodosités entre les pieds des bâtonnets. Quand le chat atteint 10 jours, cette arborisation terminale du cylindre-axe de la cellule horizontale interne diffère très peu de la forme adulte.

Quant au trajet descendant du cylindre-axe de cette espèce de cellule, grâce auquel il se réunirait aux fibres du nerf optique, jamais, dans aucun cas, contrairement au dire de Dogiel (1) qui a décrit ce trajet dans la rétine humaine, nous n'avons pu l'observer. Nous pouvons donc maintenir notre opinion, et pour nous, toutes, ou, pour le moins, l'immense majorité des cellules horizontales, ne représentent que des cellules à cylindre-axe court, ramifiées dans la zone plexiforme externe même. Dans nos nouvelles recherches opérées chez les oiseaux et les mammifères, la méthode d'Ehrlich avec fixation au molybdate d'ammoniaque comme le conseille Bethe, est venue appuyer les résultats de la méthode de Golgi sur ce point. En outre, Kallius lui-même, qui a récemment travaillé avec les deux méthodes, s'est rangé du même avis, et a confirmé pleinement nos descriptions (2).

C) CELLULES BIPOLAIRES. — Nous n'avons eu aucun succès dans nos tentatives d'imprégnation de ces cellules chez les fœtus de rats et de lapins; aussi nous est-il impossible de déterminer les phases primordiales parcourues par ces éléments et vérifier, si comme cela semble très vraisemblable *a priori*, d'après ce que nous savons de l'évolution des autres corpuscules sensitifs bipolaires, les deux expansions ascendante et descendante se produisent simultanément.

C'est seulement après la naissance que s'imprègnent les cellules bipolaires des mammifères. Chez le chat et le chien, on obtient l'imprégnation de ces éléments, avec une fréquence relative, à partir du quatrième jour, mais surtout dans les régions à évolution plus active de la rétine, c'est-à-dire dans le voisinage du nerf optique.

Il se pourrait, pourtant, que ces cellules se colorassent déjà bien

(1) DOGIEL a peut-être rectifié son erreur, imputable, comme plusieurs autres commises par ce savant, à la difficulté de l'interprétation des images dues au bleu d'Ehrlich; car, non seulement il ne mentionne pas ces cellules à cylindre-axe long dans ses dernières monographies, mais encore on trouve dans son travail intitulé: *Die Retina der Vögel* (Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 44, 1895) un passage où il semble admettre l'existence de nos arborisations nerveuses de la couche plexiforme externe.

(2) KALLIUS: *Untersuchungen über die Netzhaut der Säugetiere*, etc. Göttingen, 1894.

antérieurement à cette époque, mais que leur grande ressemblance morphologique avec d'autres éléments en rendit la distinction sinon impossible, du moins ardue. A titre de simple conjecture, nous hasardons-nous aussi à dire, que les cellules bipolaires sont représentées, avant l'apparition de la couche plexiforme externe, par certaines cellules à deux pôles, d'où émane une fine et longue expansion. Le filament ascendant monte jusqu'à la limitante, tandis que le descendant va jusqu'à la zone plexiforme interne où il paraît avoir une varicosité comme terminaison (fig. 1, *m*, pl. I). Ces cellules se distinguent des épithéliales par la grande délicatesse de leurs prolongements polaires et l'étendue moindre de rétine qu'ils couvrent, puisqu'ils ne joignent pas, comme les fibres de Müller, les deux faces de cette membrane. Si cette hypothèse trouvait confirmation, les cellules bipolaires des mammifères possèderaient, elles aussi, à la période embryonnaire, une expansion ascendante, longue, véritable massue de Landolt, qui disparaîtrait plus tard, et cette disposition de caractère transitoire chez les mammifères se trouverait être alors la reproduction d'une disposition qui est permanente chez les vertébrés inférieurs. Chez les oiseaux, en effet, où l'on peut mieux suivre l'évolution des cellules bipolaires, la massue de Landolt représente, à l'origine, toute l'expansion de la cellule bipolaire; quant au panache destiné à la plexiforme externe, il n'apparaît que tardivement.

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, les cellules bipolaires s'imprègnent bien et se montrent en un stade de développement assez avancé dans la rétine du chat et du chien de cinq à six jours. D'après la figure 13 de la planche I, on voit que le chromate d'argent dénonce très nettement deux sortes de bipolaires (les unes pour cônes et les autres pour bâtonnets), distinctes entre elles par des caractères différentiels extrêmement accusés, peut-être même plus accusés qu'à l'état adulte.

Les cellules bipolaires pour cônes (fig. 13, *b*, pl. I) sont courtes; elles s'étendent de la zone plexiforme externe à la zone interne du même nom. Le corps est oblong et permet de voir un noyau de couleur brune; l'expansion ascendante est unique et se ramifie dans l'épaisseur de la couche plexiforme externe, où elle forme un panache aplati; les ramuscules de ce panache n'ont point de tendance à s'élever jusqu'à la zone des grains externes. L'expansion descendante, s'arborise dans la zone plexiforme interne, à différentes hauteurs. Son arborisation est plus ou moins abondante selon le degré évolutif atteint par la cellule. Dans certains éléments, elle est constituée simplement par deux ramuscules courts pourvus d'un petit grain terminal (fig. 13, *b*, pl. I); dans

Explication de la planche.

Fig. 1. — Coupe de la rétine du chat nouveau-né. Méthode de Golgi, imprégnation double, enroulement: *a*, cellule épithéliale avec deux noyaux en file; *a2*, cellule épithéliale avec deux noyaux côté à côté; *b*, cellule épithéliale avec noyau périphérique; *c*, cellules épithéliales communes dont le noyau gît dans les régions moyennes de l'épaisseur de la rétine; *d*, cône embryonnaire en phase unipolaire; *e*, bâtonnet dans la même phase; *f*, bâtonnet dont le corps est situé profondément; *g*, cône en phase bi-unipolaire; *h*, cellule amacrine; *i*, cellule ganglionnaire; *j*, amacrine déplacée; *k*, cône embryonnaire avec un corps voisin de la couche plexiforme externe; *k2*, bâtonnet de caractères analogues; *l*, cellule horizontale embryonnaire; *m*, bi-unipolaires embryonnaires.

Fig. 2. — Rétine du chat de quatre jours, même méthode de coloration: *a*, corps du bâtonnet; *b*, corps du cône; *c*, cellule horizontale externe; *e*, son cylindre-axe fin.

Fig. 3. — Cellule horizontale très embryonnaire; elle ne montrait pas encore d'orientation dans le plan horizontal et était munie d'une grosse expansion dirigée vers la périphérie.

Fig. 4. — Une cellule horizontale embryonnaire externe. Chat de deux jours.

Fig. 5. — Cellule horizontale interne pourvue d'un cylindre-axe terminé par un cône de croissance. Chat de quatre jours.

Fig. 6. — Une cellule horizontale externe munie d'un cylindre-axe fin. Chat de deux jours.

Fig. 7. — Cellule horizontale externe à cylindre-axe plus épais. Chat de deux jours.

Fig. 8. — Un autre exemplaire de cellule horizontale plus avancée, vue à plat ou très obliquement. Chat de quatre jours.

Fig. 9. — Grosse cellule horizontale interne, pourvue d'un épais cylindre-axe et d'expansions protoplasmiques ascendantes et descendantes. Chat de quatre jours. Dans toutes ces figures, sauf la figure 8, les cellules sont vues de champ, c'est-à-dire sur des coupes perpendiculaires à la rétine. Elles sont aussi disposées de façon que les expansions qui, dans les dessins, se portent vers le haut, pénétraient entre les grains externes sur les préparations mêmes.

Fig. 10. — Cylindre-axe et arborisation nerveuse terminale d'une cellule horizontale interne. Chat de huit jours. La coupe qui est un peu oblique, montre presque à plat cette arborisation.

Fig. 11. — Cellule horizontale interne ou grande du chat de huit jours. On y voit le cylindre-axe qui est si long qu'on ne peut facilement le suivre jusqu'à sa terminaison. Les expansions protoplasmiques ascendantes se sont raccourcies et régularisées.

Fig. 12. — Cellule qui était située dans la couche des spongioblastes ou amacrines, et qui pourrait être un spongioblaste d'association: *a*, ses expansions protoplasmiques; *b*, expansion ressemblant à un cylindre-axe.

Fig. 13. — Cellules bipolaires de la rétine du chat de huit jours: *a*, bipolaire pour bâtonnets; *b*, bipolaire pour cônes.

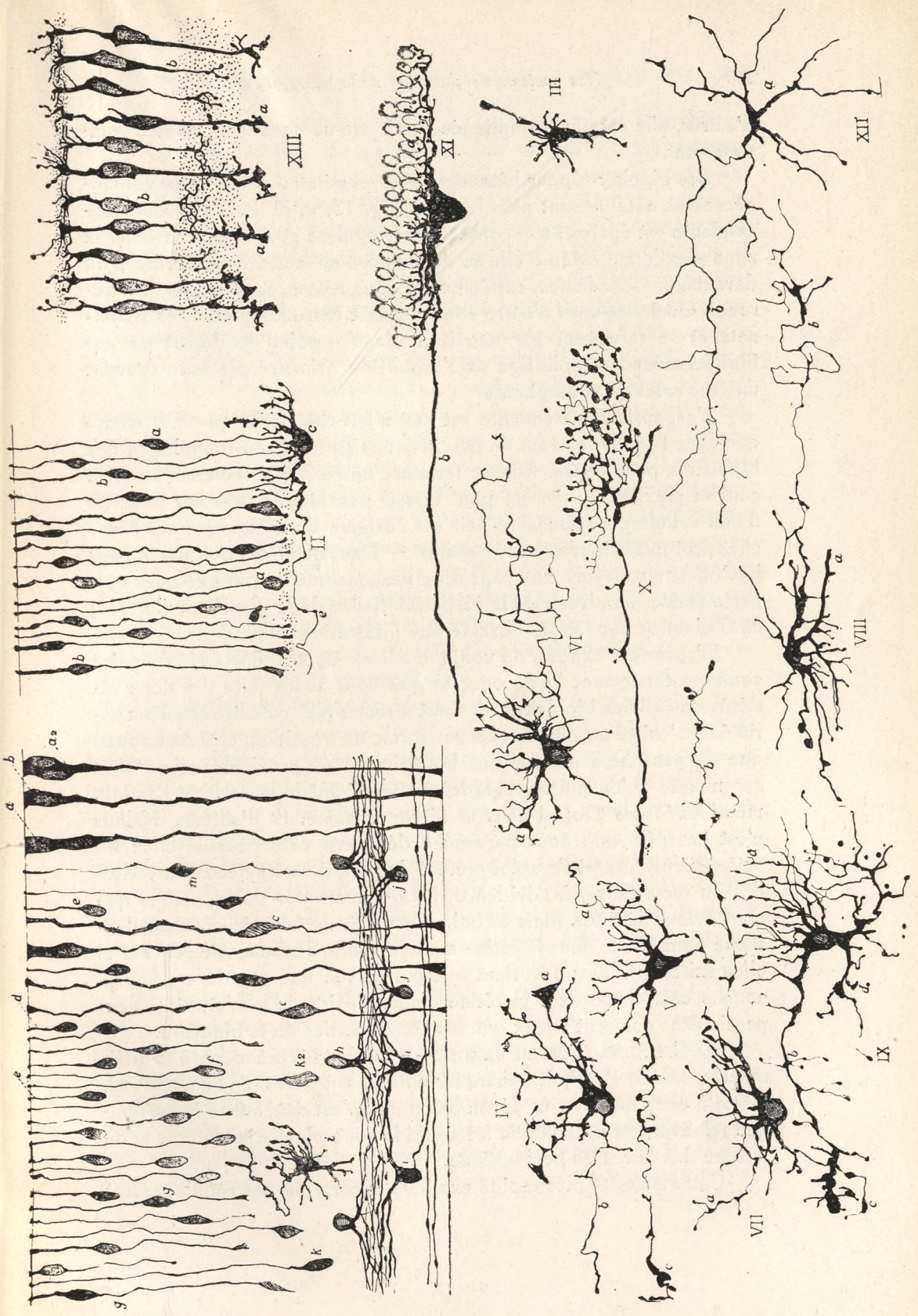


Planche I.
rcin.org.pl

d'autres, elle est plus compliquée et montre un commencement d'aplatissement.

Les bipolaires pour bâtonnets sont en général un peu plus volumineuses et notablement plus longues (fig. 13, *a*, pl. I). L'expansion ascendante est épaisse; son contour est irrégulier. A son arrivée dans la zone plexiforme externe elle se décompose en deux, trois fibrilles, ou davantage, ascendantes, extrêmement variqueuses, et de longueur différente. Quelques-unes d'entre elles montent entre les pieds des bâtonnets et se terminent par une sphérule. Au point de départ de ces fibrilles ascendantes, la tige de l'expansion primaire présente souvent un gros amas de protoplasme.

L'expansion descendante est tout à fait caractéristique. De même que chez l'adulte, elle est un peu plus épaisse que son homologue des bipolaires pour cônes. Elle se termine, après avoir traversé toute la couche plexiforme, par un pied massif peu ramifié, soit sur le corps d'une cellule ganglionnaire, soit sur l'origine d'une des grosses branches protoplasmiques de ces cellules. — Dans quelques bipolaires pour bâtonnets nous avons vu l'expansion descendante fournir quelques épines massives au niveau de la partie inférieure de la plexiforme interne; chez d'autres nous avons observé une bifurcation du pied.

D'après cet exposé, on voit que l'étude de la rétine embryonnaire confirme totalement la découverte que nous avons faite des deux variétés de cellules bipolaires, et il est à remarquer qu'entre ces deux variétés il n'existe absolument aucune forme de transition; observons aussi que du panache supérieur des bipolaires il ne provient aucune fibre ascendante qu'on puisse regarder comme étant la massue de Landolt, mentionnée par Dogiel dans la rétine humaine. Et d'ailleurs, Kallius n'est pas plus que nous parvenu à découvrir cette massue chez les mammifères, malgré l'emploi préféré du bleu de méthylène. Par contre il a pu reconnaître, à l'évidence, les deux variétés de bipolaires que nous avons décrites. Mais ce qui nous paraît un fait décisif, c'est l'absence de massues dans la rétine embryonnaire des mammifères, car si elles existaient, elles devraient se teindre avec une grande constance, comme cela arrive dans la rétine embryonnaire du poulet, où ces expansions se colorent mieux que les autres parties de la bipolaire.

D) CELLULES GANGLIONNAIRES. — Ce sont les premières à se différencier, comme l'ont fait remarquer un grand nombre d'auteurs. Aussi, est-ce à cette hâtivité du développement qu'est due, même à une époque relativement précoce, la forme de la zone plexiforme interne et de la zone des fibres du nerf optique.

Cette maturité plus rapide explique encore que ces cellules soient

les éléments les plus faciles à colorer dans les rétines embryonnaires. Ainsi, dans des centaines de coupes de rétine de chat et chien nouveau-nés, l'imprégnation que nous avons obtenue a été presque exclusivement celle de ces éléments et des fibres de Müller. Et cette particularité se confirme quand, en suivant nos essais récents, on colore la rétine par le bleu de méthylène. Ce sont les cellules ganglionnaires qui se teignent tout d'abord et que l'on obtient déjà chez le chien et le chat nouveau-nés. Le type géant est, de tous les types de cellules ganglionnaires, celui qui, dans les rétines de chats nouveau-nés, évolue avec le plus de rapidité et qui prend la couleur avec le plus d'élection (figure 1, *i*, pl. I). Les expansions de ces ganglionnaires géantes, au nombre de deux ou davantage, sont épaisses; elles se dirigent latéralement, en divergeant, et pénètrent aussitôt dans la zone plexiforme interne dont l'épaisseur entière est tissée de leurs ramifications. Les branches qui engendrent le plexus auquel les panaches des amacrines prennent aussi part, sont très longues, ont un trajet plus ou moins horizontal et semblent se terminer librement, après des subdivisions répétées. Dans les imprégnations complètes, et dans les coupes horizontales obtenues facilement sur les rétines transformées en bloc massif par l'enroulement, le plexus de la zone plexiforme interne est si compliqué et si touffu, qu'il est impossible de déterminer la distribution des appendices protoplasmiques de chaque cellule.

L'apparition des étages ou couches parallèles de la zone plexiforme interne est un phénomène tardif; elle se produit chez le chat, du huitième au dixième jour et au moment où l'on commence à observer des cellules ganglionnaires du type petit et les amacrines de tailles distinctes et d'étages différents. A côté des cellules ganglionnaires qui dirigent leur expansion fonctionnelle à la couche des fibres du nerf optique, dans la zone même dont elles sont les légitimes habitants, on voit encore d'autres éléments dans lesquels on ne découvre jamais trace d'expansion fonctionnelle, et qu'on pourrait dénommer, eu égard à leurs propriétés et positions, *cellules amacrines inférieures ou déplacées* (pl. I, fig. 1, *j*).

E) CELLULES ÉPITHÉLIALES. — Nous ne pouvons rien ajouter d'essentiel à l'étude que nous avons faite de ces éléments dans le travail précédemment cité. D'après nos nouvelles recherches, il se confirme que les expansions latérales, soit lamelleuses, soit filiformes, émises par les cellules épithéliales de Müller pendant leur parcours à travers les diverses couches de la rétine, ne sont pas antérieures mais bien postérieures à la différenciation morphologique des corpuscules nerveux. Ainsi, par exemple, en examinant la rétine du chat nouveau-né (pl. 1, fi-

gure 1) on reconnaît qu'un grand nombre de cellules ganglionnaires, de spongioblastes et de bâtonnets se trouvent différenciés et disposés en zones spéciales, alors que c'est à peine si, dans les contours des cellules épithéliales, on note quelque indice d'apparition des appendices qui s'interposeront entre les éléments nerveux. Cela semble faire croire que l'épithélium ne dirige pas nécessairement le développement des cellules nerveuses, comme His veut le défendre. Au contraire, le développement de l'épithélium est subordonné à ce dernier et c'est celui-ci qui émet, après coup, des expansions destinées à remplir les vides.

Ajoutons encore un détail d'une certaine importance. Lorsqu'on examine les cellules épithéliales d'une rétine suffisamment embryonnaire, comme, par exemple, celle du chat nouveau-né, on observe deux sortes de cellules épithéliales: 1° Les unes, les plus nombreuses, possèdent un seul noyau gisant dans des plans différents de l'épaisseur de la rétine, mais de préférence dans les régions moyennes; 2° Et les autres, peu abondantes, volumineuses d'ordinaire, ont un noyau considérable, accolé tout contre la membrane limitante externe. Or, le noyau de cette seconde espèce de cellule épithéliale est fréquemment double (pl. I, fig. 1, *a*), et les deux noyaux se montrent orientés, tantôt en chapelet, l'un derrière l'autre, suivant la longueur de la fibre de Müller comme le dessin en *a* en fait foi, tantôt côte à côte selon l'épaisseur de l'extrémité externe de la fibre de Müller, qui est ainsi très élargie (pl. I, figure 1, *a*²). Il faut considérer ces fibres à double noyau comme des cellules embryonnaires en voie de prolifération. C'est sans doute à elles qu'il faut attribuer l'augmentation du nombre des cellules épithéliales, parallèle au développement de la rétine.

XIV

C) ÉVOLUTION DES NEURONES HORIZONTAUX
DE LA RÉTINE DE LA SOURIS ET LEURS CHAN-
GEMENTS ACCIDENTELS DE SITUATION ET DE
DIRECTION ⁽¹⁾

Nous ne savons que très peu de chose de l'ontogénie des cellules à axone court de la rétine ainsi que de celles similaires d'autres centres nerveux. Les études histogénétiques de Babuchin, Müller, Lowe, Ognef, Bellonci, Koganei, Chiewitz, Falchi, Martin, Mall, Fürst, Leboucq, Weyse, A. Burgos, etc., relatives à l'histogénèse rétinienne ne touchent pas ce point, ou si elles le font ce n'est qu'en passant, à cause de l'insuffisance des méthodes employées. Dans un travail précédent nous avons apporté quelques données très incomplètes que nous chercherons à développer dans le présent mémoire.

Le fait de la connaissance incomplète que nous avons relativement à la disposition initiale des cellules à axone court justifie donc les essais d'imprégnation récemment entrepris par nous dans la rétine des mammifères. Nous avons choisi de préférence parmi ceux-ci les foetus de souris et les souris nouveau-nées et de peu de jours (souris blanche), eu égard aux deux grands avantages suivants: 1° Imprégnation facile, à l'aide du procédé au nitrate d'argent réduit, des phases relativement précoces des cellules horizontales rétinienne, cellules qui, en outre, se détachent parfaitement isolées sur fond jaune non imprégné; et 2° État très embryonnaire de la rétine du nouveau-né (plus que chez le chat, le chien et le lapin), circonstance heureuse qui rend singulièrement

(1) Le présent mémoire publié en 1919 (*Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas*, T. XVII) avait alors pour titre *La desorientación inicial de las neuronas retinianas de axon corto* (La désorientation initiale des neurones rétinien à axone court) titre que nous avons modifié dans cette version française afin de donner une idée plus exacte du contenu du texte. — *Note de l'édition actuelle.*

commode l'analyse neurogénique. C'est donc à cet objet d'étude que se rapporteront nos descriptions et nos dessins.

Nous avons employé de préférence comme méthode d'exploration la formule au nitrate d'argent réduit avec fixation préalable en pyridine (immersion des pièces dans un bain de *pyridine* pendant trente-six heures: pyridine 20, eau 8; ensuite lavage pendant douze heures; induration subséquente dans l'alcool, enfin, nitrate d'argent, etc.).

A titre de contre-épreuve nous avons aussi eu recours au procédé de Bielschowsky, dont l'application est fort difficile avec des pièces aussi petites, et aux méthodes communes de coloration.

I

Évolution des cellules horizontales.

Comme nous n'avons pu réussir à différencier dans les fœtus de souris ni dans ceux d'aucun mammifère les phases les plus précoces de ces cellules, c'est-à-dire, de celles qui apparaissent immédiatement après l'état de *cellule germinale* de His, notre description retombera sur des stades relativement tardifs.

Pour rendre notre description plus facile nous diviserons les périodes évolutives en quatre phases: 1° *Phase initiale ou de bipolarité verticale*; 2° *Phase de cellule étoilée avec dendrites divergentes et axone égarés*; 3° *Phase d'orientation horizontale des dendrites et de l'axone*; et 4° *Phase du modelage définitif de la cellule*.

Phase initiale. — Pendant les deux derniers jours de la vie fœtale chez la souris nouveau-née, la rétine apparaît relativement différenciée dans ses zones antérieures ou frontales et excessivement retardataire dans ses couches postérieures ou coroïdiennes. Ainsi qu'on peut le remarquer dans la figure 1, on voit déjà apparaître, bien que rudimentaires: 1° La zone des *spongioblastes* ou *cellules amacrines* (C), la *plexiforme interne* (D), celle des *fibres optiques* (F) et les *deux limitantes* (a et b). Mais depuis la couche des amacrines vers l'arrière on n'aperçoit qu'un mur très compact d'éléments nucléés excessivement pauvres en protoplasme, où s'entremêlent, sans ordre apparent, les formes primitives du *corps de cônes* et de *bâtonnets*, les *bipolaires* et les *horizontales*.

Pour tous les éléments précités, les coupes colorées à l'hématoxyline ou au bleu polychromique d'Unna n'en révèlent presque exclusivement que les noyaux, dans l'intérieur desquels se détachent plusieurs grumeaux chromatiques fortement colorés.

Cependant, on reconnaît déjà dans cette phase précoce du développement rétinien, vers l'union du quart externe avec les trois quarts internes de la membrane visuelle, et irrégulièrement disséminés, quelques éléments qui, en raison de leur faible nombre, de leur position et de leur grandeur considérable, peuvent être identifiés avec les cellules horizontales (*B*). Il est impossible de décider si toutes ces cellules correspondent aux types volumineux (nos *neurones horizontaux internes*), quoique, eu égard à la relation qui existe entre la taille embryonnaire et la taille adulte, il nous semble probable de pouvoir identifier ces corpuscules avec ceux gigantesques qui, chez les mammifères adultes, envoient des branches ascendantes pénétrant dans la zone des bâtonnets. Quoi qu'il en soit, les grands neurones auxquels nous faisons allusion possèdent un noyau volumineux plus grand que celui de tous les éléments voisins, pourvu d'un nucléole robuste et d'une masse protoplasmique accumulée vers le pôle postérieur du soma et prolongée en une grossière dendrite radiale, plus ou moins bien perceptible. On n'observe point d'expansion interne dans les préparations à l'hématoxyline. Il s'ensuit que la forme générale de ces neurones est celle d'un corpuscule monopolaire à tige dirigée vers le dehors. Remarquons, en outre, que non tous les neurones auxquels nous nous rapportons occupent un même plan, sinon qu'il apparaît plutôt irrégu-

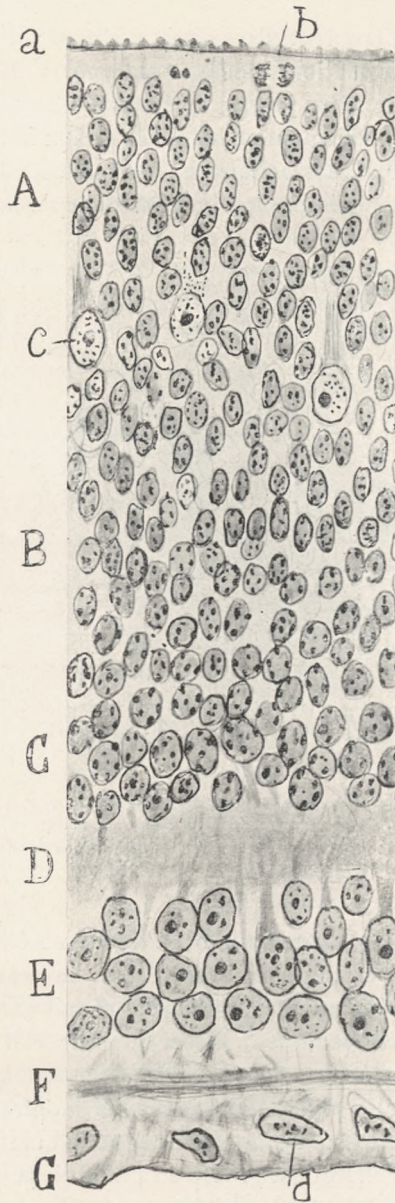


Fig. 1. — Coupe perpendiculaire de la rétine de la souris blanche nouveau-née: *A*, région des corps de cônes et de bâtonnets; *B*, région des bipolaires; *C*, région des amacrines; *D*, couche plexiforme interne déjà différenciée; *E*, cellules ganglionnaires; *F*, fibres du nerf optique; *G*, limitante interne; *a*, limitante externe; *b*, mamelons naissants des bâtonnets; *c*, corpuscules horizontaux embryonnaires; *d*, cellules de névroglie.

lièrement disséminés au travers d'une aire assez étendue de la grande formation nucléaire externe. Malgré cela, la dissémination se modère dans les jours consécutifs à la naissance; il semblerait que, grâce à leurs mouvements amiboïdes et aux influences attractives d'origine énigmatique, ces cellules eussent une tendance à se concentrer de plus en plus dans le parage qu'elles occuperont plus tard.

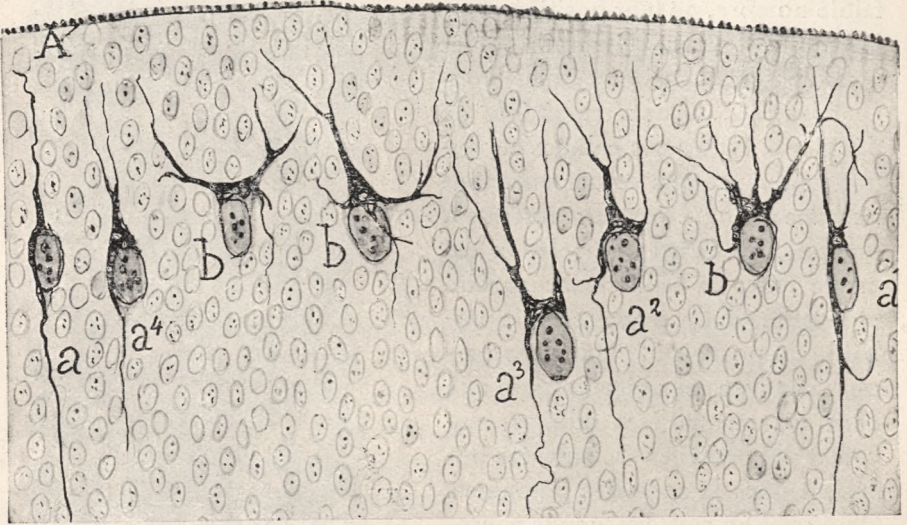


Fig. 2. — Cellules horizontales de la rétine de la souris blanche nouveau-née. *a*, *a*², *a*³, *a*⁴, types bipolaires; *b*, *b*², types à grosse tige dendritique ascendante, ramifiée. (Nitrate d'argent réduit.) Fixation en pyridine au 70%. Induration subséquente dans l'alcool à 96°.

La vraie morphologie des éléments horizontaux qui correspondent à cette phase évolutive ne se présente bien que dans les coupes colorées au nitrate d'argent réduit (foetus arrivés presque à terme et souris nouveau-née). Ainsi qu'on le voit dans la figure 2, les cellules les plus précoces (*a*) présentent un aspect nettement bipolaire; d'autres, peut-être plus développées, se montrent monopolaires (*b*). De toute façon, si l'expansion interne peut manquer, l'externe ne fait jamais défaut; celle-ci est grosse au point de sa naissance, elle part d'une région riche en protoplasme, et, en se divisant prématurément, engendre deux ou plusieurs branches ascendantes, souvent arciformes et s'amincissant progressivement. Beaucoup de ces branches se rapprochent du voisinage de la *limitante externe* et quelques-unes, quoique en petit nombre, viennent à y toucher. L'examen soigneux du pôle protoplasmique d'où naît l'expansion externe révèle un réseau ou trame neurofibrillaire

à cordons relativement robustes, de laquelle part le squelette des branches ou appendices mentionnés. Cette région où semble s'initier la genèse neurofibrillaire, rappelle du tout au tout la zone *neurofibrillogène* observée par Held (10) et nous-même (3) dans les neuroblâtes précoces de la moelle épinière (moelle de l'embryon de poulet). Le type bipolaire et monopolaire apparaît dans toute la rétine; mais il abonde davantage dans les secteurs les plus antérieurs que dans le voisinage du nerf optique, et plus aussi dans les fœtus de souris que chez les animaux nouveau-nés. C'est là pourquoi nous le considérons comme antérieur au type multipolaire, avec lequel il s'entremêle cependant déjà chez la souris nouveau-née, comme on peut le constater dans les figures 2 et 7.

On n'aperçoit point de protoplasme dans le côté interne des neurones horizontaux, bien que nous ne doutions pas qu'il y existe, alors que ce ne serait qu'en faible quantité. Naturellement, on ne voit point de neurofibrilles se différencier dans cette région. Il est surprenant que *l'expansion interne*, presque toujours très grêle, naisse précisément de la zone *fibrillogène* ci-devant mentionnée, c'est-à-dire, du pôle externe du protoplasme; dans son cours descendant elle s'étend le long d'un côté du noyau, en s'amincissant successivement jusqu'à terminer en pointe à une distance variable de la couche des spongioblastes. Tout donne lieu de croire qu'en se multipliant, les *neurobiones* (unités ultra-microscopiques des neurofibrilles) se propagent par une sorte d'infection depuis le pôle externe jusqu'au pôle interne du soma et à ses expansions naissantes, en émigrant, par conséquent, depuis le centre de formation précité, à l'instar des colonies microbiennes qui croissent et se disséminent dans les terrains solides de culture. Il est superflu d'ajouter que, pendant cette époque du développement, chaque corpuscule est indépendant de ses congénères.

Phase de cellule étoilée avec expansions divergentes. — Presque en même temps que la phase antérieure, il apparaît dans la rétine des corpuscules horizontaux — très nombreux chez la souris nouveau-née — analogues aux précédents quant à la dimension, à la position du soma, à la forme et à la direction de l'expansion interne, mais de la *région fibrillogène* desquels, région très riche en protoplasme, partent deux ou plusieurs dendrites divergentes, les unes ascendantes et d'autres obliques et horizontales. La forme cellulaire pourvue d'appendices ascendants orientés en arc (fig. 3, et 2, *b*) assez ample est des plus communes. Ces éléments nous ont paru d'autant plus nombreux que nous nous approchions davantage du parage d'émergence du nerf optique.

Faisons encore mention de l'existence de neurones dans lesquels, au lieu d'un appendice descendant, il en existe deux, très délicats, qui descendent en longeant le contour nucléaire; il en est quelques-uns qui cheminent aussi par des rayons assez éloignés.

Dans certaines régions de la rétine, singulièrement dans celles périphériques, dont l'état évolutif apparaît relativement en retard, les cellules horizontales étoilées occupent divers niveaux très distants entre eux. Nous présentons dans la figure 9, *f*, \bar{n} , quelques-uns de ces cor-

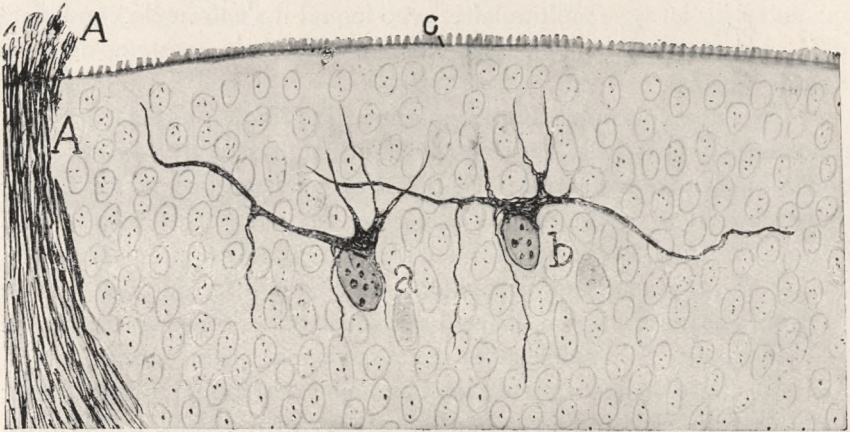


Fig. 3. — Coupe de la rétine de la souris d'un jour. Voisinage du nerf optique (*A*) *a* et *b*, cellules horizontales avec de longues expansions tangentiellles; *c*, rudiments de la couche des bâtonnets.

puscules que l'on pourrait qualifier de *disloqués*. Ces éléments se distinguent des vrais spongioblastes ou cellules amacrine par l'absence de thalle descendant réparti dans la *zone plexiforme interne*. Dans le neurone signalé par *f* (fig. 9), il existait deux fines expansions descendantes, dont la plus longue, en abordant la couche plexiforme interne, rétrogradait en formant un arc. Nous verrons plus loin que de telles dispositions arciformes se multiplient ultérieurement.

On ne peut encore distinguer clairement l'*axone* pendant les deux premières phases du développement des cellules horizontales. Il est presque sûr qu'il existe, mais avec les méthodes neurofibrillaires, aucune expansion n'affecte d'ordinaire des caractères indubitables de neurite.

Il est certain que l'axone ne manque pas, sinon que tout au contraire il est assez commun d'observer certain prolongement, plus long que les autres, que nous représentons dans la figure 4, *a*, reproduction

d'une coupe tangentielle de la rétine. Cet appendice, généralement plus délié que les autres, affecte souvent une direction plus ou moins ascendante, dont la position et l'orientation coïncident avec l'appendice qui, dans les coupes normales de la rétine, présente souvent une forme en arc et une délicatesse remarquable (fig. 7, n). Mais cette apprécia-

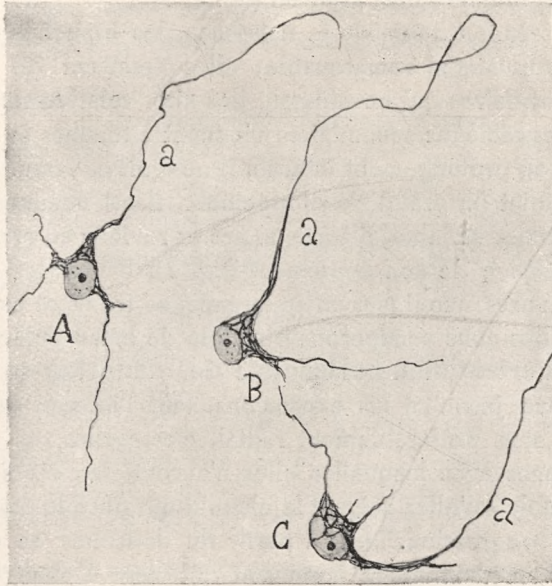


Fig. 4. — Rétine de la souris de quatre jours. Coupe tangentielle. A, B, C, neurones horizontaux qui offrent une longue expansion (a).

(Note: Cellules prises dans deux coupes.)

tion (minceur, direction plus ou moins descendante, longueur remarquable) ne laisse pas d'échouer parfois. Il est fréquent, en effet, de se trouver en présence de cellules munies de deux appendices longs et subtiles dépourvus de ramification, qui cheminent en sens horizontal ou descendant. D'autre part, le *cône de croissance*, signe décisif qui permet de différencier l'expansion fonctionnelle dans les neurones embryonnaires à axone long du cerveau et de la moelle et de la rétine elle-même (*corpuscules ganglionnaires*), fait toujours défaut dans les éléments horizontaux les plus embryonnaires. En somme, il paraît probable, mais non certain, que dans les fœtus de souris et chez la souris nouveau-née, l'expansion la plus longue, ordinairement descendante, représente la neurite.

Dès les deux à six jours de la naissance, la ramification dendritique des cellules horizontales se complique; les branches externes se multiplient, s'écartent et prennent souvent un cours franchement tangentiel. Cette disposition des prolongements externes s'initie déjà, comme nous l'avons dit, chez la souris nouveau-née, bien que de préférence dans le voisinage du nerf optique, parage dans lequel l'évolution se trouve toujours plus avancée (fig. et 9).

Enfin, après huit jours de la naissance, les branches externes ont acquis une robustesse remarquable; elles émettent de nombreuses branches secondaires qui envahissent des aires relativement considérables; quelques rameaux secondaires viennent à toucher la limitante externe. Quant au prolongement interne, il ne croît que peu. En échange, quand il a atteint un grand développement, il est commun d'observer qu'après un trajet variable, il trace un arc et revient en arrière, comme s'il eût conscience de son égarement (fig. 7). Il y a des coupes dans lesquelles ces arcs, axoniques en apparence, se trouvent excessivement nombreux. Nous nous occuperons plus loin de leur signification.

Phase d'orientation horizontale des dendrites et de l'axone.

Nous avons vu jusqu'ici les expansions, tant l'interne que l'externe, cheminer en sens préférablement radial, c'est-à-dire, en croissant au travers de zones avec lesquelles elles n'auront rien à voir dans l'état adulte. Il semble qu'elles suivent le chemin qui offre le moins de résistance à leur progression. Mais à partir du douzième au dix-huitième jour, il surgit un phénomène important qui vient à changer complètement la face des choses. La zone des bâtonnets et des cônes commence à se modeler (fig. 5, C) et au niveau de ce qui sera plus tard la *zone plexiforme externe* les expansions descendantes des bâtonnets qui, chez la souris sont énormément plus nombreuses que les cônes (il ne faut pas oublier que cet animal appartient à la classe des nocturnes), cessent d'une manière brusque et régulière.

En réalité, cette zone existe, plus ou moins parfaitement modelée, dès le douzième au quinzième jour. Le susdit changement dans l'architecture des couches rétinienne externes est rapidement mis à profit par les cellules horizontales, lesquelles perdent et rétractent les expansions ascendantes et descendantes, régularisent la position des principales dendrites qui prennent leur orientation tangentielle définitive, en donnant naissance à un nombre de plus en plus grand d'appendices secondaires en partie ascendants. D'où il s'ensuit que *l'immense majorité de ces appendices (soit préexistants ou néoformés) se disposent en plexus horizontal au-dessous des pieds rudimentaires de bâtonnets et de cônes*. On se trouve donc ici en présence de deux actes conco-

mitants: l'un de rectification topographique des vieilles expansions, et l'autre, de naissance de nouveaux prolongements correctement orientés. Il est impossible de décider dans quelle proportion se trouvent les deux processus, celui de rectification d'itinéraire des dendrites primitives, avec celui de nouvelle création qui se continue au cours des jours suivants, jusqu'au vingt-quatrième ou trentième jour de la naissance.

Dans la phase dont nous parlons la *neurite* est déjà clairement différenciable. Elle se présente avec une évidence absolue dans quel-

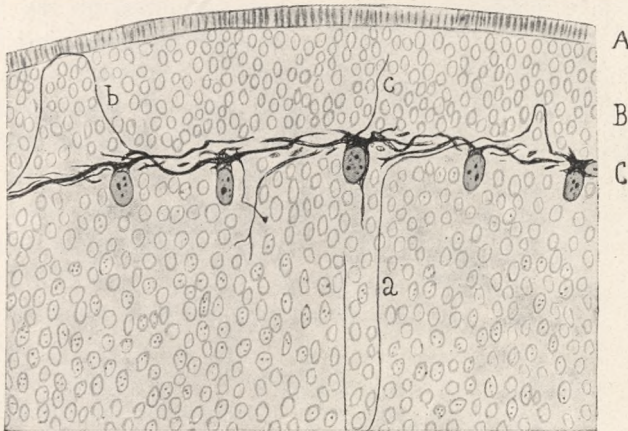


Fig. 5. — Coupe de la rétine de la souris de douze jours: *a*, axone arciforme; *b*, *c*, expansions ascendantes aberrantes; *A*, couche des cônes et des bâtonnets; *B*, zone des corps des cellules visuelles; *C*, zone des neurones horizontaux. (Méthode au nitrate d'argent réduit.)

ques neurones, ainsi que nous le faisons voir dans la figure 6, *m*, *n*. Inutile de dire que ce n'est que dans les coupes tangentielles que l'on peut observer et poursuivre respectivement l'origine, l'itinéraire et l'arborisation terminale de l'axone. Cette expansion naît d'ordinaire de la *zone fibrillogène*, ou pôle supérieur du neurone, moyennant un cône fin d'origine; elle s'amincit ensuite notablement, et devient assez pâle; puis elle décrit souvent un grand détour, et grossit progressivement pour se terminer enfin au moyen de deux ou plusieurs branches relativement épaisses et divergentes. Une telle arborisation terminale rudimentaire dont nous donnons des exemples dans la figure 6, *a*, *b*, *c*, *d*, unie au trajet fort long de l'expansion, constituent des signes évidents de la nature axonique de cet appendice. Quant aux anastomoses figurées il y a longtemps déjà par Dogiel, Emden, Renaut et d'autres, elles n'apparaissent en aucun cas, ni dans les dendrites ni dans les axo-

nes. Et cependant, si elles existaient, elles pourraient facilement se reconnaître pendant cette phase, en raison de la simplicité du plexus fibrillaire de la couche plexiforme.

Quelques imprégnations que nous avons effectuées à l'aide de la méthode du formol-urone, et qui viennent à en confirmer d'autres réa-

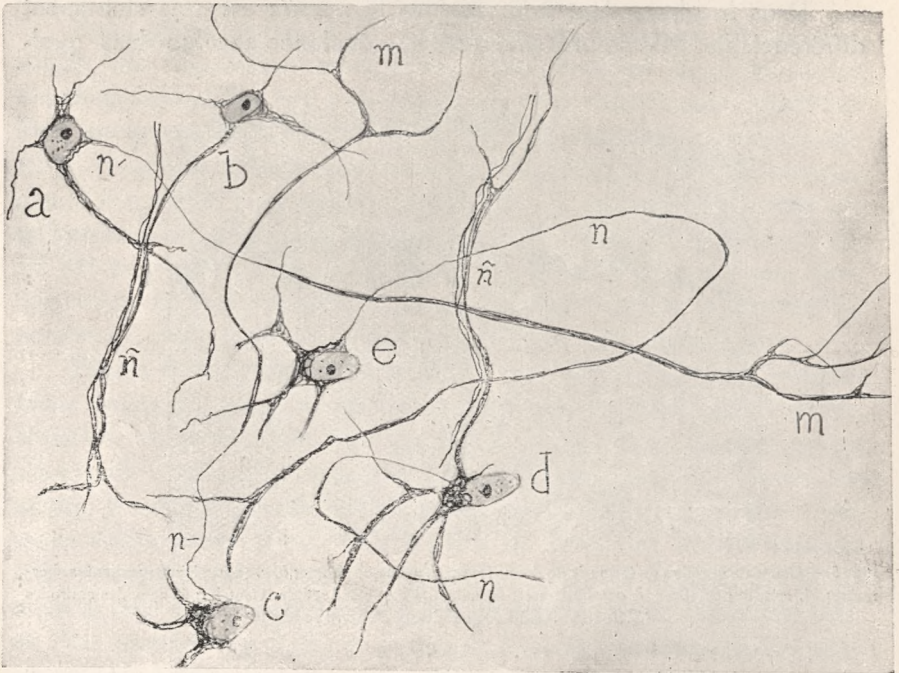


Fig. 6. — Coupe tangentielle de la rétine de la souris de treize jours. Divers types de cellules horizontales: *n*, axone ou neurite; *m*, arborisation terminale de celle-ci; *n̂*, faisceaux de jeunes dendrites. (Cellules prises dans deux coupes successives.)

lisées il y a quelques années (11), nous ont persuadé que la *zone fibrillogène*, située ainsi que nous l'avons dit plus haut, sur le côté externe des cellules horizontales, contient *l'appareil de Golgi* et vraisemblablement aussi, le *centrosoma*. Le même fait s'observe d'ailleurs dans les neuroblastes de la moelle épinière, comme nous l'avons fait remarquer nous-même (11) et dans les éléments ganglionnaires et bipolaires de la rétine. Il est intéressant de reconnaître que *l'appareil réticulaire* précité réside toujours dans la région de capacité maximum de croissance protoplasmatique, et par conséquent, dans le parage d'impulsion supérieure génératrice d'expansions. D'où il s'ensuit, par conséquent, que vient à corroborer dans la rétine la loi établie par nous (12) au sujet de

l'orientation initiale du réseau de Golgi, et formulée comme suit: L'appareil de Golgi choisit constamment dans ses commencements le pôle mondial de la cellule, c'est-à-dire, le côté somatique dirigé vers le monde extérieur, côté dans lequel la vésicule rétinienne, simple repli ectodermique, ne peut être autre que celui orienté vers la cavité ou espace intercalé entre la membrane visuelle et la couche pigmentaire. C'est là pourquoi les cellules ganglionnaires, les bipolaires et les épithéliales, etc., exhibent aussi cet appareil dans leur segment postérieur. Il n'y a d'exception en cela que les spongioblastes; mais il y a des raisons de penser que chez ceux-ci, l'expansion radiale externe une fois réabsorbée, l'appareil émigra vers l'appendice interne, territoire de la croissance maximum.

Axones arciformes. — Nous avons déjà fait allusion dans des pages antérieures à la fréquente disposition arciforme de l'expansion interne et à la probabilité de la nature axonique d'un tel appendice. Nous ajouterons à présent que ces arcs axoniques sont plus fréquents pendant les quatre à huit jours consécutifs à la naissance, et qu'un assez bon nombre d'entre eux, après un long détour, réussissent à se canaliser et à se réintégrer à la zone *plexiforme externe* du commencement. En raison de cette particularité et en vue d'abrégé, nous les désignerons sous le nom *d'arcs de rectification*.

Dans la figure 7, *b, c*, prise de la souris de six jours, nous reproduisons deux grands arcs de rectification. Dans l'un d'eux, l'appendice égaré, de nature probablement axonique, s'est heurté à la couche plexiforme interne, depuis où il rebroussa chemin jusque près du niveau de la cellule d'origine. L'autre arc était plus court: l'axone vira en rond au-dessus de la zone des spongioblastes. Il importe de remarquer que

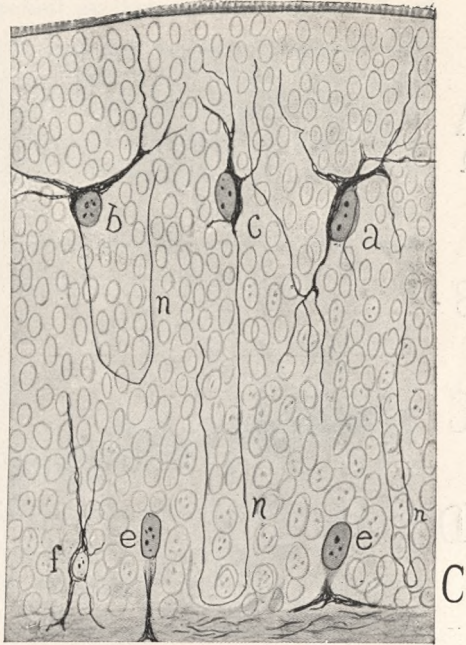


Fig. 7. — Coupe de la rétine de la souris de six jours; *a, b, c*, cellules horizontales embryonnaires; *n*, axones avec arcs de rectification; *e*, cellules amacrines; *f*, amacrine avec expansions ascendantes; *C*, zone plexiforme externe.

(Note: Cellules prises dans quelques coupes.)

les arcs de rectification manquent ou sont fort rares dans les fœtus et chez les souris nouveau-nées. Ils représentent donc un phénomène associé à la différenciation et à la croissance du prolongement fonctionnel. Enfin, dans la figure 5, *a*, qui reproduit une coupe rétinienne de la souris de douze jours il subsiste encore certaine arcade de rectification très longue, sans compter une arcade externe qui confine avec

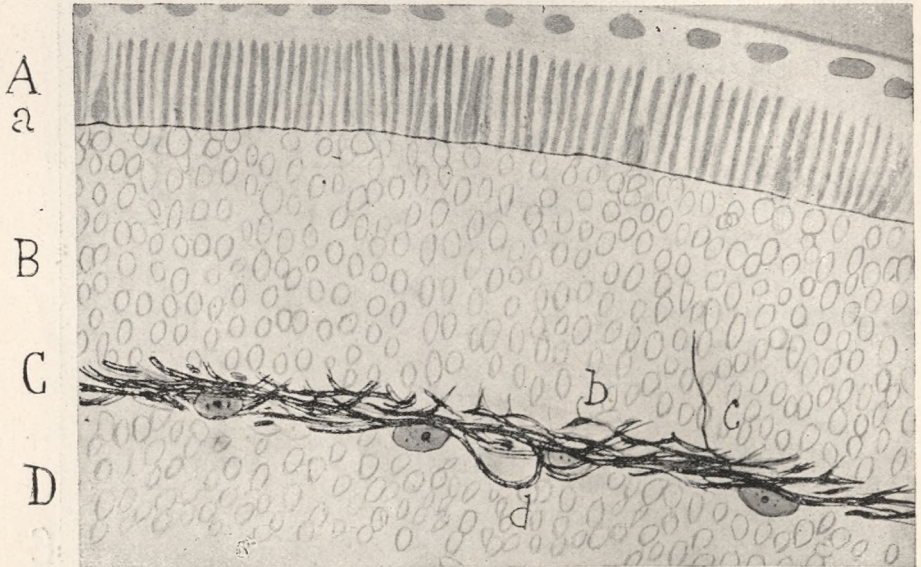


Fig. 8. — Coupe de la rétine de la souris de dix-huit jours; A, couche des bâtonnets; a, limitante externe; B, corps des cellules visuelles; C, zone des neurones horizontaux; d, arc descendant en voie de disparaître; c, appendice ascendant en voie de s'atrophier.

la membrane limitante externe (*b*). Il est cependant des cas dans lesquels l'appendice arciforme égaré nous a semblé ostenter les caractères de dendrite.

Phase du modelage définitif des cellules horizontales. — Depuis les douze aux vingt-cinq jours de la naissance, quand la souris a ouvert les yeux, toutes les expansions des cellules horizontales gisent alignées dans leur plan normal, c'est-à-dire, dans la zone *plexiforme externe*, ou un peu au-dessous de celle-ci. On ne saurait découvrir de grands arcs de rectification. Cependant, on surprend assez souvent, l'un ou l'autre enlacement fibrillaire, arciforme, tendu au-dessous du niveau des éléments horizontaux (fig. 8, *d*), et tel ou tel autre appendice ascendant superflu en voie de réabsorption (fig. 8, *c*).

Quant au plexus dendritique, il se présente, comme nous l'avons dit, à son niveau naturel. Etant donné que la chaîne en est très compliquée, il est à présent impossible d'y différencier les neurites des expansions protoplasmiques, dont les neurofibrilles, soit dit en passant, se montrent robustes, s'imprégnant vigoureusement, beaucoup plus que tous les autres éléments rétiens. Les neurofibrilles, ainsi que les appendices filiformes descendants font défaut au-dessous des noyaux. Il est souvent difficile d'apprécier la position du soma, par suite de sa pâleur extrême. En somme, quand l'animal a ouvert les yeux, on peut donner la zone des cellules horizontales comme substantiellement modelée. Eu égard à la complication du plexus horizontal et de la proximité des dendrites, souvent réunies en faisceaux, il est impossible de décider s'il existe des anastomoses intercellulaires. Nous ne trouvons cependant pas de raison pour les admettre, puisqu'elles ne se sont point manifestées dans les phases antérieures du développement.

II

Spongioblastes fusiformes.

La morphologie fusiforme initiale des neurones rétiens peut aussi être reconnue dans les cellules amacrines. En règle générale, ces éléments apparaissent beaucoup plus avancés en évolution chez la souris nouveau-née que les cellules horizontales. De là que, presque eux tous, ostentent la conformation piriforme typique, sans appendice ascendant ou distal, et pourvus de la robuste expansion antérieure parfaitement accusée dans les préparations neurofibrillaires et distribuée dans la zone *plexiforme interne*. Le réticule, presque invisible au niveau du soma, se détache bien d'ordinaire dans le prolongement précité (figure 9, *j*, et 7, *e*).

Mais, bien que ce soit là la disposition qu'offrent la plupart des cellules, il ne laisse pas d'exister des formes bipolaires amacrines, de beaucoup plus précoces, ordinairement, dans le voisinage de *l'ora serrata*, territoire d'une différenciation tardive. La figure 9, *g*, *h*, *i*, reproduit plusieurs cellules de ce genre, réunies de diverses coupes. L'une d'entre elles exhibe une figure franchement fusiforme, avec deux fines expansions, dont l'une ascendante et l'autre descendante (*i*); les autres amacrines représentées possédaient un appareil neurofibrillaire plus complexe, avec une ou deux expansions ascendantes, et un, deux ou plusieurs prolongements descendants, distribués dans la couche plexiforme interne.

Ne se pourrait-il pas que de tels corpuscules représentassent des neurones horizontaux disloqués? Il est des cas, en effet, où l'indécision pourrait être justifiée, si l'on tient compte de la présence dans les mêmes coupes de certains corpuscules horizontaux situés à grande profon-

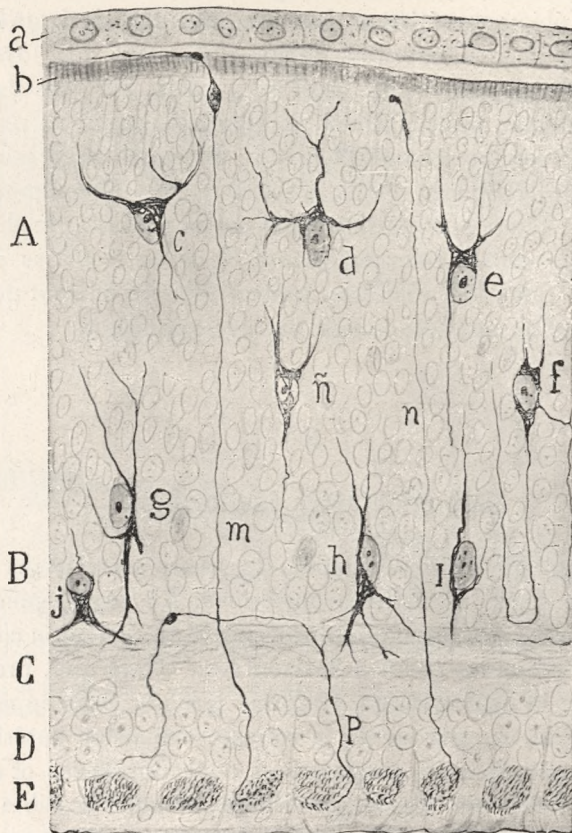


Fig. 9. — Coupe de la rétine de souris nouveau-née. Voisinage de l'*ora serrata*: A, cellules pigmentaires; a, niveau auquel abondent les cellules horizontales; B, amacrines; C, couche plexiforme interne; D, cellules ganglionnaires; E, fibres du nerf optique; ñ, f, neurones horizontaux disloqués ou en transit émigratoire; g, h, i, amacrines bipolaires; m, n, axones égarés de la couche des fibres optiques; p, un axone qui semblait s'incorporer à sa destinée.

(Cellules prises dans trois coupes successives.)

deur. J'estime néanmoins probable que toute cellule située tout près de la couche plexiforme interne et dont la ramification principale se distribue dans cette strate, et qui en outre, ostente des branches ascendantes d'un calibre exigü, représente un vrai corpuscule amacrin. Et, par contre, toute cellule, quoique située très profondément, dont le prolongement descendant soit fin et qui revient sur ses pas après avoir

décrit un arc sans émettre de branches pour la dite couche plexiforme interne, me semble constituer un élément horizontal disloqué.

En somme: le spongioblaste exhibe aussi, souvent, dans ses phases de croissance les plus précoces, par accommodation au terrain (direction des interstices des cellules épithéliales), une figure fusiforme, avec deux ou plusieurs expansions ascendantes, et un nombre variable d'appendices descendants.

III

Axones égarés de corpuscules ganglionnaires.

Dans divers travaux neurogéniques nous avons attiré l'attention des savants (3 et 18) sur le fait curieux de l'égarément, tant des cellules nerveuses embryonnaires (sensitives) que de jeunes axones moteurs qui, au lieu de suivre la route de leurs congénères, s'en écartent en décrivant de longs détours, ordinairement arciformes pour s'incorporer, enfin, au contingent nerveux principal. Ce phénomène, dont la signification théorique nous semble importante, est chose des plus courantes, comme on le sait, dans les bourgeons ou rejetons des nerfs régénérés, ainsi que le démontrent presque toutes les recherches des dix dernières années. Enfin, les expériences de section et de régénération du nerf optique, réalisées par Tello (14), Arcante et Leoz (15) nous font voir aussi que lorsque le processus nécrotique de l'axone coupé s'étend jusqu'à la couche de fibres optiques de la rétine, il n'est pas rare alors de surprendre de robustes cylindres-axes égarés, qui, au lieu de cheminer vers le nerf visuel, se recourbent brusquement en angle presque droit, traversent les couches rétinienne et s'y détiennent enfin, arrivant quelquefois dans leur poussée aveugle jusqu'à la zone des cellules pigmentaires où ils se terminent par une boule de détention.

Nous nous sommes demandé si un phénomène aussi curieux d'égarément axonique, causé par des obstacles et des incidents de la croissance ne se présenterait pas aussi quelquefois dans la neurogenèse normale de la rétine. Et à force d'examiner des coupes rétinienne de la souris d'un à six jours, nous avons surpris assez de cylindres-axes perforants, dont la seule présence peut signifier l'anticipation accidentelle de l'émergence d'axones optiques, qui, ayant peut-être trouvé sur leur chemin une brèche ou une cavité dans la zone superposée des corpuscules ganglionnaires, l'auraient prise pour le pore ou *foramen* d'émergence du nerf optique.

Nous avons groupé dans la figure 9, *m*, *n*, quelques cas typiques de fibres égarées qui ont pu être poursuivies sur tout ou sur une grande partie de leur itinéraire aberrant. Que l'on remarque comment elles émergent des faisceaux du nerf optique, traversent ensuite en s'épaississant la zone plexiforme interne et s'amincissent remarquablement après pour traverser toutes les couches rétinienne subséquentes, et finalement, se terminent en un filament pointu très fin, soit à côté de la zone des bâtonnets (fig. 9, *n*), soit au-delà, immédiatement au-dessous de la couche pigmentaire (*m*). Dans les parages où l'axone s'était heurté à des obstacles et s'était vu obligé à s'arrêter, il apparaît une boule fréquemment en voie de dégénération vacuolaire. La fibre perforante la plus longue, signalée par *m*, ostentait deux tuméfactions de détention: l'une au-devant de la limitante externe et une autre plus petite en arrière. Enfin, d'autres fibres, vraisemblablement de la même espèce, se détiennent beaucoup avant d'arriver à la couche des bâtonnets et des cônes. Ainsi, celle représentée dans la figure 9, *p*, s'est détendue sur le confin externe de la couche plexiforme interne, en rebroussant de nouveau chemin à la zone des fibres optiques, après avoir engendré une boule de détention. Dans son trajet elle émet certaine fine branche exploratrice initiale. On pourrait supposer aussi que les dits cylindres-axes égarés pourraient représenter des fibres centrifuges. Mais, en tenant compte que ces fibres ne se colorent jamais par les méthodes neurofibrillaires chez les mammifères jeunes ou adultes, nous nous inclinons résolument en faveur de l'opinion émise plus haut.

Ajoutons encore que quelques conducteurs de ce genre offrent une telle délicatesse et une pâleur telle au cours de la portion terminale de leur trajet, que l'on ne saurait les poursuivre en entier. Il s'agit-là vraisemblablement d'axones égarés en voie de réabsorption, et c'est là ce qui nous porte à dire quelque chose du sort ultérieur des axones égarés, ainsi que de tous les appendices cellulaires explorateurs, soit nerveux, soit dendritiques.

Il est un fait hautement significatif qui frappe tout d'abord notre attention. Les axones égarés ne se trouvent jamais (nous faisons surtout allusion aux axones moteurs et sensitifs, dont l'itinéraire normal est assez connu) dans l'état adulte. Ils représentent donc des phénomènes accidentels produits au cours de la neurogenèse. Ils font complètement défaut dans le bulbe, la moelle épinière, et il va sans dire dans la rétine adulte des mammifères, organes que nous avons explorés bien de fois. Les derniers cylindres-axes égarés que nous avons trouvé dans la rétine de la souris ne subsistent pas au-delà du huitième jour après la naissance.

Il résulte donc indiscutable que de tels conducteurs égarés disparaissent ultérieurement. Il en est de même des dendrites surnuméraires égarées. C'est dans la rétine de la souris de quinze jours que nous avons surpris les dernières projections de ce genre, dont la longueur se trouvait déjà très raccourcie. Ces appendices, d'ailleurs fort rares, terminent toujours en une certaine pointe pâle comparable à la *pointe de corrosion* que nous avons décrite dans les axones du cerveau en voie de dégénération (16).

Il semble donc indubitable que tout axone ou dendrite égarée, c'est-à-dire, qui habite un territoire cellulaire avec lequel elle ne maintiendra plus tard aucune connexion, ou qui suit une route qui l'empêche absolument d'atteindre sa destinée et établir, par conséquent un rapport dynamique, se réabsorbe progressivement à partir du bout périphérique ou terminal. Cette réabsorption se traduit par la pâleur croissante des neurofibrilles et par l'amincissement progressif de l'expansion. Les globes ou boules de détention persistent davantage, mais elles finissent aussi par dégénérer et disparaître, de conformité avec ce qu'il en a été des gros boutons terminaux des rejets régénératifs des nerfs (17).

Il existe cependant des cas d'égarément moins graves dont nous avons cité des exemples dans des pages antérieures. Dans ces cas il est possible que l'expansion égarée soit encore utilisée. Nous faisons allusion aux axones et aux dendrites qui décrivent des arcs non très éloignés de la cellule d'origine, et dans lesquels le bout de l'expansion réussit à la fin à établir des connexions physiologiques. Dans cet exemple qui se répète souvent avec les axones anormalement descendants et arciformes des cellules horizontales, nous nous inclinons à supposer que le tracé excentrique du cylindre-axe diminue progressivement jusqu'à s'évanouir complètement.

En somme, et à titre de suggestion relativement à la destinée des fibres égarées, nous estimons extrêmement probable: 1° Que tous les longs conducteurs disloqués et impuissants, en vertu de causes mécaniques, à rétablir leur connexion normale à bref délai, sont irrévocablement détruits par absorption, de là que la cellule d'origine se verra obligée, soit à engendrer une nouvelle neurite (phénomène dont nous n'avons pas le moindre indice) soit à dégénérer et mourir par désuétude; 2° Que les fibres dont la déviation, non grave, a lieu près de la cellule d'origine, et qui ont réussi à rencontrer leur destinée, se conservent, en diminuant et même en rectifiant progressivement leur courbes aberrantes pour prendre part, enfin, à l'architecture normale des zones nerveuses auxquelles elles appartiennent.

Considérations générales.

De l'analyse précédente de la morphologie et de l'évolution des neurones rétiniens il se dégage quelques conclusions qui s'harmonisent parfaitement avec les résultats de nos études antérieures:

1° La principale de ces conclusions est que les neurones à axone court et même ceux dépourvus de neurite (amacrins) passent, à l'instar des corpuscules nerveux à axone long, par une phase fusiforme à orientation radiale, pendant laquelle le soma émet deux expansions (quelquefois davantage): l'une interne et l'autre externe. Cette morphologie spéciale, reconnue tout d'abord par nous-même il y a de longues années dans la moelle épinière embryonnaire du poulet (19) et confirmée par Held, résulte vraisemblablement de la combinaison de deux conditions: de l'impulsion productrice d'expansions (*croissance continue*, de His, *vis à tergo*, de Held), et de la pression transversale des corpuscules voisins, et en particulier des cellules épithéliales ou fibres de Müller embryonnaires, dont l'orientation perpendiculaire au plan rétinien offre seulement aux nouveaux appendices des chemins commodes en sens radial. Dans un tel phénomène de croissance pourrait aussi intervenir le *stéréotropisme* de Loeb, confirmé par Harrison (20) et par Marinesco (21) dans leurs expériences de cultures ganglioniques, et par nous-même (22) dans nos observations sur la régénération des nerfs.

2° Pendant cette phase initiale, les neurones ne semblent obéir à aucune influence neurotrophique. En lutte avec des obstacles mécaniques, ils se bornent à projeter des expansions croissant dans le sens de la moindre résistance, comme si elles exploraient le terrain, dans l'attente de l'apparition de sources de substances réclames ou d'encymes d'orientation. Quelques-uns des appendices qui ont poussé pendant ce temps, ont un caractère provisoire et sont destinés à disparaître, ainsi que nous l'avons démontré il y a longtemps déjà dans les éléments de Purkinje embryonnaires du cervelet (23). Il est superflu de dire que les principes: du *chemin le plus court*, de la *prédétermination morphologique neuronale* et de la *croissance axonique d'après une direction préétablie*, supposés par Harrison et d'autres savants, ne sont pas applicables à cette phase du développement; pas plus que ne le sont les principes des *dignes régulatrices* de His et des *chemins intracellulaires prédéterminés* de Held. Tout au contraire, l'immense variété de formes cellulaires, les dislocations topographiques du soma et la diversité dans le nombre et la direction des appendices primitifs, produisent l'im-

pression que le neurone jouit d'une pleine liberté de mouvements, se transformant à la manière d'un leucocyte qui s'aventure au travers d'une trame compliquée et hérissée d'obstacles.

3° Puisque les cellules horizontales occupent au commencement divers plans de la rétine et finissent enfin par se concentrer plus tard en un plan ou strate régulière et concentrique, il est nécessaire d'admettre, non seulement la réalité de l'amiboïdisme neuroblastique déjà suggéré depuis longtemps par v. Lenhossek et nous-même, mais aussi la propriété émigratoire du soma et des expansions.

4° Comme nous n'avons pas réussi à imprégner (ou reconnaître la position) les cellules horizontales avant la phase bipolaire, c'est-à-dire, pendant le stade immédiatement subséquent à celui de cellule germinale, nous ignorons si les deux appendices polaires surgissent en même temps ou si l'un d'entre eux apparaît avant l'autre. Cependant, nous nous inclinons à croire que l'appendice *externe*, toujours le plus robuste, apparaît le premier. Et de fait, il est unique dans quelques éléments. Quoi qu'il en soit, la question n'a aucune importance, puisque, tant *l'interne* que *l'externe* proviennent, en réalité, de la région externe ou *pôle mondial* du protoplasme neuronal. Et cela nous induit à formuler certain principe que nous avons déjà exposé dans un autre travail, bien que dans des vues différentes, à savoir: *que la création des premières expansions est en rapport non avec l'orientation initiale du corpuscule nerveux*, comme l'ont supposé Harrison et d'autres (20), *mais avec la situation de l'appareil de Golgi dans le protoplasme primitif*. La territoire favorisé par la présence du dit appareil constitue constamment le foyer d'où surgissent, tant l'expansion primordiale ou axone, que les premières dendrites. Ce n'est que plus tard, quand le susdit réticule intraprotoplasmique passe de l'état concentré à celui de périnucléaire et diffus, que les expansions protoplasmiques pourront pousser de n'importe quel secteur du soma neuronal.

5° Les déviations aberrantes de l'axone et des dendrites sont des conséquences nécessaires de l'absence de sources chimiotactiques pendant les premières phases du développement. Ces égarements démontrent d'une façon péremptoire qu'il est impropre d'appliquer au développement des cellules nerveuses le principe de la *croissance en ligne droite* (Harrison), à moins de le considérer comme une tendance idéale réalisable seulement quand l'axone, libre d'obstacles, pourra croître librement (expériences de Harrison de végétations nerveuses *in vitro*). En échange, il est un fait qui se confirme et sur lequel a insisté ce savant américain, à savoir: l'apparition de *fibres exploratrices*, auxquelles il s'en ajoute ensuite beaucoup d'autres ultérieurement différen-

ciées. Il est très commun d'observer dans la rétine embryonnaire, surtout quand il s'agit de dendrites, des paquets d'appendices horizontaux (figure 6, \bar{n}), disposition explicable par le mécanisme de *chimiotactisme réciproque* formulé par nous-même (22).

6° La création de sources neurotropiques (1) est relativement tardive dans la rétine. Leur concours est nécessaire pour expliquer le transit de la phase de désorientation du soma et des expansions à celle de leur alignement et de leur disposition concentrique. Le moment d'apparition de ces influences d'orientation coïncide toujours avec le modelage des *corps des cellules visuelles*, et l'alignement des pieds ou bouts profonds de celles-ci au niveau de ce qui sera plus tard la *zone plexiforme externe*. Il ne semble donc pas très aventuré d'imaginer que les substances réclames soient libérées par les bouts inférieurs des cônes et des bâtonnets. Nous n'excluons pas toutefois la possibilité que les *panaches externes* des cellules bipolaires de bâtonnet aient une participation dans l'élaboration d'encymes de nutrition et d'orientation. Une preuve hautement convaincante de l'effectivité d'un tel processus d'attraction et de régularisation neuronale, ainsi que nous l'avons dit plus haut, ce sont les arcs de rectification des axones égarés et les détours insolites des dendrites égarées.

7° Nous considérons comme probable que toutes les expansions excessivement disloquées et qui ne réussirent point, durant les quinze jours consécutifs à la naissance, à se frayer un chemin vers leurs régions de terminaison normale, sont condamnées à se détruire. Les expansions surnuméraires auraient le même sort. Cet anéantissement aurait lieu par atrophie successive des appendices inutiles, lesquels pâlisent et s'amincissent, particulièrement au niveau du bout terminal (*points de corrosion*). Nous ne prétendons point par là rejeter la possibilité de phénomènes d'*autotomie*, similaires à ceux qui ont lieu pour les *boules* et les *anneaux* terminaux des rejetons des nerfs régénérés (24) et pour les blessures des centres nerveux (16). Dans les cas où l'axone d'une cellule presque mûre (cylindre-axe de corpuscules

(1) Quoique nous l'ayons déjà dit dans d'autres travaux, nous le répèterons une fois de plus, que le concept neurotropique ne représente pour nous qu'une hypothèse de travail. L'action de substances chimiques d'orientation pourrait aussi se substituer par une explication physique, par exemple: en invoquant des mouvements neuro-naux causés par des différences de potentiel électrique ou par d'autres mécanismes impossibles de prévoir actuellement. Ce qu'il y a d'essentiel pour nous, c'est de faire remarquer qu'à partir de la phase de désorientation initiale, une nouvelle condition vient à agir, laquelle, par son activité diffuse, rend possibles quelques erreurs évolutives qu'on peut rectifier à la fin. — (*Note de la présente édition*).

ganglionnaires) aurait subi un égarement, se perdant dans les zones postérieures (fibres perforantes de Tello) nous estimons vraisemblable que non seulement l'axone, mais aussi le neurone d'origine lui-même, tombent sans remède en dégénération. D'où il s'ensuit que (nous y avons fait maintes fois allusion dans nos travaux antérieurs), pendant le cours du développement, par suite d'incidents mécaniques inévitables et d'égarements imprévus subis par des neurones et des axones, le contingent valide des cellules nerveuses subit des pertes d'une certaine importance.

Précisément, pour prévenir des obstacles mécaniques insurmontables et des contingences adverses de tout genre, il se produirait pendant le cours du développement une certaine surproduction de branches nerveuses (non d'axones) et une hyperformation de dendrites. Peut-être pourrait-on admettre aussi, dans le même but, la surabondance de cellules germinales et même de neuroblastes typiques. Nous manquons cependant de données objectives suffisantes touchant ce dernier point.

Une conséquence de ce qui vient d'être exposé c'est l'admission, au cours de l'époque neurogénique, de quelque chose ressemblant à une lutte expansionnelle (et peut-être neuronale), espèce de compétition pour l'espace et la nutrition. Les neurones, dendrites et branches nerveuses les plus avantageusement installés *ab initio*, par rapport aux sources nutritives et neurotropiques, ainsi que par rapport aux neurones avec lesquels ils doivent établir des relations dynamiques, seraient en définitive les triomphateurs. Les unes et les autres auraient le privilège d'atteindre la phase adulte et d'engager des connexions dynamiques stables. Malgré tout, il importe de ne pas exagérer, à l'imitation de certains embryologistes, l'étendue et l'importance de la concurrence cellulaire, jusqu'à l'assimiler à la lutte darwinienne rigoureuse admise pour certains organismes.

Alors même qu'il soit très aventuré de préciser des opinions, et défendu de formuler des chiffres sur ce point délicat, nous estimons extrêmement vraisemblable que, grâce à la coordination prévoyante des autres tissus, l'immense majorité des neuroblastes arrivent à terme et réussissent à collaborer aux structures normales des centres nerveux adultes. Il est clair que nous omettons ici les cas étudiés par la neuropathologie et la psychiatrie, dans lesquels, au cours du développement embryonnaire ou fœtal, intervinrent des agents mécaniques ou pathologiques, qui troublèrent ou suspendirent partiellement le processus évolutif du système nerveux.

Il est très probable que dans la différenciation des cellules horizontales, et en général des couches externes de la rétine, l'action de la lumière doit jouer un rôle important. C'est là un point qui mérite une étude spéciale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CAJAL: La rétine des vertébrés. *La Cellule*, 1892.
- (2) — Génesis de las fibras nerviosas en el embrión. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tomo IV, 1906.
- (3) — Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes, etc. *Anat. Anzeiger*, Bd. XXXII, nos 1 et 2, 1908.
- (4) — Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux central. Paris, 1894.
Voir aussi:
— A propos de certains éléments bipolaires du cervelet, etc. *Intern. Monatsch. f. Anat. u. Physiol.* Bd. VII, 1890.
— Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. T. II. Paris, 1911, page 82 et suivantes.
- (5) E. LUGARO: Sulla Istogenesi dei granuli della corteccia cerebellare. *Monit. zool. ital.* T. V, nos 6 et 7, 1895.
- (6) G. RETZIUS: Kleine Mittheilungen von dem Gebiete der Nervenhistologie. *Biol. Unters.* N. F. Bd. IV, 1892.
- (7) ATHIAS: Recherches sur l'histogenèse du cervelet. *Journ. d'Anat. et Physiol. norm. et pathol.*, 1897.
- (8) PROPOFF: Zur Frage über Histogenese der Kleinhirnrinde. *Biol. Centralbl.* Bd. XVI, 1896.
- (9) TERRAZAS: Notas sobre la neuroglia del cerebelo y el crecimiento de los elementos nerviosos. *Rev. trim. microgr.* T. II, 1897.
- (10) HELD: Zur Histogenese der Nervenleitung. *Xte Versamml. d. Anat. Gesellsch. zu Rostock.* *Anat. Anzeiger*, 1906. Voir aussi:
- (11) CAJAL: Fórmula de fijación para la fácil demostración del aparato de Golgi y apuntes sobre la disposición de dicho aparato en la retina, etc. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* T. X, 1912.
- (12) — Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato reticular de Golgi. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* T. XII, 1914.
- (13) — Histologie du système nerveux, etc. T. I., p. 605 et 606.
- (14) TELLO: La régénération des voies optiques. *Trav. du Lab. de Rech. biol.* T. VI, 1907.
- (15) RUIZ ARCAUTE et LEOZ ORTIN: Procesos regenerativos del nervio óptico y retina con ocasión de injertos nerviosos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* T. XI, 1914.
- (16) CAJAL: Los fenómenos precoces de la degeneración traumática de los cilindros ejes del cerebro. *Trav. del Lab. de Invest. biol.* T. IX. 1913.
- (17) — Mecanismo de la degeneración y regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* T. IV, 1905.
- (18) — Histologie du système nerveux, etc. T. I., p. 606, fig. 247.

- (19) — A quelle heure apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière...? etc. *Anat. Anz.* Bd. V, 1890.
- (20) HARRISON: The Outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. *The Journ of experim. Zool.* Vol. IX, 1910.
- (21) MARINESCO et MINEA: Essai de culture des ganglions spinaux de mammifères *in vitro*. *Anat. Anz.*, nos 7 et 8. Bd. 42, 1912.
- (22) CAJAL: Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. T. I.
- (23) — Histología del sistema nervioso del hombre y vertebrados. T. II. 1^{ère} Partie, page 395. Madrid, 1904.
-

XV

D) ÉVOLUTION DE L'APPAREIL RÉTICULAIRE DE LA RÉTINE

Pour terminer l'exposition de cette étude sur l'ontogenèse rétinienne nous allons reproduire ici quelques données sur l'orientation et la position de l'appareil de Golgi dans les embryons précoces, ainsi que dans la rétine des animaux nouveau-nés et jeunes. Les figures suivantes reproduisent des préparations obtenues à l'aide de notre formule à l'urano-formol.

Appareil réticulaire interne dans les embryons très précoces de poulet (1). — Quand on explore une coupe de la vésicule oculaire d'un embryon de quarante-quatre ou cinquante-heures d'incubation, il apparaît en toute clarté, comme on le sait bien, en même temps que le rudiment de la rétine, l'épaississement épithélial cutané aux dépens duquel se développera le cristallin (fig. 1 A).

Si nous observons ce rudiment, nous serons frappés de l'allongement considérable de ses cellules épithéliales, de la position profonde des noyaux, et surtout, de l'emplacement superficiel de l'appareil de Golgi, qui se dispose, d'ordinaire, en cordons ou trabécules variqueuses dont la direction est presque parallèle. Ces cordons, colorés d'une manière intense par l'argent, commencent à côté du noyau et se prolongent frontalement sans atteindre le pôle épithélial cutané. Vers l'arrière et sur les côtés, l'épaississement cristallin offre des cellules successivement plus courtes, pourvues d'appareils de Golgi, toujours de plus

(1) Cette description est tirée de notre travail très peu connu publié sous le titre: «*Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato reticular de Golgi*». (Quelques variations physiologiques et pathologiques de l'appareil réticulaire de Golgi). *Trabajos del Lab. de Invest. biol.* Tome XII, 1914. — Voir aussi: «*Consideraciones generales sobre la polarización ontogénica y filogénica del aparato de Golgi*». (Considérations générales sur la polarisation ontogénique et philogénique de l'appareil de Golgi). *Boletín de la Sociedad española de Biología.* Mars, 1915.

en plus courts et plus serrés jusqu'à arriver à une région cutanée dont les éléments ne prennent point part à la production du cristallin (fig. 1, I).

En ce qui concerne la *rétine embryonnaire*, prolongement ou diverticule antérieur de la vésicule cérébrale, nous y distinguerons, comme on le sait, deux feuillets; le *feuillelet antérieur*, aux dépens duquel se différencieront les couches nerveuses de la membrane visuelle,

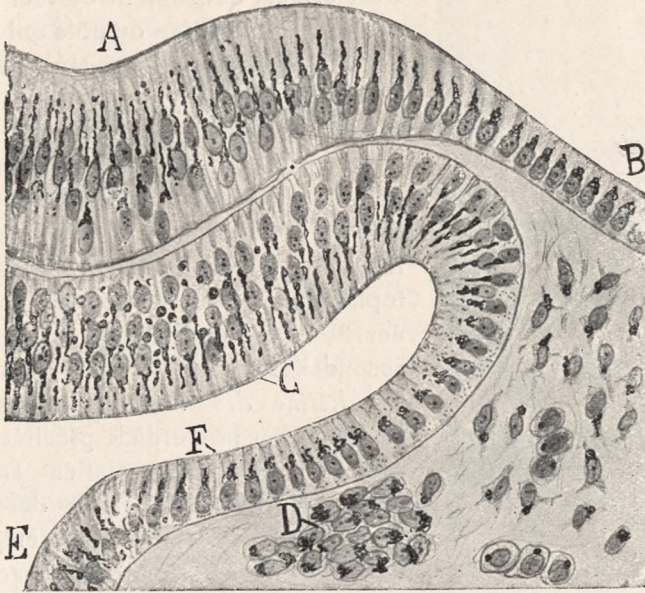


Fig. 1. — Coupe sagittale de la portion ectodermique destinée à la différenciation du cristallin. Embryon de poulet à la 50^e heure de l'incubation. A, germe épithélial du cristallin; C, membrane antérieure de la vésicule oculaire (germe de la rétine); F, membrane postérieure destinée à la formation de la couche pigmentaire de la rétine. (Méthode à l'urano-formol).

et le *feuillelet postérieur* qui, avec le temps, formera la couche pigmentaire rétinienne (F). Entre ces deux feuillets on aperçoit un creux qui disparaîtra peu à peu.

Remarquons à présent un fait intéressant, à savoir: que la paroi antérieure de la vésicule rétinienne, pourvue également d'éléments allongés entre lesquels dominent certaines cellules radiales (les futures cellules épithéliales?), exhibe un appareil de Golgi, funiculaire, situé dans le pôle profond de celles-ci. Etant donné que ce pôle correspond, au point de vue ontogénique, à la portion cellulaire qui, avant la fusion des bords du *canal neural*, regardait le monde exté-

rier, c'est-à-dire, la superficie de l'embryon, il s'ensuit que, pendant les phases les plus précoces de l'évolution ontogénique de la rétine, et en général du système nerveux, l'appareil réticulaire de Golgi occupe



Fig. 2. — Appareil de Golgi des neurones de la rétine du chat âgé de 20 jours. A, cellules ganglionnaires; B, D, cellules amacriques; C, corpuscules bipolaires; E, cellules horizontales; F, corps des cellules visuelles; G, cônes; a, b, membranes limitantes. (Note: la couche des cônes et des bâtonnets n'est pas encore différenciée).

constamment le pôle ou segment cellulaire qui regarde le monde extérieur (notre pôle mondial). Il est évident que, au fur et à mesure que les éléments neuronaux se transforment et émigrent de leur gisement ordinaire, la position du pôle qui supporte l'appareil réticulaire changera peu à peu d'orientation, tout en subissant à la fois d'importantes additions et complications structurales. Grâce aux unes et aux autres ce réseau arrivera à entourer tout le contour du noyau et envahira, ce qui est notoire, une grande partie de la masse protoplasmique, à l'exception de l'axone ou neurite et des prolongements dendritiques secondaires.

Rétine des mammifères jeunes. —

L'orientation primordiale précitée de l'appareil de Golgi se maintient encore en grande partie dans la rétine des animaux nouveau-nés ou jeunes, par exemple: chez le chat de 15 à 20 jours, ainsi que nous le montrons dans la fig. 2. Mais, abstraction faite de cette orientation, remarquons la disposition du dit réseau interprotoplasmique dans les divers corpuscules rétiens jeunes.

Ainsi que nous l'avons démontré en 1908, en nous servant d'une formule d'imprégnation spéciale à base de formol-acé-

tone, les *corpuscules ganglionnaires* montrent un appareil robuste, situé de préférence au-dessus du noyau. Leurs trabécules pénètrent parfois dans le point de naissance des dendrites (chien âgé de douze jours) (1).

Cet appareil se présente aussi en toute évidence dans les *spon-*

(1) Le lecteur trouvera une figure de l'appareil de Golgi des corpuscules ganglionnaires du chien de douze jours dans le Tome II, page 321, de notre «Histologie du Système nerveux». Paris, Maloine, 1911.

gioblastes, les *cellules bipolaires*, et les *neurones horizontaux*, dans tous lesquels sa situation du côté du pôle mondial, ou portion collectrice, se confirme une fois de plus. C'est par exception que dans les *spongioblastes* il gît au-dessous du noyau et à l'origine de la tige (fig. 2, B). En général, dans les corpuscules allongés (*cellules bipolaires*, *spongioblastes*, *cellules épithéliales*) cet appareil réticulaire apparaît très simplifié, se réduisant à des cordons qui s'étendent le long du prolongement externe ou cellulipète. Dans les *cellules horizontales* le réseau de Golgi s'élargit et se complique; il gît au-dessus du noyau (fig. 2, E). Enfin, dans les cônes et les bâtonnets, il apparaît décomposé en filaments détachés, parallèles aux expansions, et réside de préférence dans le prolongement supranucléaire (fig. 2, F) (1). Que l'on remarque que les éléments non encore différenciés et situés au-dessous de la *limitante externe* (moitié externe de la zone des *grains externes*) ou bien ne révèlent pas encore le dit appareil, ou le montrent représenté par de fins granules disséminés. Certaines cellules monopolaires, probablement des *cônes visuels* embryonnaires (fig. 2, G) placés au-dessous de la membrane basale, ostendent dans l'expansion externe un grumeau obscur qui représente vraisemblablement un appareil endocellulaire indifférencié.

En général, *les éléments indifférenciés et peu éloignés de la phase germinale, ne possèdent point d'appareil de Golgi*, mais certains granules disséminés, aux dépens desquels il semble que cet appareil doit se construire. Ce point requiert, toutefois, des observations plus profondes.

Au sujet de l'époque adulte de la rétine, nous n'avons pas encore d'observations précises. Il est à supposer que le réticule de Golgi apparaîtra plus ou moins fragmenté, ainsi qu'il en arrive dans d'autres centres nerveux arrivés au terme de leur évolution.

(1) Cette description de l'appareil des mammifères jeunes a été tirée de notre travail: «Fórmula de fijación para la demostración fácil del aparato de Golgi y apuntes sobre la disposición de dicho aparato en la retina». (Formule de fixation pour la démonstration facile de l'appareil de Golgi et notes sur la disposition de cet appareil). *Trabajos del Laborat. de Investigaciones biológicas*. Tome X, 1912.

SECTION V

XVI

QUELQUES DÉTAILS SUR LE MÉCANISME GÉNÉTIQUE DES TERMINAISONS NERVEUSES INTRA-ÉPITHÉLIALES, SENSITIVES ET SENSORIALES ⁽¹⁾

PAR

S. RAMÓN Y CAJAL

Le présent travail, destiné à préciser quelques détails sur la marche, la croissance et la genèse des terminaisons intra-épithéliales, peut être considéré comme une suite à notre communication antérieure (2), et aussi comme un complément, au point de vue du mécanisme neurogénétique, de quelques recherches très importantes de Tello (3) sur la neurogenèse des plaques motrices et de certains appareils sensitifs terminaux.

Nous ne chercherons pas à analyser ici toutes les phases du processus générateur des terminaisons nerveuses, et moins encore à exposer la disposition adulte de celles-ci, question qui a été l'objet de nombreuses recherches effectuées avec les méthodes de coloration à l'or, celle de Golgi, celle d'Ehrlich et avec les diverses formules aux sels d'argent. Les observations suivantes ont pour but de recueillir, pendant la phase précédente au modelage définitif des arborisations intra-épidermiques, quelques documents destinés à comprendre, autant que possible, le mécanisme de la croissance et de l'orientation des ter-

(1) Publié sous le titre: «Acción neurotrópica de los epitelios». (Action neurotropicque des épithéliums). *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome XVII, 1919.

(2) CAJAL: «La desorientación inicial de las neuronas retinianas de axón corto. Algunos hechos favorables a la concepción neurotrópica». (La désorientation initiale des neurones rétiniens à axone court. Quelques faits favorables à la conception neurotropicque). *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome XVII, fasc. 1 et 2, Juin, 1919.

(3) F. TELLO: «Génesis de las terminaciones nerviosas motrices y sensitivas, I. El sistema locomotor de los vertebrados superiores, etc.» (Genèse des terminaisons nerveuses motrices et sensitives. I. Le système locomoteur des vertébrés supérieurs, etc.) *Trab. de Lab. de Invest. biol.* Tome XV, 1917.

minaisons nerveuses. Nous ferons donc abstraction des premières phases ainsi que des dernières de l'évolution des nerfs.

On sait que la conception neurotropicque est actuellement en voie de transformation et de perfectionnement. La tendance à préciser cette notion, la subordonnant à des conditions physico-chimiques déterminées, apparaît dans les travaux relativement récents de Kappers, Boeke, Tello, Scaffidi, Viale et, surtout, de Marinesco. Ce dernier savant, dans un travail tout nouveau sur la régénération nerveuse (1), s'efforce à rapporter la croissance des rejets du bout central à l'action de ferments, tant organiques qu'inorganiques (parmi ceux-ci se trouverait le fer, qui agirait comme catalysateur). Nous avons fait remarquer nous-même, dans l'ouvrage d'ensemble consacré à la *Dégénération et à la Régénération du système nerveux* (2), le vague et le manque de précision du concept neurotropicque, et nous avons cherché à lui donner une forme plus objective, accessible et claire, en imaginant que les substances actives ou matières attractives des rejets nerveux appartiennent à la catégorie des enzymes. «Les matériaux du cône de croissance et les ferments neurotropiques des tissus sont peut-être comparables — disions-nous — respectivement, aux antigènes et aux anticorps qu'étudie la bactériologie». Dans un autre travail (3) nous affirmions aussi: «En guise d'hypothèse de tâtonnement, on pourrait supposer que la substance contenue dans les gaines de Schwann du bout périphérique ne soit pas un principe fixe, permanent. . . mais un ferment ou agent catalytique, excitant de l'assimilation du protoplasme axonique, et incapable de s'épuiser en agissant sur le protoplasme nerveux (cône de croissance)».

OBJETS D'ÉTUDE ET TECHNIQUE EMPLOYÉE. — Nos observations neurogénétiques sont retombées sur des embryons d'oiseaux et de mammifères (souris et lapin), mais tout spécialement sur des fœtus de rongeurs presque à terme et sur des animaux nouveau-nés. En effet, c'est à l'époque prochaine ou immédiatement subséquente à la naissance que s'initient les terminaisons nerveuses intra-épithéliales. Parmi les mammifères de laboratoire nous avons choisi de préférence la souris blan-

(1) MARINESCO: «Nouvelles contributions à l'étude de la régénération nerveuse et du neurotropisme». *Philos. Trans. of the Royal Soc. of London*. Vol. 209, 1919.

(2) CAJAL: «Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso». (Études sur la dégénération et la régénération du système nerveux). Tomo I, pages 413 et 414, 1913.

(3) CAJAL: «Algunas observaciones favorables a la hipótesis neurotrópica». (Quelques observations favorables à l'hypothèse neurotropicque). *Trab. del Lab. de Invest. biol.* — Tome VIII, 1910.

che déjà utilisée depuis longtemps par London, en raison de la facilité avec laquelle on en obtient couramment des exemplaires dans toutes les phases du développement nerveux.

Comme procédé d'imprégnation spécifique nous nous sommes servi de préférence du nitrate d'argent réduit, après fixation préalable en alcool ammoniacal, ou en pyridine à 70 pour 100 (action subséquente en alcool). Dans quelques cas nous avons combiné l'imprégnation métallique avec les colorations nucléaires ordinaires, en fixant, bien que ce ne soit pas absolument nécessaire, à l'alcool ammoniacal qui, d'ordinaire, colore fortement les noyaux, comme le fait remarquer Tello, et avec une sélection suffisante les protoplasmes, à la façon d'une bonne préparation à l'hématoxyline. La fixation en alcool-pyridine (pyridine, 15; alcool, 5) fournit aussi d'excellents résultats; avec cette formule les noyaux et les axones jeunes deviennent simultanément visibles.

Enfin, pour quelques matériaux d'étude nous avons eu exclusivement recours aux méthodes tinctoriales communes, sans oublier le procédé spécifique de Bielschowsky à l'oxyde d'argent ammoniacal (et ses variantes), bien qu'il soit d'une application difficile aux embryons et aux fœtus, dû à la nécessité de faire usage du microtome de congélation. D'ailleurs, quand on obtient de bonnes préparations à l'aide de ce procédé, les résultats sont exactement d'accord avec ceux obtenus dans les préparations colorées au nitrate d'argent réduit.

Inutile de déclarer que nous n'avons point passé en revue toutes les terminaisons nerveuses sensibles intra-épithéliales. Nous avons estimé suffisant, à nos fins, d'analyser les phases évolutives tardives de certaines arborisations nerveuses.

Cette étude peut se diviser en deux parties: dans la première nous nous occuperons des *terminaisons nerveuses sensibles*, et dans la seconde, du *terminaisons sensoriales*.

A. Genèse des terminaisons nerveuses sensibles.

TERMINAISONS NERVEUSES DANS LA CORNÉE. — Nous ferons abstraction de ces terminaisons chez l'adulte, car elles sont bien connues aujourd'hui, grâce aux travaux de Pappenheim, Hoyer, Cohnheim, Kölliker, Ranvier, etc. récemment confirmés par Dogiel et nous-même à l'aide de la méthode au bleu de méthylène. Notre objet, comme nous l'avons déjà averti, se borne à étudier l'origine des plexus préterminaux et la genèse des premières ramilles intra-épidermiques.

Le processus qui engendre ces terminaisons nerveuses traverse

plusieurs phases. Dans les fœtus très précoces, par exemple, dans ceux de souris de six millimètres et dans ceux de lapin de deux centimètres, il ne nous a pas été donné de surprendre des nerfs cornéens. Il est vrai que la membrane cornéenne, à peine ébauchée, manque encore de

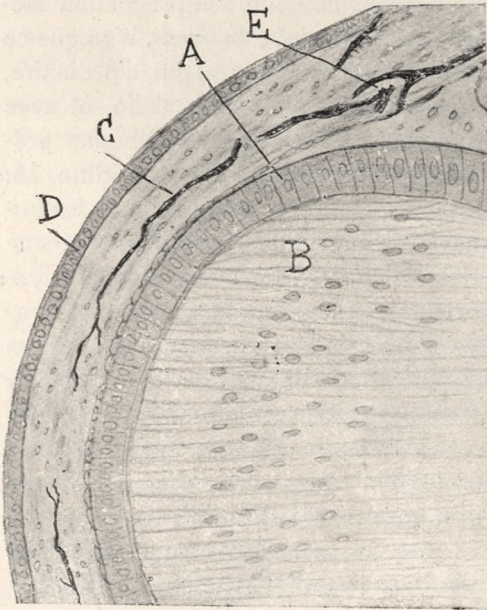


Fig. 1. — Coupe antéro-postérieure du globe oculaire d'un fœtus de souris d'un centimètre de longueur: A, épithélium antérieur du cristallin; B, prismes cristallins; C, nerfs qui assiégent le stroma cornéen; D, épithélium antérieur de la cornée; E, région de la sclérotique d'où émanent les nerfs cornéens.

lames connectives (du moins elles n'apparaissent pas dans nos préparations) et se montre constituée, outre les épithéliums, par un plexus construit avec des fibroblastes anastomosés, entre lesquels on observe de nombreux espaces plasmatiques. Cette modalité du tissu connectif embryonnaire se maintient encore dans les fœtus de chat de 28 millimètres.

Les premiers nerfs cornéens pénètrent dans la cornée avant que les lames fibreuses ne soient encore modelées; ils proviennent de la sclérotique et se présentent sous la forme de faisceaux isolés terminés en pointe de pinceau. Il est une période dans laquelle ces faisceaux, en grande partie rectilignes et situés en profondeur, n'habitent que la périphérie cornéenne; quelque temps après ils gagnent, par voie de croissance, toute l'aire de la membrane. En raison de leur isolement et de leur petit nombre, ils ne forment pas encore de plexus. On pourrait désigner cette première phase comme phase des *faisceaux isolés*, au cours de laquelle les fibres nerveuses croissent avec d'autant plus de facilité qu'elles n'ont à se heurter à aucun obstacle sérieux sur leur chemin. A notre avis, les faisceaux isolés prospèrent dans ce tissu embryonnaire parce qu'ils y trouvent des substances ou des conditions neurotropiques favorables. Le cas bien connu de l'attraction et de la croissance des rejetons nerveux à l'intérieur des cicatrices dans leur commencement (nerfs coupés) se renouvelle ici avec de légères variantes.

Les formations *plexiformes* s'initient peu de temps après. Elles représentent dans la cornée le rudiment du *plexus fondamental* compliqué adulte du stroma, parfaitement décrit par les auteurs. Les premières bonnes imprégnations que l'on ait obtenues de ce plexus l'ont été dans des fœtus sur le point de naître. Vers cette époque, la cornée, déjà assez épaisse, apparaît encore accolée au cristallin et offre, dans les préparations ordinaires, une structure qui rappelle ce qu'elle offrira plus tard, sauf la minceur des couches.

Dans ce degré de l'évolution dominant encore les longs fascicules nerveux isolés, à bifurcations dont les branches changent ordinairement de plan, et l'on surprend encore la prédominance des fibres près de la sclérotique. Mais si l'on examine celle-ci dans des coupes frontales, on constatera déjà que quelques petits faisceaux venus de différents parages de la sclérotique, convergent et se réunissent pour construire un commencement de plexus horizontal (*plexus fondamental*). Quoi qu'il en soit, les faisceaux tendent à se rapprocher de l'épithélium antérieur, près duquel ils se terminent librement par des pinceaux de plus en plus minces, souvent résolus en fibres exploratrices. A cette époque, il ne pénètre donc dans l'épithélium ni axone ni collatérale. Il en est de même dans les fœtus de lapin de trois centimètres et demi et dans ceux de chat de trois centimètres.

Citons en passant un fait négatif qui ne manque point de valeur: les faisceaux nerveux fins, et à plus de raison les fibres isolées et exploratrices, manquent encore de gaine enveloppante. Cette nudité originelle de fibres et de faisceaux initiaux se corrobore dans les coupes de la membrane cornéenne colorées d'après les méthodes communes, après fixation préalable dans du sublimé acétique, du formol-bichromate, etc., et dans lesquelles il est impossible de reconnaître des noyaux marginaux. Les coupes normales, dans lesquelles tous les noyaux se disposent en étages parallèles et appartiennent à des fibroblastes du stroma, sont tout particulièrement démonstratives. On sait que chez l'adulte, ainsi que le démontra Ranvier, ces noyaux marginaux, de même que les intra-chiasmiques, bien que peu nombreux, ne manquent jamais.

La dernière phase évolutive est celle de *l'invasion épithéliale*. Il faut en venir à la souris nouveau-née, et surtout à celle de trois ou quatre jours, pour pouvoir surprendre l'une ou l'autre fibre nerveuse exploratrice enchâssée dans le revêtement épithélial. On peut distinguer de tels conducteurs en *conducteurs terminaux* et en *branches collatérales*. Les premiers croisent obliquement les strates connectives les plus superficielles et assiègent directement, presque sans décrire de

détours, la frontière subépithéliale. Une fois qu'ils y sont arrivés, il est rare qu'ils se disposent tangentiellement, en constituant les rudiments du *plexus subépithélial*, si développé chez l'adulte d'après la description qu'en a faite Ranvier: dans leur immense majorité ces conducteurs terminaux abordent la couverture tégumentaire, se bifurquent à l'intérieur de celle-ci ou immédiatement au-dessous d'elle; leurs branches cheminent, plus ou moins concentriques, entre les deux zones épithéliales sur de longs trajets; enfin, leurs bouts terminaux peuvent se ramifier et atteindre la surface libre. Quant aux *branches collatérales* elles

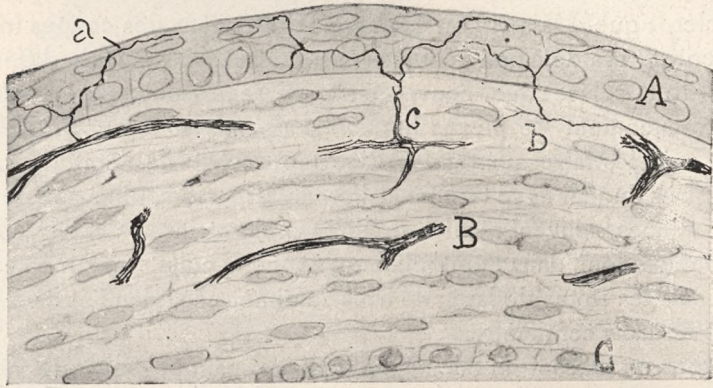


Fig. 2. — Coupe de la cornée de la souris de deux jours: A, épithélium cornéen antérieur; B, faisceaux du plexus fondamental; a, b, c, fibres épithéliales nées du plexus en angle droit.

sont plus intéressantes pour la théorie. Il s'agit de filaments fins nés, comme nous le montrons dans la figure 2, b, c, en angles droits de conducteurs tangentiels circulant au-dessous de l'épithélium; arrivés dans l'épaisseur de celui-ci, il se divisent à plusieurs reprises, les projections résultantes cheminant toujours en direction opposée; souvent ils se rapprochent successivement de la surface cornéenne et cheminent tangentiellement à celle-ci sur de longs trajets (a). Rappelons encore le fait singulier de la pénétration directe dans l'épithélium de quelques petits faisceaux nerveux (fig. 3, C), effilés dans l'épaisseur de ce revêtement, pour orienter ensuite leurs fibres en sens opposé.

Malgré le voisinage de l'espace libre anté-cornéen, on ne peut jamais surprendre qu'une fibre vienne à y tomber, c'est-à-dire, à pénétrer dans le creux oculo-palpébral. On ne trouve non plus de branches qui, ayant assailli l'épithélium, reviennent au tissu connectif.

L'existence de collatérales perforantes nées près de l'épithélium, et la tendance générale des fibres nerveuses à marcher, après de longs trajets, entre les étages connectifs vers cette formation ectodermique d'où elles ne sortent point et dans laquelle elles se ramifient avec prolixité, rendent très vraisemblable l'existence de matières neurotropiques dans l'épithélium cornéen, ou d'états physico-chimiques à fonction analogue, dont la mission serait d'activer la croissance des fibres nerveuses et de les attirer et retenir définitivement dans le territoire terminal.

En somme: le développement des terminaisons nerveuses de la cornée passe par quatre phases: 1^a, phase des faisceaux isolés envahis-

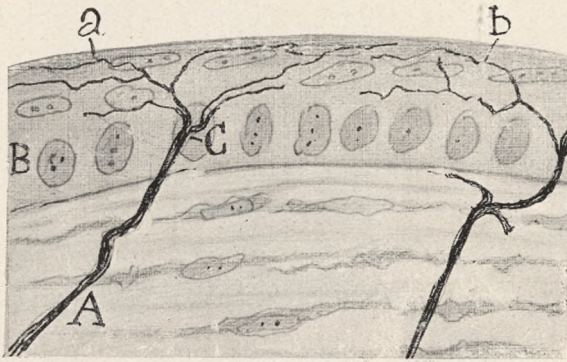


Fig. 3. — Epithélium cornéen de la souris de quatre jours: A, faisceau nerveux qui assaille avec toutes ses fibres la formation épithéliale; C, point d'effilement de ses axones constitutifs; a, b, ramifications de ceux-ci dans l'épithélium superficiel aplani. (Réunion de deux petits nerfs gisant dans deux coupes successives.)

seurs; 2^a, phase des plexus du stroma, successivement enrichis par l'apport de nouvelles fibres; 3^a, phase des petits faisceaux ascendants et des fibres exploratrices intra-épidermiques, et 4^a, phase de la ramification intra-épithéliale de ces dernières. A l'approche de l'époque adulte on pourrait y ajouter une 5^{ème} phase caractérisée par la ramification prolixie des filaments intra-épidermiques, la formation des plexus subépithéliaux et l'arrivée de conducteurs tardifs qui augmentent extraordinairement la richesse fibrillaire des plexus. Il va sans dire que le développement des terminaisons nerveuses se trouve en corrélation intime avec la croissance et la différenciation des diverses couches de la cornée. Il est indubitable que dans le cours des phases précoces il n'arrive à la cornée qu'un contingent exigü de conducteurs, et que l'énorme étendue de plexus et d'arborisations de l'adulte doit donner

lieu tant à la ramification des fibres arrivées avec précocité qu'à l'invasion successive d'axones d'un développement tardif, axones sensitifs qui, en vertu du *stéréotropisme* ou du *neurotropisme* réciproque, s'incorporent en grande majorité aux faisceaux primordiaux.

GENÈSE DES TERMINAISONS NERVEUSES DE LA PEAU. — Nos observations ont été faites sur la peau de la poitrine, du museau, des lèvres et des paupières des fœtus de la souris, du lapin et du chat. Nous en tenant à notre plan, nous ne décrivons pas ici tous les faits observés et d'ail-

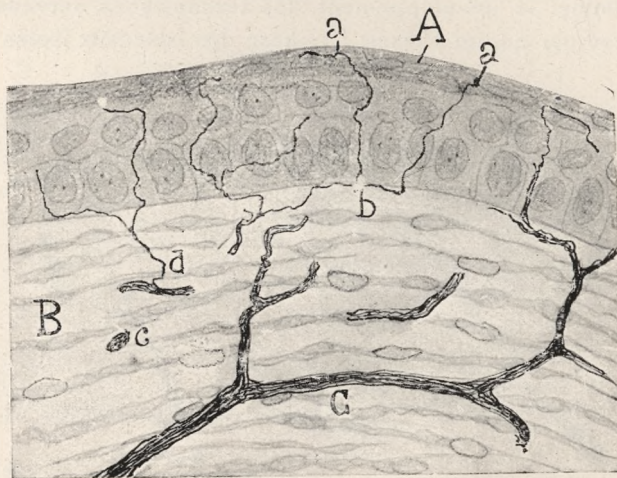


Fig. 4. — Nerfs de la cornée de la souris de 15 jours: A, épithélium; B, stroma corneum; C, tronc du plexus fondamental; a, branches intra-épithéliales à cours tangentiel; b, origine de ces branches; d, fibre collatérale.

leurs bien connus par les travaux de beaucoup d'auteurs (Merkel, Krause, Klein, Ranvier, Arnstein, Retzius, van Gehuchten, Dogiel, Michailow, Ruffini et son école, Unanicka, Kohner, Regaud et Fabre, Botezat, Tello, Bielschowsky, van der Velde, nous-même, etc.), mais nous nous bornerons exclusivement, ainsi que nous l'avons dit plus haut, à signaler les phénomènes de position, de direction et de ramification des fibres intra-épithéliales embryonnaires susceptibles de suggérer quelque argument valide pour l'éclaircissement du problème neurotrope.

D'ores et déjà on voit se confirmer dans les fœtus de souris, de lapin et de chat ce que nous venons d'affirmer par rapport à la cornée: que les premiers cordons nerveux arrivés aux territoires terminaux gisent dans le commencement à assez de profondeur, en plein con-

nectif embryonnaire composé de cellules étoilées séparées entre elles par des espaces plasmatiques. Que l'on remarque aussi que ces cordons sont pour la plupart des faisceaux isolés, souvent bifurqués, qui cheminent plus ou moins parallèlement à la peau et se terminent en pointes de pinceau. Cependant, on remarque déjà la disposition plexiforme dans beaucoup de parages de la peau, où l'on distingue, suivant les régions explorées, de grandes différences quant à la richesse des plexus et à leur voisinage de l'épiderme. Ainsi, tandis que dans l'em-

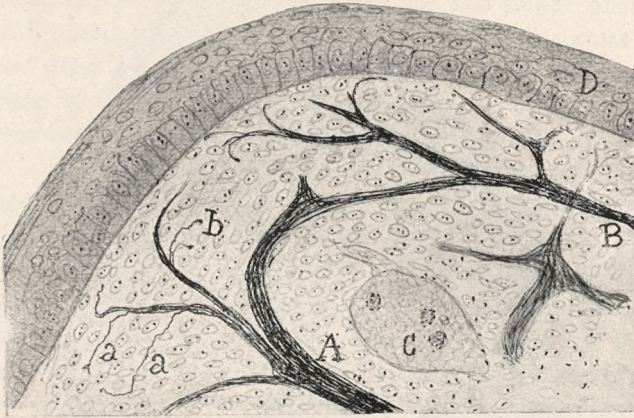


Fig. 5. — Coupe de la peau du thorax d'un fœtus de souris d'un centimètre: A, troncs sensitifs primaires; B, un autre cordon anastomosé avec le précédent; a, b, branches exploratrices isolées, nées des petits faisceaux secondaires; D, épithélium cutané; C, vaisseau.

bryon de souris de 10 millimètres il y a des territoires où tous les faisceaux nerveux sont profonds et se présentent presque complètement isolés, il s'en trouve d'autres, par exemple, celui de la peau du thorax, reproduit dans la fig. 5, dans lesquels non seulement la conformation plexiforme est évidente, mais où les troncs sensitifs primaires envoient de petits faisceaux fins dans le voisinage de l'épiderme et où la dispersion des fibres commence déjà à s'initier. Que l'on remarque l'apparition de fibres exploratrices (a) soit dans les lèvres, soit dans les bouts terminaux des petits faisceaux. La même disposition se confirme dans le fœtus de chat de 28 millimètres (fig. 6) au niveau des paupières initiales et dans d'autres zones de la peau de la tête et du thorax.

Les *plexus expectants* se compliquent et s'étendent, et les fibres exploratrices augmentent au fur et à mesure que le développement avance. Dans les fœtus de chat de 5 centimètres et de souris de 12

millimètres on peut déjà distinguer parfois non seulement un plexus, mais deux ou plusieurs d'entre eux superposés et à larges mailles. En tout cas, la complication et le serrement des plexus sensitifs cutanés n'arrivent pas d'ordinaire à ceux des plexus similaires décrits par Tello et d'autres auteurs dans les muscles du tronc, des membres et de la langue.

Dans la peau du museau et en général dans celle pourvue de poils tactiles, les cordons nerveux affectent une robustesse inusitée, se divi-

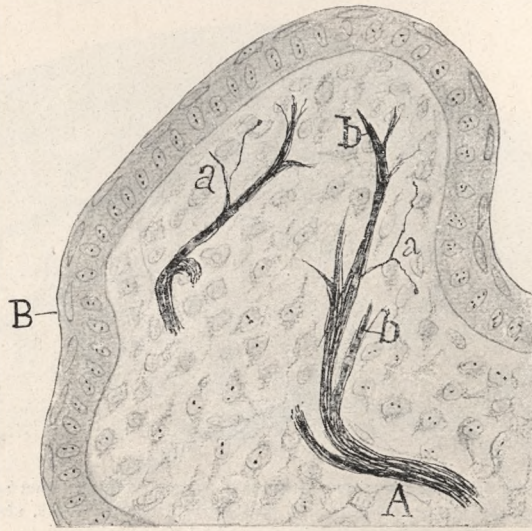


Fig. 6. — Coupe de la paupière rudimentaire d'un embryon de chat de 28 millimètres: A, faisceau primaire; B, épithélium; a, fibrilles exploratrices; b, faisceaux secondaires terminés en pointe de pinceau.

sent et se subdivisent à plusieurs reprises et cheminent de préférence en sens radial. Cette orientation, presque normale à la peau, apparaît évidente dans le tégument du museau des fœtus de chat, de lapin et de souris durant l'époque où les bulbes pileux surgissent déjà modelés. Il est vrai que dans le tissu connectif sous-cutané il ne reste d'autres espaces libres pour cheminer vers la peau que les interstices, en grande partie parallèles, situés entre les racines pileuses et les fascicules musculaires physiologiques. Nous considérons cette disposition radiale comme un fait d'accommodation mécanique des vieux faisceaux nerveux aux germes de poils et de glandes; n'oublions pas que les plexus cutanés, en grande partie horizontaux, précèdent de beaucoup l'apparition de ces dérivations épithéliales.

L'innervation épithéliale est un phénomène tardif. Dans les fœtus de souris de 8 à 10 millimètres, les branches nerveuses intra-épidermiques manquent encore. Celles-ci n'apparaissent avec évidence que dans les fœtus à terme et chez les animaux nouveau-nés. A cette époque, les bulbes pileux, très avancés, reçoivent un courant puissant de fibres, dont une portion relativement petite se dévie vers l'épiderme, ainsi que Retzius l'avait déjà observé depuis longtemps.

Nous allons détailler un peu la marche des fibres nerveuses destinées à la peau, avant l'invasion de l'épiderme. Nous reproduisons dans la figure 7 la disposition la plus commune que l'on puisse observer chez la souris. Remarquons que le désagrégement des *faisceaux primaires* commence dans le tissu connectif sous-cutané; il s'accroît et se complique dans le derme papillaire, comme si les sources neurotropiques des formations ectodermiques agissaient depuis de grandes distances. C'est de la sorte que se forment les *faisceaux secondaires* sensiblement plus minces et circulant d'ordinaire au travers du derme papillaire ou de son entourage. Chaque faisceau secondaire engendre à son tour des fascicules tertiaires, c'est-à-dire, de petits faisceaux de plus en plus délicats. Enfin, les fibres de ces derniers petits faisceaux se dispersent en forme de jet d'eau, et c'est alors que commencent les dichotomies axoniques qui se répètent dans toute l'épaisseur du derme. D'ailleurs, ainsi qu'il a été reconnu par beaucoup d'auteurs, la division de fibres se produit déjà très souvent dans les effilements des faisceaux primaires et secondaires, ainsi que dans les chiasmas du plexus sous-dermique et dermique.

Les phénomènes de *stéréotropisme* sont assez communs pendant la marche ascendante des faisceaux. Il est fréquent de trouver des fibres et même de petits faisceaux, qui cheminent le long de capillaires pénétrant dans les papilles, et dont les divisions coïncident avec les dichotomies vasculaires (fig. 7, e). Il n'est pas rare non plus, bien que ce soit moins fréquent, d'observer de petits faisceaux et des fibres circulant sur un faisceau musculaire cutané (muscles physiologiques) ou sur un bulbe pileux (portion infra-glandulaire). Enfin, on reconnaît aussi quelquefois la marche des fibres jeunes sur des séries de cellules connectives, lorsque la direction de celles-ci est favorable. Ces phénomènes de stéréotropisme ont paru être plus communs dans le fœtus de chat (fœtus arrivé presque à terme, et de chat nouveau-né) que chez la souris.

Jusqu'ici, les faisceaux et les fibres nerveuses observés, restent limités au terrain du tissu sous-cutané et du chorion. C'est dès ce moment que commence l'invasion de l'épiderme, initiée déjà dans les fœtus à terme (souris), mais bien reconnaissable seulement chez les

animaux nouveau-nés. Alors même que les méthodes dites neurofibrillaires peuvent cacher l'une ou l'autre fibre, à cause de la pâleur de l'imprégnation, il semble probable que dans le museau et les lèvres de la souris nouveau-née, il existe de vastes territoires où l'on ne découvre que des ramilles en petit nombre et éloignées.

Nous faisons voir dans les figures 7 et 8 la disposition de quelques-uns de ces conducteurs intra-épidermiques pris des lèvres de la souris.

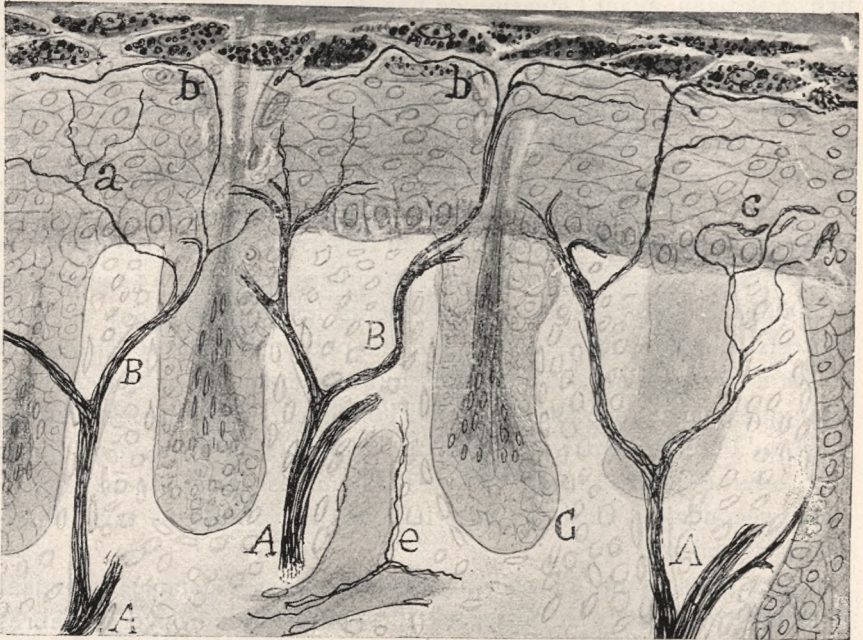


Fig. 7. — Coupe de la lèvre inférieure (bord interne) de la souris nouveau-née; A, faisceaux primaires; B, fascicules secondaires séparés en angle presque droit; C, bulbes pileux embryonnaires; a, b, c, branches intra-épidermiques (fibres nerveuses prises dans deux coupes successives).

Que l'on remarque que la plupart d'entre eux ne donnent point naissance à des branches en arrivant à la membrane basale, mais qu'ils pénètrent indivis entre les éléments des corps de Malpigio, traversent ensuite, soit en ligne droite ou un peu obliquement, toute l'épaisseur de celui-ci et enfin, aventurés dans la zone granuleuse, comme s'ils se heurtaient à un obstacle presque infranchissable, ils deviennent arciformes et même tangentiels, pour émettre des branches secondaires terminées par de fines sphérules. Un telle déviation, produite par le choc contre le mur compact de cellules granuleuses, apparaît aussi dans

d'autres épithéliums pavimenteux, et suggère l'idée de ce que, dès que les influences neurotropiques font défaut, le cours des rejetons nerveux obéit purement et simplement à l'impulsion de la croissance continue et à des conditions mécaniques.

Tel est le comportement le plus commun des fibres intra-épidermiques; mais elles offrent quelques variantes suivant les régions étu-

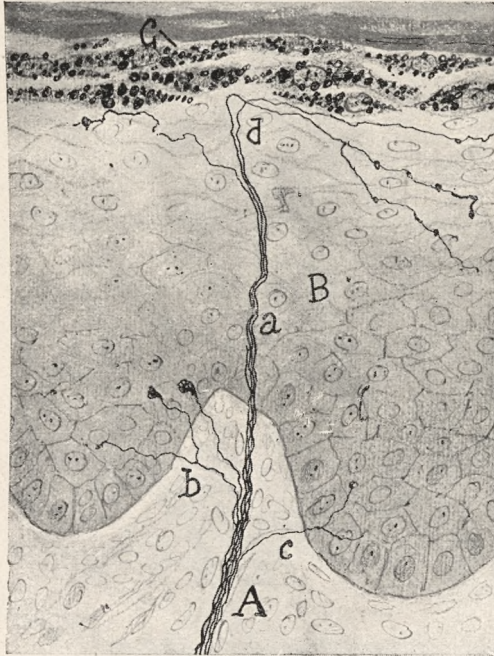


Fig. 8. — Coupe du bord interne de la lèvre supérieure de la souris nouveau-née: A, faisceau perforant; B, corps de Malpighio; C, couche des cellules granuleuses; a, cours du faisceau au travers de l'épithélium; b, c, branches attirées par les éminences épithéliales inter-papillaires.

diées et même dans les limites d'un même territoire cutané. L'une de ces variantes, assez exceptionnelle, est celle que reproduit la figure 8, A. Remarquer qu'au lieu de branche nerveuse intra-épidermique, il s'agit ici d'un petit faisceau épais et compact qui croise presque normalement les étages épithéliaux pour disperser ses fibres au-dessous des larges cellules de la zone granuleuse, dans lesquelles quelques-unes prennent une marche rétrograde. Il est plus courant de surprendre des fibres isolées qui, après avoir fourni de fines ramilles aux zones inférieures pendant la première partie de leur trajet, s'arborisent au-dessous du

stratum granulosum. Quelques conducteurs isolés terminent au-dessous de cette strate au moyen d'une grosse *sphère de détention* (*d*), de laquelle il n'est pas rare de voir émaner une branche exploratrice. Mentionnons encore l'existence de projections collatérales nées de fascicules sous-épidermiques tangentiels. Ces ramilles, dont nous donnons une

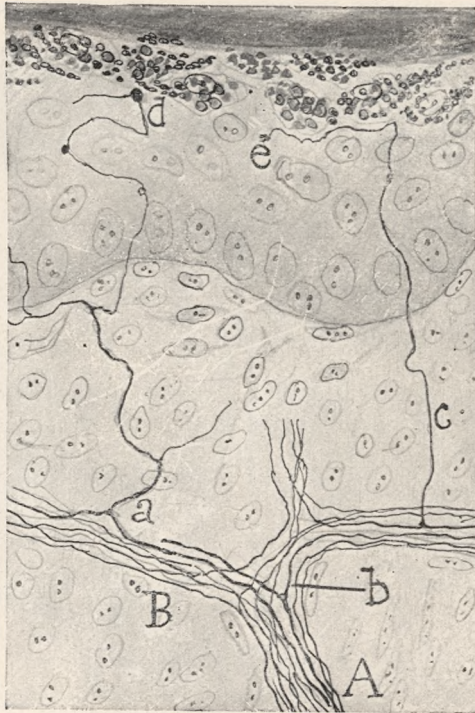


Fig. 9. — Détails du plexus et origine des collatérales intra-épidermiques dans la paupière de la souris nouveau-née: A, faisceau primaire; B, faisceau secondaire; a, c, collatérales; b, dichotomie d'un axone au sein des faisceaux; e, petite sphérule terminale; d, boule d'où naissait un filament explorateur délié.

reproduction dans la figure 9, a, c, correspondante aux paupières, corroborent, comme nous l'avons déjà exposé en parlant de la cornée, la présence de sources neurotropiques épidermiques, puisque la production de tels ramuscules ne peut s'expliquer par le choc contre aucun obstacle appréciable. La figure 11, d, montre aussi des collatérales qui semblent impliquer le même phénomène d'attraction sur des fibres normales à la peau. Enfin, il se trouve des fibres dont le cours est légèrement tortueux et qui sont pourvues de sphérules de trajet, signal non équivoque qu'elles ont dû subir plusieurs arrêts au cours de leur trajet.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces dispositions ni sur d'autres que l'on peut voir dans les figures 7, 9 et 11, et qui sont communes à la peau du museau, des lèvres et des paupières de la souris et du lapin nouveau-nés. Dans toutes ces dispositions on est frappé de voir que,

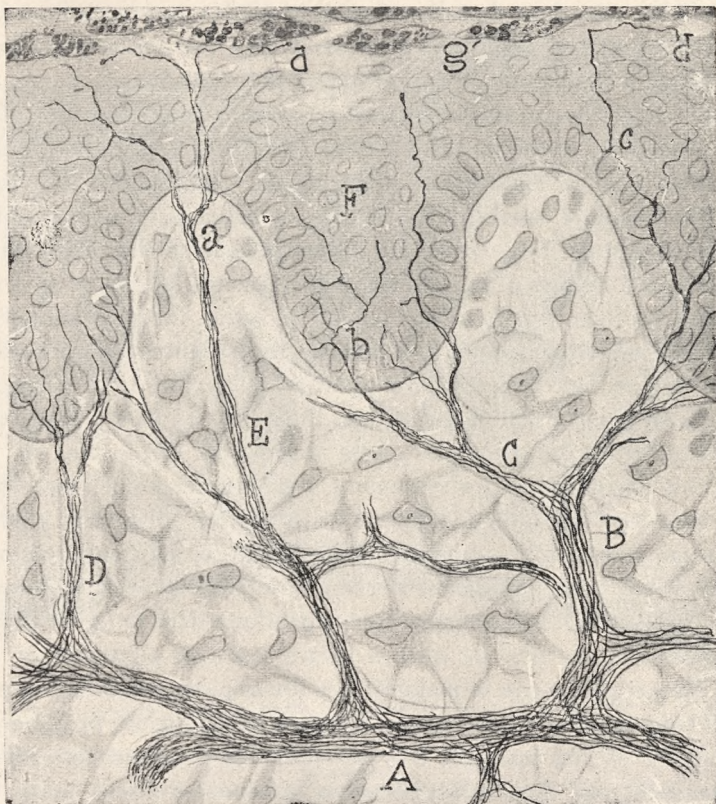


Fig. 10. — Coupe de la peau du nez du fœtus de chat à terme: A, faisceau primaire; B, fascicules secondaires; C, D, faisceaux tertiaires attirés par les éminences inter-papillaires; a, faisceau pénétrant dans l'épithélium. (Terminaisons nerveuses de deux grosses coupes successives.)

très rarement, les branches les plus hautes ou superficielles s'aventurent au delà de la couche granuleuse.

Si nous faisons maintenant abstraction de la marche des fibres et que nous nous fixions sur les aires de leur distribution, nous serons frappés d'un fait déjà signalé, quoique non encore assez estimé par les histologistes qui ont scrutiné les terminaisons nerveuses intra-épidermiques, à savoir: *que chaque conducteur est destiné à un territoire épi-*

thélial vierge de nerfs, sans que l'on surprenne dans quelques parages de grandes vides, ni dans d'autres des amas excessifs de fibrilles. On dirait que l'épithélium une fois envahi, il s'y créerait un certain état d'équilibre chimique en vertu duquel les territoires innervés se trouveraient incapables d'attirer de nouveaux rejetons. Sans le vouloir il nous vient à l'idée que dans de telles aires épithéliales, pourvues de rejetons nerveux, l'agent neurotropique s'est neutralisé (du moins pour le moment) grâce aux substances apportées par le protoplasme nerveux, ou aussi que (d'une façon analogue à ce qui s'est passé dans les colonies bactériennes) les fibres déversent dans le terrain envahi des ferments paralysateurs ou frénateurs de leur propre croissance. Par contre, l'épithélium vierge semble être replet de substances neurotropiques capables d'exercer une vigoureuse influence orientatrice et trophique, non seulement sur les petits faisceaux nerveux qui circulent au travers du derme papillaire, mais même jusque sur ceux les plus éloignés du tissu connectif sous-cutané. Les ramilles ascendantes en forme de jet d'eau que reproduit la figure 10 parlent d'une manière très suggestive relativement à cette action à distance. Il est plus encore: beaucoup de singularités et de déviations du cours originel qui ont eu lieu en plein derme, ou encore plus profondément, deviendraient compréhensibles si l'on supposait que non seulement les territoires épithéliaux gisant en sens radial, mais aussi ceux situés latéralement, et particulièrement les protubérances inter-papillaires descendantes, agissent énergiquement sur les fibres errantes. La disposition reproduite dans la figure 11, B, C, correspondante au nez du chat à terme, est très significative à cet égard. Remarquons que la majorité des fibres nerveuses nées du plexus sensitif sous-papillaire sont accaparées par ces robustes protubérances épithéliales, et l'on aperçoit très souvent des faisceaux qui, sollicités apparemment par deux protubérances voisines, divisent leurs fibres (presque toutes par bifurcation) en deux courants qui cheminent directement vers les massifs épithéliaux les plus immédiats. Il est très probable que quelques-unes de ces arborisations représentent la phase embryonnaire des terminaisons hédériformes bien décrites par Ranvier.

Il est évident que, eu égard aux nombreux obstacles du chemin et à l'influence perturbatrice des bulbes pileux, il semble difficile de subordonner toutes les dispositions trouvées à une seule et unique condition de causalité. En supposant que seuls les agents neurotropiques répandus au travers de l'épithélium agissent sur la trame connective, et en ne faisant point cas des obstacles mécaniques perturbateurs, il ne serait pas difficile d'imaginer schématiquement l'itinéraire probable des fibres. Si l'on admet que les fibres qui circulent au travers du der-

me sont sollicitées par deux impulsions attractives, dont l'une, directe ou normale au plan épithélial, et l'autre, tangentielle ou parallèle à celui-ci, chacune d'elles se verrait forcée à suivre la diagonale du parallélogramme des forces actuelles. Tel est, en réalité, comme nous l'avons dit, l'itinéraire que suivent la plupart des axones qui se déta-

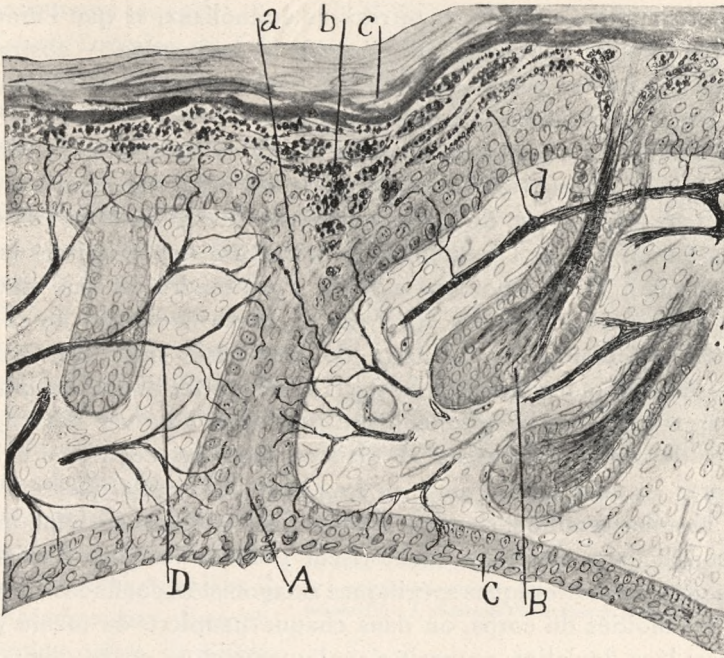


Fig. 11. — Coupe verticale du point d'union des deux paupières chez la souris nouveau-née: A, épithélium intermédiaire destiné à être réabsorbé; B, bulbes pileux; D, petits faisceaux nerveux destinés à l'épiderme interne; d, branches collatérales pour le tégument antérieur de la paupière; a, fibre perforante qui croise la ligne médiane.

chent d'un faisceau nerveux ou des branches provenant de la division d'un conducteur isolé, orienté en sens radial et attiré par des masses inter-papillaires opposées. Il faut en excepter naturellement les fibres directes éloignées des protubérances inter-papillaires; celles-ci pourraient cheminer, sans se diviser, en sens normal, par suite de l'annulation réciproque des impulsions opposées et de la prédominance du sens radial. En tout cas, nous le répétons, l'orientation oblique et plus ou moins arciforme des branches domine, ainsi que l'exige la théorie.

Il est clair que cette explication ne représente qu'un schéma théorique. Le problème du cours et des divisions des fibres est extrêmement complexe; plusieurs facteurs encore ignorés y entrent en jeu.

Le mot *attraction* que nous avons employé dans l'explication précédente est employé en sens figuré. Nous ne cherchons pas, tant s'en faut, à préjuger de la nature physique ou chimique des conditions agissantes. Ce que nous désirons simplement, c'est de donner une idée de ce que la distribution et la marche des fibres intra-dermiques se produisent comme si le faisceau afférent subissait l'attraction convergente et simultanée de divers territoires épithéliaux, et que l'itinéraire suivi par chaque conducteur représentât la transaction — abstraction faite des obstacles mécaniques et des résistances stéréotropiques — entre toutes les sources actuelles d'énergie.

Au cours de nos recherches dans les fœtus de souris, de lapin et de chat, nous avons étudié aussi le mode de désagrégement des faisceaux dans le voisinage de la ligne médiane (lèvres de la souris et du lapin) et au niveau de l'épithélium de fermeture des paupières (souris nouveau-née). Ainsi que l'on pouvait s'y attendre, et que quelque auteur l'a fait remarquer, les faisceaux de fibres nerveuses ne se bornent pas strictement au territoire de leur côté, sinon que parfois, comme nous le montrons dans la fig. 11, tel ou tel axone ou branche de bifurcation croise la ligne médiane pour aller innover des régions proches du terrain contre-latéral. Mais en tout cas, ces fibres égarées sont rares, et quelquefois, ainsi qu'il en était dans celle que reproduit la fig. 11, elles semblent s'arrêter bientôt dans le domaine défendu. Les dits conducteurs aberrants n'autorisent point à imaginer l'existence d'influences neurotropiques spécifiques antagonistes, confinées dans chacune des moitiés du corps, ou dans chaque paupière du même globe oculaire; leur déviation pourrait s'expliquer par un excès d'impulsion de la croissance en ligne droite, ou aussi par la proximité accidentelle de l'épithélium contre-latéral et, par conséquent, de l'activité non encore éteinte des forces neurotropiques radiales ou tangentielles opposées.

En somme: *dans la peau et les muqueuses de sensibilité générale, l'action neurotropique semble répandue au travers de tout le corps de Malpigio*, et devient peut-être un peu plus intense que dans le reste de la formation épithéliale au niveau de la zone ou de la sous strate germinale.

GENÈSE DES TERMINAISONS DANS LES POILS TACTILES. — Les recherches déjà anciennes de Bonnet, Odenius, Jobert, Ranvier, Dietz, Sertoli, Renaut, Ostroumow, Symonowicz, Tretjakoff, van Gehuchten, Retzius, Lefébure et particulièrement les recherches modernes faites à l'aide des méthodes neurofibrillaires par Botezat, Ksjumny, London et Tello, ont démontré qu'il existait dans les *poils tactiles* des rongeurs et

de beaucoup d'autres types de mammifères, diverses formes de terminaison nerveuse. Chez la souris, le lapin et le chat, l'immense majorité des branches cutanées provenant du trijumeau sont attirées — nous l'avons déjà dit — par les poils ordinaires et les tactiles, dont l'épithélium semble capter à leur passage le contingent principal des conducteurs sensitifs.

D'après l'opinion de Tello (1), les nerfs destinés aux poils tactiles ou caverneux offrirait quatre sortes de terminaisons: 1° Les terminaisons en palissade longitudinale ou en masses tactiles situées au-dessus de la membrane vitrée; 2° Les ramifications en ménisques situées entre les éléments épithéliaux les plus périphériques de la gaine externe de la racine (*fibres hypolemmales* de Ranvier); 3° Les ramifications qui gisent au-dessous du premier étranglement du poil, déjà signalées il y a longtemps par Bonnet, et 4° enfin, celles destinées au *bourrelet annulaire*, et apparemment terminées par des disques et des massues (Tello).

A notre manière de voir, les plus intéressantes de ces formes d'arborisation terminale sensitive, ce sont les *discoïdales* ou *spatuliformes* signalées depuis longtemps par Dietz et Sertoli, et magistralement décrites par Ranvier. Ces disques terminaux gisent entre les cellules de la couche germinale de l'épithélium (*gaine épithéliale externe de la ra-*

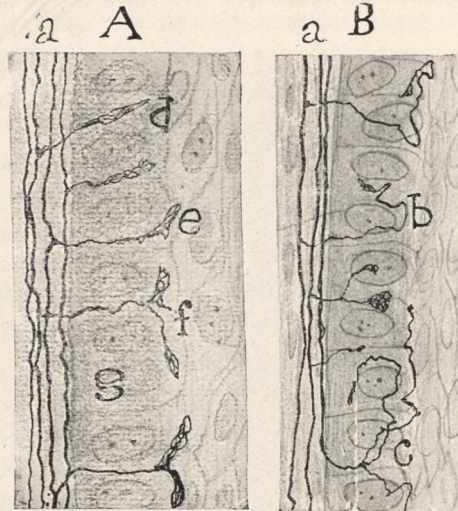


Fig. 12. — Coupe longitudinale de l'épithélium germinale de la gaine externe de la racine du poil: A, poil tactile de la souris de 8 jours; B, poil tactile de la souris de 4 jours; a, fibres nerveuses qui cheminent sur la couche vitrée; b, c, collatérales terminées dans la région des cellules germinales; d, e, f, phases de l'évolution du ménisque terminal.

(1) TELLO: «Terminaciones sensitivas en los pelos y otros órganos». (Terminaisons sensitives dans les poils et autres organes). *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome IV, 1906.

Voir aussi un travail plus récent et très important de Tello dans lequel cet auteur complète et détaille admirablement la genèse de ces terminaisons dans les poils tactiles: «Genèse des terminaisons nerveuses et sensitives». *Travaux du Lab. de Rech. biol.* Tome XXI, 1923. (Note de l'édition actuelle.)

ciné) et naissent, d'ordinaire, du trajet de conducteurs robustes continués par la *palissade longitudinale*.

Chez la souris nouveau-née, et celle de peu de jours, il est possible de poursuivre l'évolution complète de ces projections intra-épithéliales. On remarque que dans les coupes longitudinales du poil tactile

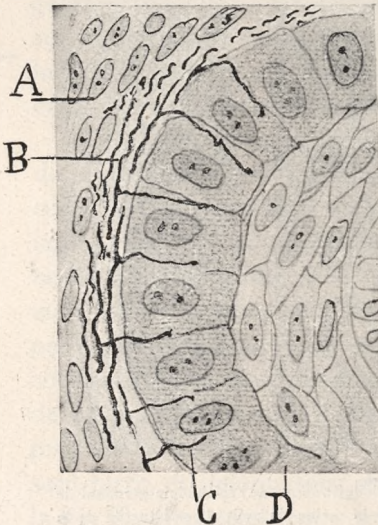


Fig. 13. — Coupe transversale de la portion épithéliale du poil tactile chez la souris de deux jours: A, couverture connective; B, faisceaux nerveux ascendants; C, collatérales. (Fibres prises de 3 coupes successives)

d'animaux de quatre à six jours, de telles branches possèdent, pour la plupart, un caractère collatéral; elles naissent en angle droit de la palissade de fibres superposées à la membrane basale, croisent normalement cette cuticule vitrée sans s'arrêter ni rebrousser chemin, comme attirées par une poussée irrésistible, et enfin, pénètrent entre les cellules épithéliales germinales précitées (fig. 12, b, e, f).

Au commencement (souris nouveau-née) ces collatérales sont rares, fines, courtes, non bifurquées et exemptes d'épaississement terminal ou pourvues d'une tuméfaction exiguë (fig. 13). Dans les quatre jours, avons-nous déjà consigné, les fibres sont plus longues, plus grosses, et exhibent presque toutes un petit nodule terminal, et dans quelques cas, un épaississement fusiforme (fig. 12, B). Enfin, les projections dont nous nous occupons montrent déjà, dans

les sept ou huit jours, ainsi que nous le reproduisons dans la figure 12, f, l'une ou l'autre bifurcation, et les branches se terminent par des dilatations aplanies dans lesquelles apparaissent des plexus de neurofibrilles. La figure en spatule, celle en fer de lance ou en massue renflée sont très communes. A cette époque, il est aussi fréquent d'observer que chaque fibre se replie dans les limites de la *strate germinale*, en montant et descendant sans envahir les strates épithéliales profondes, comme si au niveau de celles-ci il se trouvât un terrain impropre à leur croissance ou des obstacles mécaniques infranchissables. S'il arrivait que l'une ou l'autre fibre, cas assez rare, venait à s'aventurer dans les interstices de la couche voisine, il s'ensuivrait que sa portion terminale ou bien s'atrophierait ou bien reviendrait sur ses pas en décrivant un angle pour s'incorporer de nouveau à la même zone germina-

le innervée avant, bien que dans son double trajet elle cheminât par des niveaux différents. Inutile de dire qu'avec le temps les divisions deviennent plus fréquentes et qu'il apparaît alors les dispositions classiques en grappe de disques et de spatules, parfaitement décrites par Tello.

A nos fins, il nous importe d'analyser la forme des divisions dichotomiques mentionnées alors qu'elles sont dans la première phase de leur production, divisions qui sont beaucoup plus observables dans les coupes transversales que dans les longitudinales des poils tactiles. Dans les figures 12, *f*, et 14, correspondantes à la souris de sept à huit jours, nous donnons des représentations de l'itinéraire des branches-filles. En règle générale: la division en angle aigu ou en angle droit a lieu d'ordinaire en pleine zone épithéliale, les projections affectant une direction presque tangentielle, afin d'innerver de nouveaux secteurs arciformes de la couche germinale. Il est évident qu'il existe, quoique moins souvent, des branches qui ne cheminent pas en sens opposé, et même des fibres qui se bornent à se doubler le long de la dite couche, pour terminer ensuite par l'élargissement bien connu. Ajoutons encore que quelques branches ostentent le caractère de conducteurs terminaux, ainsi que Tello l'a démontré, se faisant remarquer par la richesse et la variété de leurs ramifications finales.

Les dispositions précédentes sont très suggestives. Que l'on remarque les trois faits suivants culminants et hautement significatifs: 1° Presque toutes les branches terminées par des épaississements laminaires possèdent un caractère collatéral; 2° Les branches secondaires et tertiaires s'écartent d'ordinaire en sens tangentiel; 3° Les projections secondaires précitées n'abandonnent que très exceptionnellement, et par égarement, la couche germinale, entre les cellules de laquelle résidera dorénavant, comme on le sait, la placule ou spatule terminale.

Les faits précédents impliquent, semble-t-il, l'existence d'un foyer neurotrophique, *exclusivement localisé dans la couche épithéliale périphérique ou germinale*. Cette source d'influence trophique et d'orientation est si puissante, qu'elle provoque l'émission de collatérales dans les fibres en palissade, et oblige les branches à franchir un obstacle aussi formidable tel que l'est la *membrane vitrée* ou basale, absolument exempte de fentes. Enfin, l'étendue croissante de la couche germinale par suite de mytose, pourrait nous rendre compte de l'enrichissement successif de l'arborisation terminale, à cause de l'apparition de nouveaux foyers d'action attractive. En somme, le trajet des branches primaires de bifurcation (souris de 4 à 8 jours) d'accord à ce que nous avons déjà exposé relativement à la peau, révèle qu'il existe également ici deux poussées agissantes, l'une *radiale*, prépondérante dans

le principe, et l'autre, tangentielle, qui agit exclusivement dans les derniers temps du processus d'évolution. C'est de la sorte que l'on explique le retour rapide au sein de la filière germinale, des rejetons égarés par accident. Lorsque la totalité, ou presque totalité des corpuscules épithéliaux de la région agissante de la couche en question entrent en conjugaison avec un disque ou une palette terminale nerveuse, la pro-

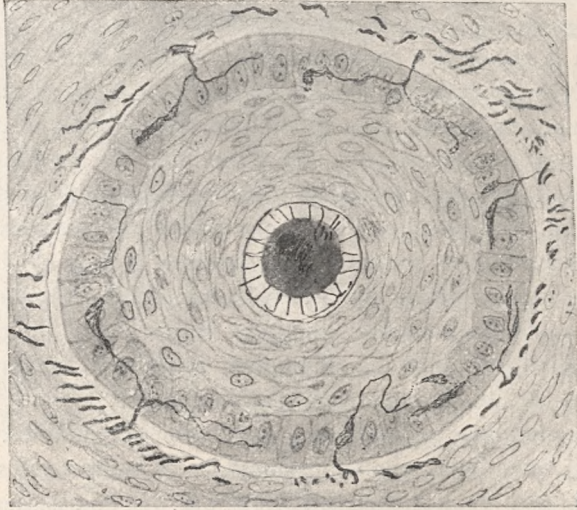


Fig. 14. — Coupe transversale de la racine du poil tactile de la souris de 8 jours. Remarquer les dichotomies des collatérales et les élargissements terminaux, dont tous ou presque tous se trouvent en contact avec l'épithélium germinale.

duction de ramifications cesse définitivement. Mais cette indifférence chimique ne se produit que chez des animaux presque adultes.

L'exploration des phases les plus embryonnaires des poils tactiles (embryons de chat de 28 et 35 millimètres) démontre que, *outre l'action spécifique précitée de la couche épithéliale superficielle de la racine déjà modelée, il faut admettre une autre action antérieure répandue par tout le germe ectodermique du poil.* Il ne serait point possible de comprendre, sans cette influence primaire d'orientation, la concentration convergente dans la racine pileuse initiale d'une multitude de fascicules nerveux écartés. Ainsi que nous le montrons dans la fig. 15, copie d'une coupe de la joue de l'embryon de chat de 35 millimètres, tout le germe épithélial de la racine apparaît enveloppé par un plexus sensitif extrêmement complexe, dont la richesse et l'aspect varient

beaucoup suivant le degré d'évolution du poil. Ce plexus (*D*) purement expectant, car les cellules et les parties conjonctives sur lesquelles se fixeront les terminaisons futures ne s'y sont pas encore développées, manque absolument de fibres intra-épidermiques, et ses faisceaux et ses fibres détachées s'appliquent intimement sur la périphérie du rudiment radiculaire. Vers le haut cheminent de nombreux pinceaux expo-

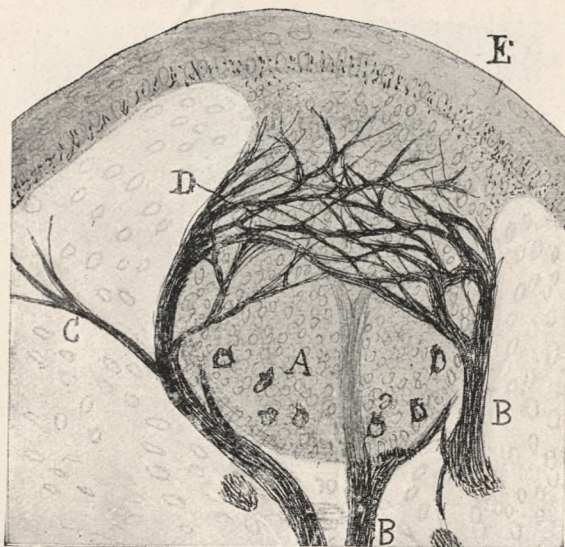


Fig. 15. — Germe d'un poil tactile du chat de 35 millimètres: *A*, germe épithélial; *D*, plexus expectant sensitif; *B*, faisceaux afférents; *E*, épithélium de la peau; *a*, cellules pigmentaires; *C*, branche destinée à la peau voisine.

rateurs qui n'abordent point le plan cutané (fig. 15, *D*), et enfin, latéralement, en guise de branches détachées du robuste tronc, on voit pousser quelques cordons nerveux destinés à la peau (*C*).

Nous faisons voir dans la figure 16 une phase encore plus précoce des poils tactiles de l'embryon de chat. Le germe épithélial affecte la forme d'une demi-sphère qui se continue avec le tégument. On y voit affluer, comme attirés par une impulsion irrésistible, plusieurs faisceaux qui circulent par la peau et qui, quelques jours auparavant étaient disposés en plexus horizontaux lâches. On constate la tendance qu'offre le plexus terminal à se concentrer vers la base de la demi-sphère épithéliale, c'est-à-dire, au-dessous du tégument rudimentaire. Les mailles serrées du plexus expectant sont en grande partie tangentiels. Enfin, ces germes pileux se trouvent aussi dans le museau de la souris

(embryon de 8 à 10 millimètres), où l'on observe souvent de gros troncs primaires qui fournissent des cordons à trois rudiments de poils tactiles voisins. Remarquons qu'à cette époque il ne s'est pas encore différencié de couches bien délimitées dans ce germe ectodermique; la zone épithéliale périphérique régulière, caractéristique des jeunes poils n'y existe non plus. On ne saurait donc parler ici d'une attraction

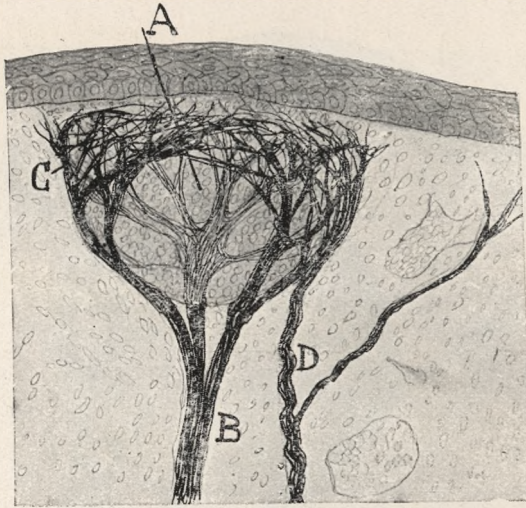


Fig. 16. — Germe du poil tactile et de son appareil nerveux dans l'embryon de chat de 28 millimètres: A, germe épithélial surgit de l'ectoderme; C, plexus nerveux expectant; B, robuste cordon nerveux afférent; D, un autre cordon d'où émanait un faisceau pour la peau.

spécifique de quelques cellules qui ne feront leur apparition que plus tard. Inutile de dire que le plexus riche et enchevêtré qui entoure le germe épithélial est comme un dépôt informe des fibres nerveuses qui façonneront, après d'incessantes transformations, les futures terminaisons tactiles.

Après tout, on compte dans l'innervation des poils tactiles deux moments ou phases chronologiques parfaitement limitées: pendant la première de celles-ci, contemporaine de la genèse du germe, l'épithélium en masse attire avec une puissance extraordinaire les cordons sous-cutanés circulants, en désagrégeant les plexus primitifs et en captant les faisceaux pour construire le nouveau plexus périlbulbaire; et pendant la seconde, le poil et ses cellules spécifiques, se trouvant déjà différenciés, il surgit des sources individuelles de neurotropisme et de neurocladisme auxquelles il incombe de créer et de modeler les terminaisons nerveuses. Tous ces phénomènes, répétons-nous, impli-

quent le caractère malléable et comme provisoire des plexus primitifs qui semblent destinés, ainsi qu'il a été consigné par Heidenhain et nous-même, à fournir graduellement le matériel nerveux nécessaire dans chacune des phases de l'évolution structurale des organes.

B. Genèse des terminaisons nerveuses sensoriales.

TERMINAISONS DU NERF COCHLÉAIRE. — Il est notoire que le *limacon* se forme aux dépens de certain cul-de-sac épithélial qui émane à son tour de la vésicule acoustique de l'ectoderme. Ce sac, disposé en forme de doigt de gant, s'allonge progressivement et se recourbe ensuite pour former le premier tour de spire autour du pôle extérieur du ganglion cochléaire (Boettcher). Dans le fœtus de souris de 7 à 8 millimètres de longueur, dans lequel nous avons spécialement étudié le canal cochléaire, celui-ci se montre encore très embryonnaire, car il y manque les différenciations typiques de l'appareil de Corti et des organes voisins (*membrane basilaire, la rampe vestibulaire, la membrane de Reissner, le tunnel spirale, etc.*). Quant à *la rampe du tympan*, formation mésodermique, elle apparaît en voie de création, par l'éloignement successif des fibroblastes, entre lesquels il se produit une quantité croissante de plasme interstitiel.

Ce qui avec le temps sera *l'appareil de Corti* se trouve réduit, pendant la phase à laquelle nous faisons allusion, à une simple membrane épithéliale où l'on différencie deux régions: la région *mince*, constituée par une seule couche de corpuscules épithéliaux courts, et la région *épaisse*, dans laquelle se développera avec le temps l'appareil de Corti, formé de plusieurs files d'éléments neuro-épithéliaux allongés. Cette portion épaisse du canal cochléaire gît immédiatement au-dessus du ganglion spiral (1), Dans la figure 17 qui reproduit un embryon de sou-

(1) Quiconque désire s'orienter dans l'embryologie du labyrinthe acoustique doit consulter, outre les ouvrages d'ensemble de Kölliker, des frères Hertwig et de Retzius, les excellentes monographies de Bœttcher, de Denys, Baginsky et de Held, et surtout la communication de cet auteur sous le titre: «Entwicklungsgeschichte des Corti'schen Organs und der *Maculae acustica* bei Säugethieren und Vögeln». *Abhandl. d. k. s. Gesellsch. der math.-phys. Wissenschaft*, Bd. XXVI Leipzig, 1909. A cet effet les communications de Kolmer seront aussi très instructives: «Die Entwicklung der anatomischen Kenntnisse über das Labyrinth von Corti bis zur neuester Zeit». *Sonderabhandl. a. Pollitzer Geschichte der Ohrenheilkunde*, Bd. II, 1910, et celle de van der Stricht: «L'histogenèse des parties constituantes du neuro-épithélium acoustique, des taches et des crêtes acoustiques et de l'organe de Corti». *Arch. de Biol.*, Tome XXIII, 1908. Enfin, on trouvera un bon résumé de ces études modernes dans l'ouvrage classique d'Histologie de Prenant.

ris d'un centimètre, cette disposition rudimentaire du canal cochléaire se maintient encore.

Dans les embryons de souris de 7 à 8 millimètres, le ganglion spiral se trouve intimement accolé à l'épithélium du canal cochléaire et laisse déjà reconnaître clairement ses cellules bipolaires avec leurs

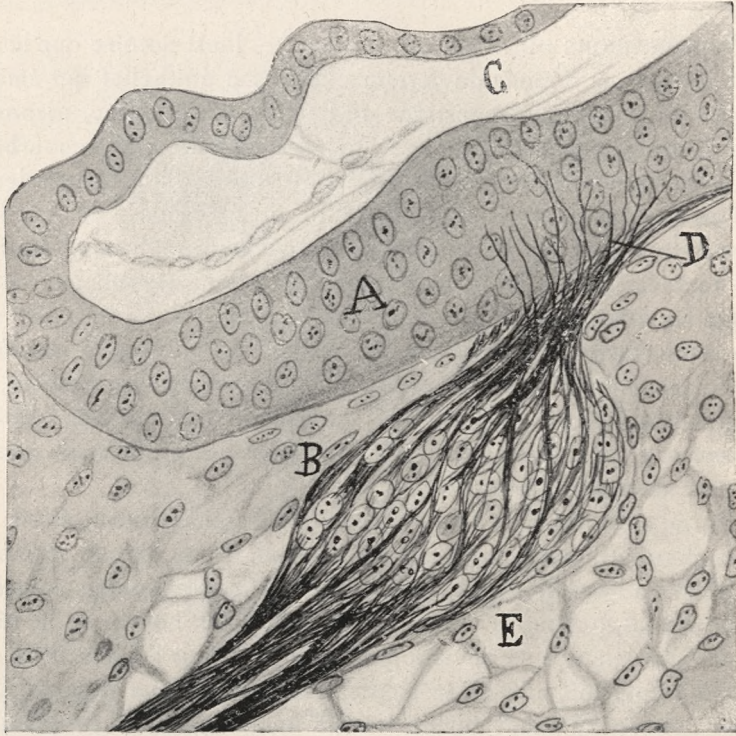


Fig. 17. — Coupe du canal cochléaire d'un fœtus de souris d'un centimètre: A, canal cochléaire; C, épithélium dont se formera l'appareil de Corti; B, ganglion spiral; D, quelques fibres qui pénètrent dans l'épithélium; E, lagunes connectives aux dépens desquelles se construira la rampe du tympan.

deux expansions, périphérique et centrale. L'ensemble des expansions périphériques ressemble à un pinceau (coupes transversales) ou, à mieux dire, il se modèle en crête spirale à arête aiguë (coupes longitudinales du canal cochléaire). Les fibres nerveuses qui le forment sont très serrées; les plus longues ou apicales, que l'on pourrait considérer comme exploratrices, touchent l'épithélium; mais aucune d'elles ne pénètre encore dans l'épaisseur de ce dernier. Il semblerait qu'elles sont stationnaires et comme dans l'expectative des changements futurs que subira la formation épaisse du canal spiral.

On observe une inertie neurotrophique complète dans les embryons de chat de 22 millimètres, où nous constatons, ainsi qu'il apparaît dans la figure 18, copie d'une coupe presque parallèle d'un tour de spire, que les expansions nées du ganglion spiral voisin forment un plexus serré au-dessous de l'épithélium cochléaire, dominant les fibres tan-

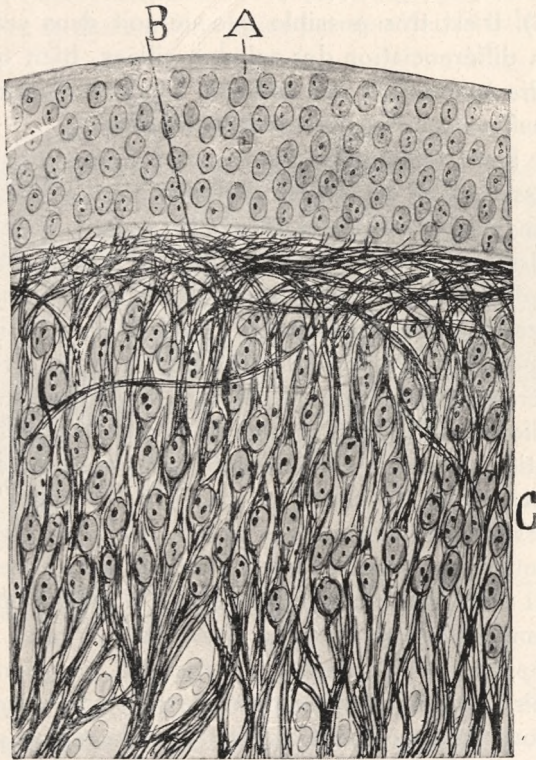


Fig. 18. — Coupe parallèle au canal cochléaire d'un embryon de chat de 28 millimètres: A, épithélium cochléaire non différencié; B, plexus nerveux sous-épithélial; C, ganglion spiral.

gentielles et obliques dont un grand nombre parcourent, comme égarées, de grandes distances, en croissant incessamment et d'une manière superflue. Cela prouve que les phénomènes d'assimilation des conducteurs n'ont point cessé de se produire malgré l'absence de sources neurotrophiques, et que beaucoup de tours et de détours des fibres, ainsi que non peu de trajets rétrogrades et de dispositions plexiformes, pourraient facilement s'expliquer par le *vis a tergo* de Held, ou croissance continue du protoplasme nerveux.

Les choses ont déjà varié dans les fœtus de souris de 10 millimètres: l'épaisseur de la portion supra-ganglionnaire de l'épithélium s'est sensiblement augmentée et l'on aperçoit plusieurs rangées de noyaux; on remarque dans quelques parages une région où cette épaisseur grossit davantage, formant comme un monticule ou rebord dans les coupes transversales (fig. 17, A) (*bourrelet interne* de van der Schicht et de Denys). Il est très possible que ce soit dans cette phase que commence la différenciation des cellules ciliées, bien qu'elles soient loin d'atteindre encore leur état définitif. Les préparations argentiques ne sont pas suffisamment claires sous ce rapport.

De toute façon, nous avons surpris, vers cette époque du développement, un assez grand contingent de fibrilles et de faisceaux explorateurs au dedans du mur épithélial. Une telle invasion, en masse, a lieu en face de l'épaisseur maximum ou *rebord interne* de l'organe de Corti en ébauche. Le plupart de ces conducteurs acoustiques cessent d'être imprégnables vers la moitié profonde de l'épithélium; mais il en est quelques uns, en petit nombre, qui se prolongent presque directement jusqu'à la première rangée de corpuscules, sans se modeler encore en arborisation caliciforme. Bien que rarement, on peut surprendre l'une ou l'autre bifurcation, mais non certes dans les fibres perforantes les plus longues, sinon dans celles situées en profondeur. En somme: *l'immense majorité des fibres cochléaires s'appliquent étroitement au plan inférieur de l'épithélium*, et se terminent librement sans que leurs fibres y pénètrent.

Un détail dont l'importance théorique n'échappera pas au lecteur se présente dans ces coupes du fœtus de souris. Les rares fibres acoustiques intra-épithéliales (*branches externes* du ganglion cochléaire), avant d'envahir l'épithélium superposé, se glissent comme à tâtonnement au-dessous de celui-ci, et, ayant trouvé la région propice, elles décrivent un angle droit ou obtus pour atteindre finalement leur destinée. D'où il s'ensuit que, ni le principe de la croissance en ligne droite (Harrison), ni celui du chemin le plus court (Held), n'interviennent point ici. Si quelque influence attractive de l'épithélium acoustique n'entre pas en jeu, on ne peut comprendre comment les fibres en question ne continuent pas à se glisser au-dessous du canal cochléaire au sein du tissu connectif. Il est également curieux de remarquer que de toutes les régions de l'épithélium cochléaire épais, il n'est qu'une seule aire très restreinte de ce dernier (correspondante au *rebord interne* des auteurs) qui jouisse de la propriété d'attirer et de réunir en de petits faisceaux compacts perforants un grand nombre d'expansions périphériques du ganglion cochléaire (fig. 17, D). Quelque temps après aura lieu la pénétration des fibres du rebord externe.

Dans le fœtus de souris à terme, et avec plus de raison chez la nouveau-née, les cellules ciliées apparaissent déjà différenciées des corpuscules de soutien, et l'on aperçoit ces deux types d'éléments tant dans le rebord interne que dans l'externe. Nous ne nous étendrons pas ici en détails sur la structure de l'organe de Corti correspondants à cette étape de l'évolution; ces détails seraient superflus après les excellentes figures et descriptions faites par van der Stricht, par Denys,

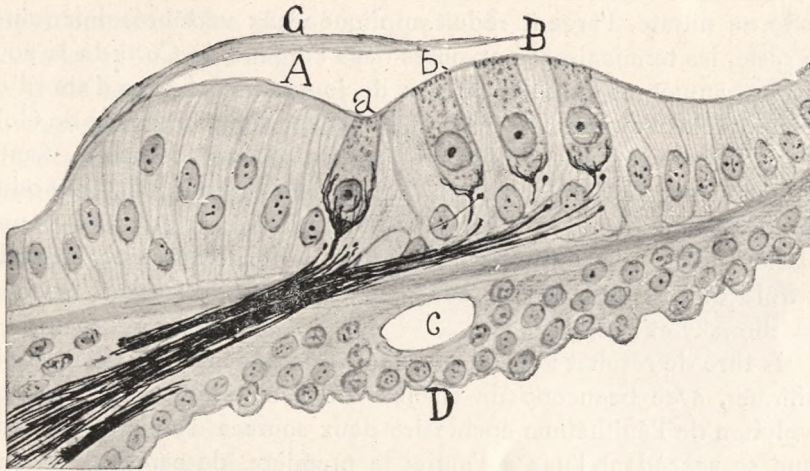


Fig. 19. — Coupe de l'épithélium de l'organe de Corti du fœtus de souris à terme; A, rebord interne; B, rebord externe; D, rampe tympanique; a, cellule ciliée interne; b, cellule ciliée externe; c, vaisseau spiral.

et surtout par Held qui a étudié spécialement le fœtus de lapin à terme, analysant à point la fine structure des *corpuscules ciliés* dans les diverses spires du limaçon, la formation de la *membrane tectoria*, et enfin, la création des piliers et du tunnel de Corti. Dans ces figures, quoique fondées sur l'emploi de l'hématoxyline ferrugineuse, cet auteur reproduit déjà des fibres nerveuses pénétrantes destinées aux deux rebords de l'épithélium acoustique, bien que sans donner de détails sur leur mode de terminaison qu'il n'a pu observer, étant donné la technique mise en pratique par l'illustre histologiste de Leipzig.

La méthode au nitrate d'argent réduit permet de remplir cette lacune. Ainsi que nous le montrons dans la figure 19 provenant d'une souris sur le point de naître, les fibres nerveuses se divisent, comme il est connu, en deux séries de faisceaux: *internes*, destinés au rebord épithélial qui regarde le ganglion, et terminés à l'aide d'un calice de

neurofibrilles autour des cellules ciliées internes (fig. 19, *a*); *externes*, qui, après avoir tracé des spires entre les cellules ciliées externes terminent par un calice minuscule (*b*). Il importe de remarquer que les calices internes se développent avant les externes. Les uns et les autres exhibent un réseau serré de neurofibrilles péricellulaires intimement appliquées contre le protoplasme du corpuscule cilié, sans continuité substantielle avec celui-ci, contrairement à l'opinion de Kolmer, qui interpréta d'une façon erronée des images peu démonstratives de la méthode au nitrate d'argent réduit appliquée aux vertébrés inférieurs. Du reste, les terminaisons nerveuses dans l'organe de Corti de la souris nouveau-née et de celle de peu de jours ont été vues d'abord et ensuite fidèlement interprétées dans des coupes de la méthode de Golgi, par l'illustre Retzius, et dont les résultats ont été confirmés ensuite par nous-même et van Gehuchten. Enfin, l'introduction des méthodes neurofibrillaires dans l'exploration des terminaisons nerveuses donna occasion, dans des temps plus modernes, à de nombreux travaux de contrôle et d'amplification (nous-même, London et Perker, Kolmer, Bielschowsky et Brühl, etc.).

A titre de résultat général des études précédentes, on est en droit d'affirmer, avec beaucoup de chances de probabilité, que, pendant l'évolution de l'épithélium cochléaire deux sources d'action neurotrophique se succèdent l'une à l'autre: la première, de caractère diffus-semble localisée dans toute la région de l'épithélium épais et peut-être avec prédilection dans les corps des futures *cellules de soutien*: la seconde se trouverait confinée exclusivement dans le soma des *corpuscules* ciliés. Attirées par la première influence, les fibres errantes envahiraient le mur épithélial, et attirées par la seconde, elles s'orienteraient et se disposeraient individuellement autour des dits corpuscules. Nous verrons maintenant que cette double impulsion existe aussi dans le mécanisme d'orientation des fibres vestibulaires.

TERMINAISONS DU NERF VESTIBULAIRE CHEZ LES OISEAUX ET LES MAMMIFÈRES. — Les fibres de ce nerf passent par les mêmes phases que celles du nerf cochléaire; mais avec la différence importante qu'elles s'organisent et croissent avec plus de précocité. Dans l'embryon de poulet du cinquième jour de l'incubation on observe déjà, ainsi que nous l'avons consigné il y a longtemps (1), des prolongements nerveux ramifiés qui pénètrent très avant dans l'épaisseur des *crêtes acoustiques*, alors que les canaux demi-circulaires ne se sont pas encore

(1) CAJAL: «Génesis de las fibras nerviosas del embrión, etc.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*. Tome IV, 1905-1906.

formés. D'après Held (1), on observe déjà chez le canard de trois jours, un foyer ganglionnaire (ganglion *acoustico-facial*) qui semble relier la vésicule auditive avec le canal médullaire. La formation de ce ganglion est également très précoce dans l'embryon de poulet. Comme on peut le constater dans la fig. 20, *B*, après trois jours et sept heures de l'incubation, certain foyer de cellules bipolaires d'où partent des prolongements internes et externes apparaît déjà intimement appliqué au bout inférieur de la vésicule acoustique. Une différenciation précoce semblable a été bien reconnue il y a longtemps par Kölliker, His, Strecker et d'autres auteurs, bien qu'ils n'aient point travaillé avec des méthodes suffisamment collectives. Dans nos préparations du poulet, le nerf vestibulaire se présente dans la plupart des sections coupé en travers au-dessous de la vésicule auditive, à cause de la situation éloignée du ganglion acoustique, exception faite de quelques coupes correspondantes à l'angle frontal de cette formation épithéliale.

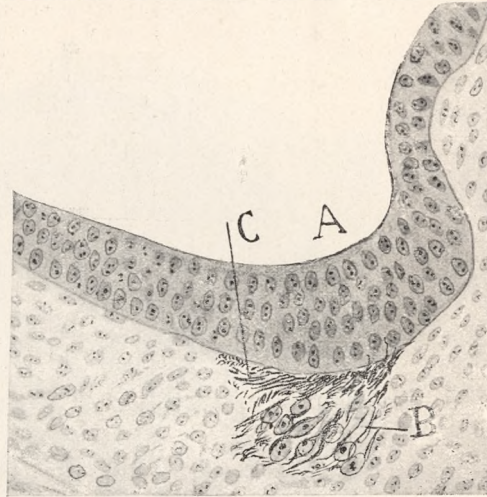


Fig. 20. — Coupe de la vésicule acoustique de l'embryon de poulet au troisième jour de l'incubation: *A*, intérieur de la vésicule; *B*, rudiment du ganglion de Scarpa; *C*, faisceaux coupés en travers, au-dessous de l'épithélium.

A cette époque, l'épithélium vésiculaire qui offre 3 ou 4 rangées de noyaux, n'est abordé (ou s'il l'est ce n'est qu'exceptionnellement) par aucune fibre nerveuse. Les conducteurs vestibulaires forment, dans leur immense majorité, certain courant aplani, gisant au-dessous de l'épithélium et présentant tous les caractères des faisceaux ou plexus expectants signalés par Tello dans les muscles. Il semble donc que toute action neurotrophique fasse défaut. Il est vrai qu'il n'est guère possible de discerner ni formation épithéliales crestiformes, ni corpuscules ciliés spécifiques dans une période aussi précoce de l'évolution.

Quatre jours s'étant écoulés, on commence à observer des zones

(1) H. HELD: «Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbelthieren.» Leipzig, A. Barth, 1909.

épithéliales épaisses, rudiment, peut-être, des *futures crêtes acoustiques*. Eu égard à cela commence à s'initier la pénétration intra-épithéliale de quelques fibres vestibulaires de caractère explorateur, terminées en pointe. Le courant ci-devant mentionné s'accroît progressivement, et les branches, toujours localisées dans des aires déterminées de l'épithélium, s'allongent et se ramifient avec profusion.

An cinquième jour, ainsi que nous le montrons dans la fig. 21, publiée en 1906, les expansions nerveuses, de plus en plus allongées,

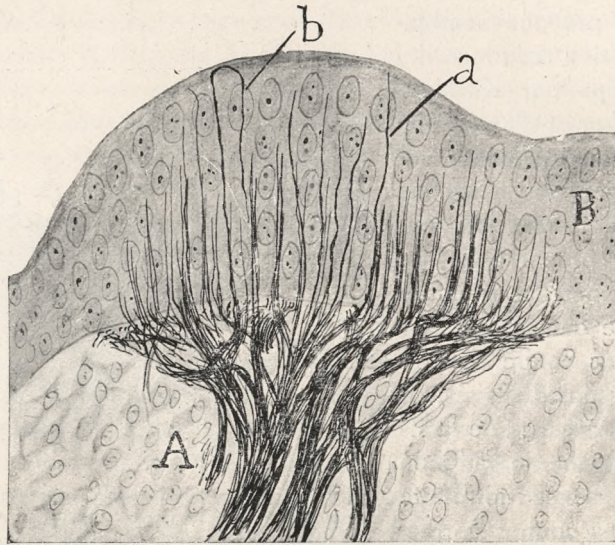


Fig. 21. — Coupe d'une crête d'un canal demi-circulaire; embryon de poulet du cinquième jour de l'incubation: A, fascicules du nerf vestibulaire; B, épithélium de la crête; a, fibre qui arrivait à la superficie; b, fibre qui rebrousse chemin en formant un arc.

abordent la zone des cellules ciliées, dont la différenciation se trouve assez avancée. Le nombre excessif de fibres pénétrantes fait penser s'il n'y en aurait pas quelques-unes qui fussent destinées à se réabsorber ultérieurement. Quoi qu'il en soit, la majorité des pointes nerveuses touchent déjà aux éléments ciliés, mais sans se modeler encore dans les calices caractéristiques.

Après huit ou neuf jours, comme nous le faisons voir dans la figure 22, presque tous les conducteurs vestibulaires se terminent moyennant certaine bifurcation de branches courtes et épaisses, située au-dessous de cellules ciliées. Si l'on pousse davantage l'examen vers le centre des crêtes, ou trouvera que les fibres sont plus épaisses et les

ramilles terminales plus robustes. Rappelons que cette ramification terminale que la méthode de Golgi présente sous la forme de longues branches en partie horizontales, a déjà été observée et dessinée par Retzius dans une tache acoustique de l'embryon de poulet du onzième jour de l'incubation.

Il est nécessaire d'arriver au treizième ou au quinzième jour de l'incubation pour surprendre de vrais calices péricellulaires et divers

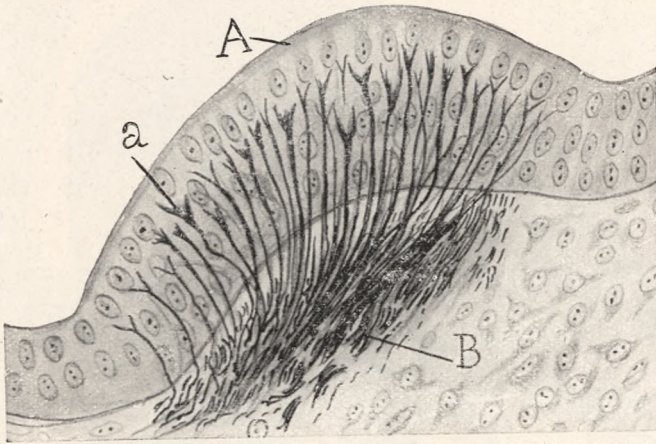


Fig. 22 — Crête acoustique de l'embryon de poulet du septième jour de l'incubation: A, cellules ciliées; B, section d'un tronc du nerf vestibulaire; a, rudiment de calice terminal.

types de conducteurs, extrêmement divers par leur épaisseur et leur mode de terminaison. Nous en avons donné une description détaillée dans notre Mémoire de 1908 (1), sur la base des méthodes neurofibrillaires, description qui fut faite exactement bien des années avant, chez les vertébrés adultes, par Retzius (2), plus tard en tous détails,

(1) CAJAL: «Asociación del método de nitrato de plata con el embrionario para el estudio de los focos sensitivos y motores». (Association de la méthode au nitrate d'argent réduit avec celle embryonnaire pour l'étude des foyers sensitifs et moteurs). *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome III, 1904.

Voir surtout: «Terminación periférica del nervio acústico de las aves». (Terminaison périphérique du nerf acoustique des oiseaux). *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome VI, 1908.

(2) G. RETZIUS: «Das Gehörorgan der Wirbelthiere». Stockholm., 1881-1884.

par Lenhossék chez les animaux jeunes (1), et finalement par Kolmer (2) chez les mammifères.

Les mêmes observations peuvent être faites dans les fœtus de la souris, du chat et du lapin. Nous avons déjà consigné que de toutes les terminaisons sensoriales ce sont les acoustiques qui sont les plus précoces, et parmi les acoustiques, les vestibulaires. Déjà dans les fœtus de souris de 8 millimètres ces conducteurs ont pénétré dans l'épais-

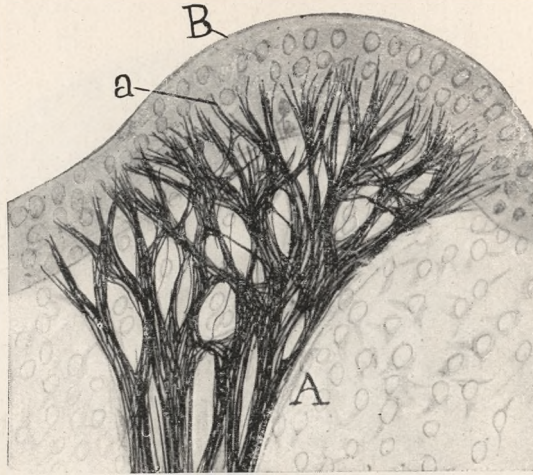


Fig. 23. — Coupe d'une crête de la portion ampullaire d'un canal demi-circulaire. Embryon de lapin de 3 centimètres $\frac{1}{2}$: A, courant de fibres vestibulaires disposées en plexus; B, épithélium du canal semi-circulaire; a, pinceaux de fibres nerveuses intra-épithéliales.

seur de l'épithélium, innervant les *crêtes ampullaires* des canaux demi-circulaires et les *taches acoustiques* rudimentaires du *sacculé* et de l'*utricle*. Il est possible qu'une telle pénétration ait lieu dans des phases encore plus précoces. Ces fibres se divisent dans l'épaisseur de l'épithélium et terminent en pointes qui se rapprochent du parage où se différencieront les cellules ciliées.

Dans les fœtus de lapin de trois centimètres et demi, le courant vestibulaire des crêtes ampullaires, beaucoup plus volumineux que chez les oiseaux, se termine également par des pointes aiguës intra-épithéliales; mais chez les oiseaux on observe une disposition moins apparente,

(1) LENHOSSÉK: «Die Nervenendigungen in der Maculae und Cristae acusticae». *Versaml. der anat. Gesellsch. in Göttingen. Vortrag.*, 1893.

(2) KOLMER: *Archiv. f. mikros. Anatomie*, Bd. 70, 1907.

à savoir: que les faisceaux du vestibule, avant d'arriver aux ampoules, se disposent en plexus compliqués séparés par des îlots de tissu connectif (fig. 23, A). On reconnaît aussi une disposition plexiforme semblable, plus accentuée encore, dans les embryons de chat de 25 à 28 millimètres. Ainsi que nous le reproduisons dans la figure 24, les fibres

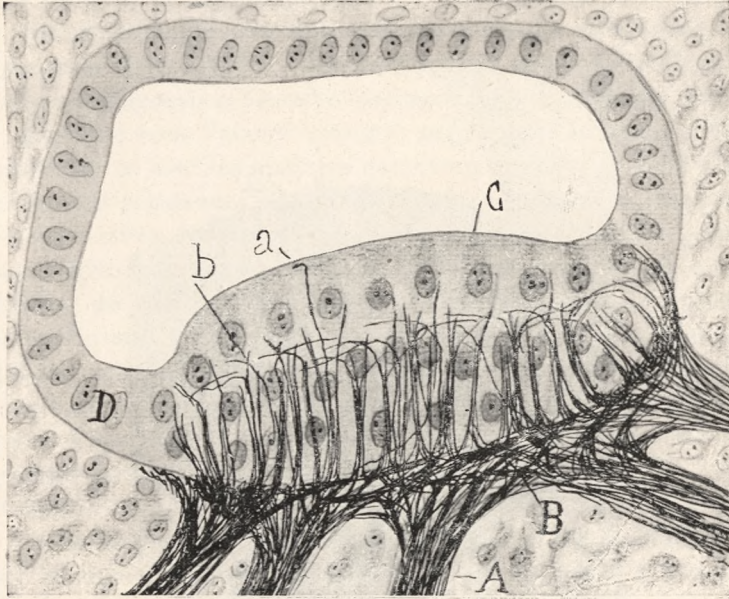


Fig. 24. — Coupe d'une crête acoustique d'un embryon de chat de 28 millimètres: A, faisceaux vestibulaires B, plexus basal compliqué; C, cellules ciliées en voie de différenciation; a, fibre égarée dans le haut de l'épithélium; b, fibres bifurquées au-dessous des cellules ciliées jeunes.

destinées à une crête ampullaire se réunissent en faisceaux qui, avant d'aborder l'épithélium, constituent un plexus fort compliqué dans lequel dominent les fibres et les faisceaux tangentiels ou subépithéliaux. Il se dégage de ce plexus de petits faisceaux et des fibres isolées qui, après avoir cheminé le long des cellules de soutien, s'arrêtent souvent au-dessous des cellules ciliées, quoique sans engendrer encore l'arborisation caliciforme. L'une ou l'autre fibre remonte, cependant, par le contour de quelque corpuscule cilié. Le *plexus horizontal* intra-épithélial de Lenhossék apparaît déjà initié, grâce à la marche tangentielle au-dessous des cellules ciliées offrant un assez grand nombre de branches de bifurcation (fig. 24, b).

En examinant ces préparations de l'embryon de chat, il est difficile de rejeter l'idée que la première impulsion attractive exercée sur les axones vestibulaires a son origine dans les corpuscules de soutien, et plus tard l'action neurotrophique et modelatrice des cellules ciliées entre en jeu à son tour.

Chez la souris, c'est dans les fœtus de 10 millimètres que nous avons observé le premier rudiment du *calice terminal*. Vers cette épo-

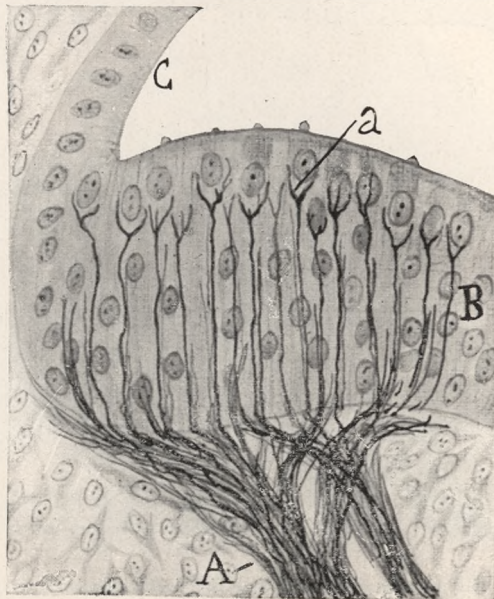


Fig. 25. — Coupe d'une crête ampullaire d'un fœtus de souris d'un centimètre: A, faisceaux du nerf vestibulaire; B, cellules de soutien; a, bifurcation d'une fibre au-dessous d'un corpuscule cilié.

que, comme on peut le voir dans la figure 25, a, les cellules ciliées qui ont presque toutes terminé leur différenciation, reçoivent par leur pôle profond une arborisation minuscule souvent exclusivement constituée par deux branches relativement robustes et assez courtes, et intimement adhérentes à la couverture du corpuscule récepteur.

Quant au nerf, ou à plus proprement parler, aux branches périphériques du *ganglion de Scarpa*, elles arrivent de très loin, et, comme si elles devinaient la situation des épaissements crestiformes et des taches acoustiques, elles cheminent vers les unes et les autres pour les aborder quelquefois normalement, et d'autres fois en changeant de direc-

tion pour arriver, enfin, jusqu'aux cellules ciliées. Pendant cette phase évolutive, on n'observe ni chez la souris ni chez le lapin des indices des plexus *intra-épithéliaux horizontaux* décrit par Niemach et Lenhossék.

Enfin, dans les fœtus de souris à terme, et avec plus de raison chez la souris nouveau-née, les calices terminaux, ainsi que les plexus horizontaux, apparaissent presque tout à fait différenciés, comme de nombreux auteurs l'ont prouvé.

En un mot, le développement des terminaisons du vestibulaire nous offre un exemple très instructif d'une étroite corrélation, d'une part, entre la différenciation des corpuscules neuro-épithéliaux, et la croissance et disposition des arborisations finales d'autre part. Ici également, ainsi que nous l'avons consigné par rapport au nerf cochléaire, il semble que ce sont les matières neurotropiques qui agissent d'abord, et ensuite des substances réclames exclusivement concentrées dans les corpuscules ciliés. Inutile d'ajouter que ni au sein du tissu connectif, ni dans l'épaisseur épidermique on ne découvre de tubes ou voies préétablies de caractère orientateur. Les métamorphoses subies par l'arborisation entière et les changements et remaniage des plexus sub-épithéliaux excluent, ou rendent extrêmement improbable une telle hypothèse, laquelle ne s'harmonise pas non plus avec les cas relativement fréquents d'égarements et de reculs de fibres exploratrices, dont nous présentons quelque exemple dans la figure 24, a.

GENÈSE DES TERMINAISONS SENSITIVES ET SENSORIALES DE LA LANGUE. — Les terminaisons nerveuses spécifiques et de sensibilité générale de la langue, ont été l'objet de nombreux travaux. Qu'il nous suffise de citer les noms prestigieux de Loven, Schwalbe, Rosemberg, Severin, Ranvier, Ehrlich, Arnstein, Fusari et Panasci, v. Lenhossék, v. Gehuchten, Jacques, Retzius, etc., et parmi les auteurs modernes, Stahr, Cecherelli, Heindehain (qui a fait une étude magistrale des cellules neuro-épithéliales de l'*organe feuillé* du lapin, ainsi que sur la prolifération des boutons) et F. de Castro, qui a exploré avec succès l'appareil de Golgi des types corpusculaires de ces organes. Il n'est pas superflu de rappeler que l'anatomie comparée de l'appareil gustatif et des nerfs annexes a été maintes fois éclaircie par des apports de Herrick, Johnston, Landacre, Sheldon, Ariëns Kappers, Poulton et Tuckerman. Enfin, citons encore Kölliker, qui analysa les terminaisons nerveuses des lèvres; Bethe qui fit des recherches sur celles du palais, et Cutore qui explora celles de la joue (1).

(1) Le lecteur qui désirerait s'orienter dans la bibliographie moderne des terminaisons gustatives, devrait consulter les Mémoires de M. Heidenhain, *Archiv. für*

Notre propos n'embrasse point — nous l'avons déjà répété — l'analyse des terminaisons gustatives adultes, déjà très connues aujourd'hui, mais la réunion de quelques données neurogéniques recueillies dans les embryons et fœtus de mammifères. Cet ensemble de données réunies sera même très incomplet, puisque, eu égard au caractère aléatoire des méthodes employées; *l'organe feuillé* du lapin, du cobaye et de la souris, objet favori d'exploration de la plupart des histologistes, nous a paru peu approprié.

Nous dirons d'abord quelque chose des plexus préterminaux de la langue et nous décrirons ensuite certaines phases précoces de l'évolution nerveuse dans les papilles hémisphériques et *l'organe feuillé*.

PLEXUS NERVEUX PRÉTERMINAUX. — On n'ignore pas, depuis les anciennes recherches de Krause, Kölliker, Schwalbe, Fusari et Panasci, jusqu'aux plus modernes de Rosemberg, Cecherelli et Tello, que tous les nerfs de la langue, avant d'émettre leurs branches finales, s'organisent en plexus diffus des plus enchevêtrés. Par exemple, celui formé par le nerf lingual, étendu de préférence dans les deux tiers antérieurs de la muqueuse, affecte une complication surprenante, gisant dans l'épaisseur du tissu subpapillaire et du tissu musculaire limitrophe, et se disposant parfois en deux ou trois plans de petits faisceaux. Les plexus de l'hypoglosse, comme on le sait, sont encore plus enchevêtrés et s'étendent sur une aire considérable de la portion musculaire, et l'on constate que leurs mailles, très serrées au commencement (lapin de 3 à 4 centimètres) s'amplifient progressivement pour loger un nombre croissant de fibres contractiles.

Nous bornant au plexus du *nerf lingual* (1), nous dirons que la

mikrosk. Anatomie, Bd. XXII, 1914, et *Münch. med. Wochensch.*, 1918, num. 22, pages 573 à 581; celui de Sheldon: «The phylogeny of the facial nerve and Chorda tympani», *The Anat. Record*, vol. III, 1909; l'ouvrage d'ensemble d'Oppenheim: «Lehrbuch der Nervenkrankheiten», 1913 et la brochure d'Ariëns Kappers: «Das periph. und central Geschmack; zugleich eine Skizze der phylogenetischen Veränderungen in den sensiblen VII, IX und X Wurzeln». *Psychiat. en neurolog. Bladen*, 1914. L'ancienne bibliographie apparaît parfaitement traitée dans les Mémoires de Retzius, *Biolog. Untersuchungen*, Bd. IV, 1892 et Bd. V, 1893; de v. Lenhossék, *Anat. Anzeiger*, 1893 et de Dogiel, *Arch. f. mikros. Anat.*, Bd. XLIX, 1897.

(1) Nous posons comme probable que chez les rongeurs et chez le chat le *nerf lingual*, branche du trijumeau, fournit à la muqueuse des deux tiers antérieurs de l'organe, autant de fibres sensibles que de fibres gustatives (papilles fungiformes, hémisphériques, etc.). Les terminaisons spécifiques gustatives émaneraient du facial (ganglion géniculé) par l'intermédiaire de la corde du tambour, comme l'affirment la majorité des anatomistes. D'ailleurs, la question de la participation relative du glosso-

construction en est déjà très avancée dans les fœtus de souris de 8 millimètres, et du lapin de 3 centimètres. L'analyse des faisceaux qui le constituent révèle la présence d'axones de deux calibres: gros et fins, et au niveau des chiasmata on surprend non seulement un changement de fibres, mais de nombreuses bifurcations. Enfin, chaque faisceau possède une enveloppe cellulaire, rudiment du futur neurilème.

FORMATION DES BRANCHES ASCENDANTES SUBÉPITHÉLIALES. — Au fur et à mesure que le développement de l'animal avance, le plexus se



Fig. 26. — Coupe longitudinale de la langue d'un fœtus de souris de 10 millimètres: A, épithélium; B, plexus sensitif formé par le nerf lingual; a, branches exploratrices nées de fascicules secondaires du plexus horizontal; C, branches ascendantes de l'hypoglosse.

complique par l'arrivée de nouveaux conducteurs qui se logent dans les vieilles gânes, et par la création de nouveaux petits faisceaux secondaires. Mais ce n'est que dans les fœtus avancés (souris de 10 à 12 millimètres, lapin de 4 à 5 centimètres, etc.) que s'initie la formation de branches exploratrices ascendantes, lesquelles s'aventurent au travers de la zone connective subpapillaire, repleine de corpuscules de type embryonnaire. Ainsi que nous le faisons voir dans la figure 26, a, ces branches, souvent isolées, surgissent en angle droit de conducteurs tangentiels du plexus en question, se bifurquant à plusieurs reprises sur leur chemin et se rapprochant de l'épithélium sur les confins duquel

pharyngien, du facial et du lingual (trijumeau) dans ces terminaisons est encore discutée, surtout quand on descend de l'homme aux mammifères inférieurs, oiseaux, reptiles et poissons. Le lecteur qui désire s'informer sur cette controverse, peut lire Sheldon et surtout Ariëns Kappers.

elles se détiennent. Chaque conducteur semble cheminer isolément, c'est-à-dire, sans membrane enveloppante, comme attiré par l'épithélium superposé, dont l'action, représentée par diverses lignes de force, provoque peut-être les divisions susmentionnées. Pendant la marche des fibres isolées vers le haut, on observe comme dans la peau, des exemples typiques de stéréotropisme; quelquefois elles cheminent le long des capillaires ascendants, d'autres fois elles accompagnent les ru-

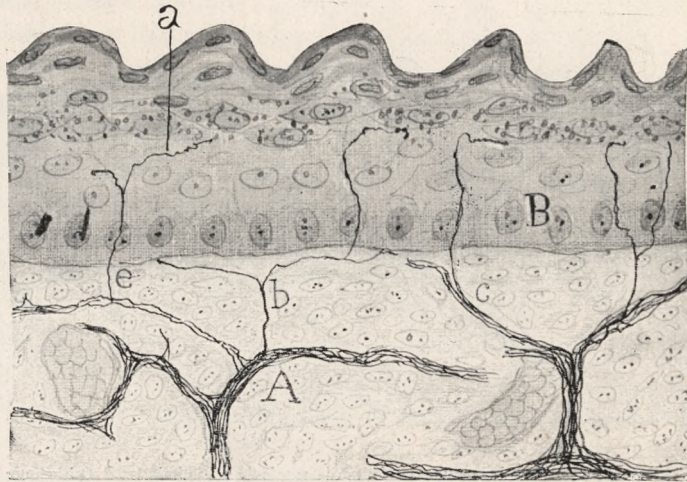


Fig. 27. — Coupe longitudinale de la langue de la souris nouveau-née: B, épiderme; a, fibres ascendantes intra-épidermiques; A, faisceau du plexus subdermoïdien.

diments glandulaires, mais le plus souvent elles avancent isolément, comme forçant les interstices du mur compact de cellules connectives (beaucoup d'entre elles germes d'éléments du plasma ou cyanophiles), qui constitue le derme lingual.

BRANCHES INTRA-ÉPITHÉLIALES. — Il faut distinguer parmi ces branches, celles de *sensibilité générale* des *spécifiques* ou *gustatives*. Les premières se trouvent déjà formées dans la langue de la souris nouveaa-née. Comme nous le montrons dans la figure 27, il naît des faisceaux ascendants ou de fibres exploratrices de fins rameaux (*b*) qui, soit directement, soit après l'une ou l'autre dichotomie, envahissent la zone épithéliale germinale et remontent jusqu'à la couche granuleuse où ils se terminent d'ordinaire, après s'être inclinés en sens tangentiel. Quelques fibres se bifurquent dans leur chemin au travers de l'épithélium, et un assez bon nombre d'entre elles apparaissent couronnées

d'une toute petite nodosité terminale. Ici également, comme dans la peau, la zone granuleuse constitue une barrière infranchissable aux filaments nerveux.

C'est dans les papilles coniques ou filiformes que l'on remarque, d'ordinaire d'une façon précoce, des terminaisons sensibles. (Dans la figure 27, la direction de la coupe ne permet point d'observer les axes conjonctivo-vasculaires des papilles). Vraisemblablement, c'est à cette variété sensitive que correspondent aussi les fibrilles les plus latérales terminées dans l'épithélium des papilles hémisphériques (fig. 32, a).

Chez le chat, les fibres sensibles intra-épithéliales se développent d'une façon très précoce et surgissent déjà dans les embryons de 4 centimètres, et peut-être avant, quand l'épithélium commence à ostenter des plissements prononcés, précurseurs des différenciations papillaires définitives. Dans quelques occasions, les fibres envahissantes du tégument lingual se disposent en faisceaux qui cheminent compacts jusque près de la couche granuleuse, où ils s'effilent d'une manière analogue à celle que nous avons signalée à propos de la cornée et de la peau. Les appareils terminaux de Ruffini et d'autres types intéressants de terminaison décrits par Cecherelli, ne sont pas encore visibles dans nos préparations qui correspondent à des phases précoces du développement, ou du moins, ils ne sont pas facilement reconnaissables.

Nous donnons comme probable que dans la langue comme dans la peau, le corps de Malpigio exerce «in toto» une action neurotrophique, en vertu de laquelle les fibrilles nerveuses non seulement croissent vers l'épithélium et au dedans de celui-ci, mais que les ramifications ascendantes se produisent dans le derme muqueux. Il est évident que les obstacles mécaniques pourraient aussi intervenir dans le phénomène neurocladique.

TERMINAISONS GUSTATIVES. — Au sujet de cette question nos préparations prises du

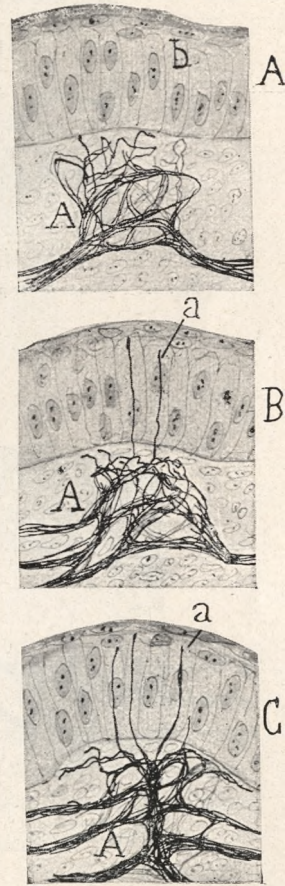


Fig. 28.— Phases évolutives des terminaisons nerveuses des papilles hémisphériques de l'embryon de chat: A, plexus expectants; a, terminaisons intra-épithéliales; b, épithélium allongé du rudiment papillaire.

lapin et de la souris sont un peu incomplètes. Le nitrate d'argent réduit, qui donne de si excellentes préparations dans les fibres de sensi-

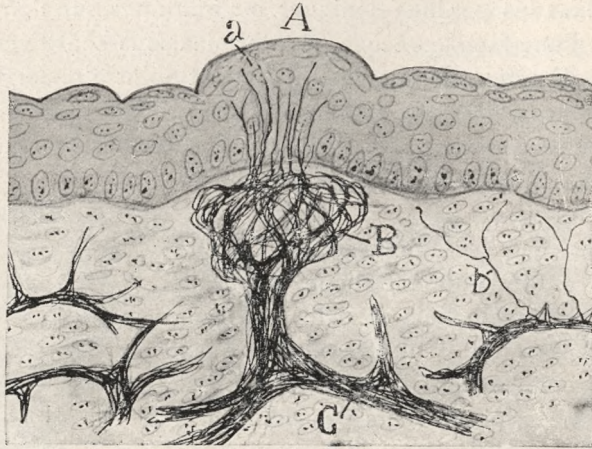


Fig. 29. — Coupe d'une papille hémisphérique de la langue du fœtus du chat de 28 millimètres.

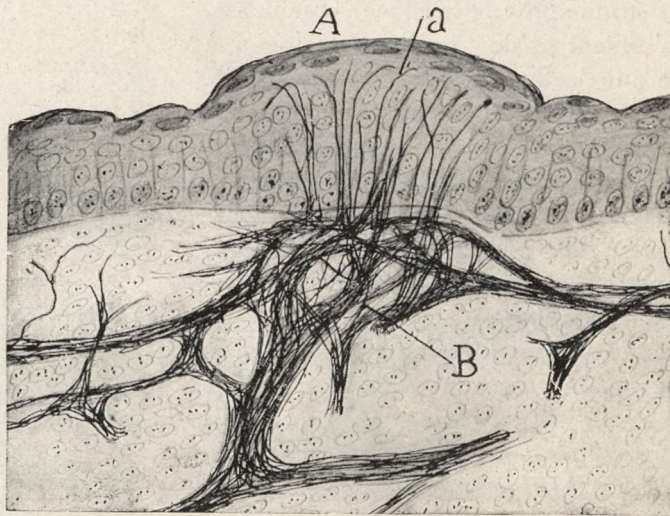


Fig. 30. — Coupe d'une papille linguale du fœtus du chat de 28 millimètres.

bilité générale, ne colore que d'une manière très pâle, ou ne colore point du tout les fibres destinées à l'organe feuillé des rongeurs. Relativement à ce point, l'argent colloïdal se montre assez inférieur en

puissance révélatrice aux méthodes classiques de Golgi et d'Ehrlich employées par les auteurs de la centurie passée.

En échange, dans l'embryon de chat, il colore avec vigueur, constance et précocité, l'innervation spécifique ou gustative de certaines grosses papilles disséminées au travers de toute la muqueuse linguale, singulièrement sur les bords et à la pointe. Quoique la configuration trop embryonnaire de ces papilles dans les embryons et les fœtus en

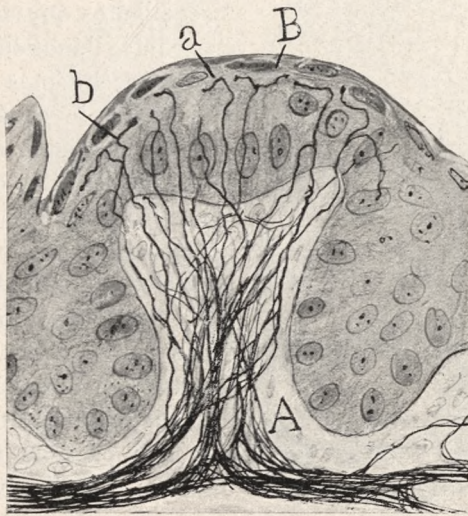


Fig. 31. — Papille hémisphérique de la langue de l'embryon de souris de 12 millimètres: A, plexus nerveux intra-dermique; B, épithélium superficiel; a, b, fibres intra-épithéliales.

rend l'identification difficile avec les types morphologiques signalés depuis les temps de Krause et Schwalbe dans la langue de l'homme et de quelques mammifères, il nous semble probable que les papilles imprégnées avec vigueur dans nos coupes (fig. 29 et 30) correspondent à celles appelées *hémisphériques* et peut-être aussi à l'un ou l'autre exemplaire des *fungiformes*. Peut-être certains appareils gustatifs volumineux observés chez le chat nouveau-né (fig. 34) représentent-ils des types *caliciformes* encore incomplètement développés.

Les *papilles hémisphériques du chat* auxquelles nous faisons allusion passent par plusieurs phases faciles à reconnaître dans les embryons de chat de 28 millimètres. Nous montrons dans la figure 28 trois états très précoces de ces formations recueillies dans le même embryon et situées de préférence sur les bords de la langue. On y constate dans

toutes que l'épithélium est presque entièrement constitué par des cellules prismatiques très allongées, recouvertes superficiellement par une ou deux minces rangées de corpuscules aplatis. La papille connective fait complètement défaut ou n'est que légèrement ébauchée. On reconnaît en *A* le futur appareil terminal spécifique, grâce à la présence d'un plexus serré d'où émanent quelques fibres exploratrices ascendantes qui viennent se heurter contre l'épithélium. En *B*, deux fibres ascendantes ont déjà réussi à perforer le revêtement épithélial, et cheminent en ligne droite jusqu'aux cellules aplanies. Enfin, dans la figure 28, *C*, l'axe conjonctif papillaire commence à se modeler et contient un plexus nerveux très riche, composé de cordons qui arrivent de directions opposées. Remarquons que depuis le haut surgissent trois fibres perforantes presque rectilignes. Les figures 29 et 30 révèlent des états évolutifs encore plus avancés dans lesquels, tant les faisceaux du plexus expectant que les fibres intra-épithéliales, ont atteint un développement considérable. Il est très

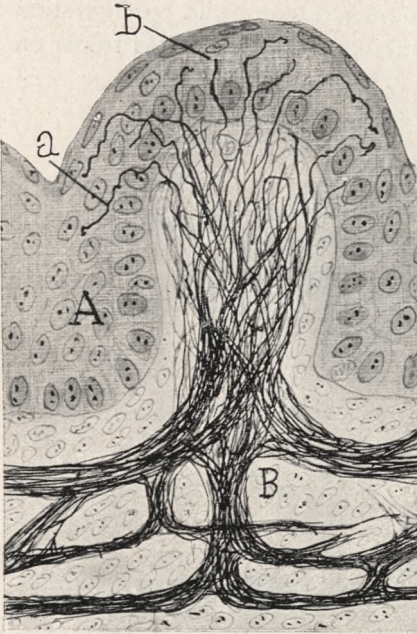


Fig. 32. — Papille hémisphérique de la souris nouveau-née: *A*, revêtement épithélial; *B*, plexus nerveux; *a*, *b*, fibres intra-épithéliales.

probable que beaucoup des filaments qui croisent à mode de jet d'eau l'épithélium lingual, soient destinés à se réabsorber dès que les éléments neuro-épithéliaux se sont complètement modelés.

Ces appareils terminaux se reconnaissent aussi, quoique plus difficilement, dans le fœtus de souris de 10 et 12 millimètres, où la formation connectivo-papillaire est plus développée que dans les embryons de chat. Que l'on observe dans la fig. 32 le formidable contingent de fibres arrivées à l'organe gustatif, la grosseur considérable de l'axe connectif, et enfin, le nombre abondant de fibres qui ont réussi à envahir l'écorce épithéliale hémisphérique, en se détenant ou en se repliant au-dessous des cellules superficielles aplanies (*b*).

Les observations précédentes découvrent un fait intéressant, à savoir: que les fibres spécifiques gustatives sont attirées par une région

déterminée de l'épithélium lingual, beaucoup avant que les éléments neuro-épithéliaux spécifiques n'aient été modelés et ne soient reconnaissables. En effet, il est impossible de distinguer dans les coupes papillaires reproduites dans les figures 28, 29 et 30, les cellules neuro-épithéliales proprement dites des autres corpuscules, également allongés,

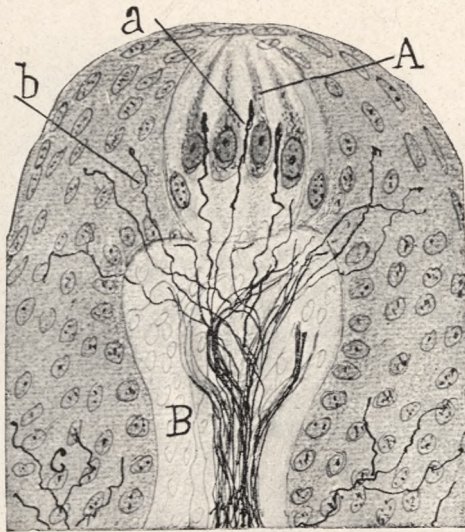


Fig. 33. — Papille hémisphérique du chat nouveau-né: A, bouton gustatif; B, derme papillaire avec les faisceaux nerveux ascendants; a, terminaisons intragemmales; b, fibres extragemmales; c, terminaisons sensibles ordinaires.

du reste de l'épithélium. Malgré cela, dans la fig. 32 il semble déjà s'ébaucher certaine différenciation entre ces deux catégories d'éléments.

Il faut en arriver au fœtus de chat à terme ou au chat nouveau-né pour pouvoir surprendre dans les papilles hémisphériques une distinction très nette entre l'épithélium lingual ordinaire y les éléments neuro-épithéliaux spécifiques. Comme nous le faisons voir dans les figures 33, A et 34, B, les *tonnelets* ou *boutons gustatifs* apparaissent évidents, et l'on peut même reconnaître dans chacun d'eux une zone *périphérique*, composée de *cellules de soutien*, et une zone *centrale* dans laquelle se logent des éléments que l'imprégnation argentique présente colorés en un brun sombre, à configuration fusiforme et dépourvus ou presque dépourvus de prolongement profond. Remarquer

la papille connective robuste et allongée, sillonnée dans le sens de son axe par un gros cordon nerveux, au lieu du large plexus compliqué propre aux embryons.

Parmi les fibres intra-épithéliales on distingue parfaitement: les *intragemmales*, en relation de contact avec les cellules neuro-épithéliales, et les *extragemmales*, localisées dans le contour papillaire et ter-

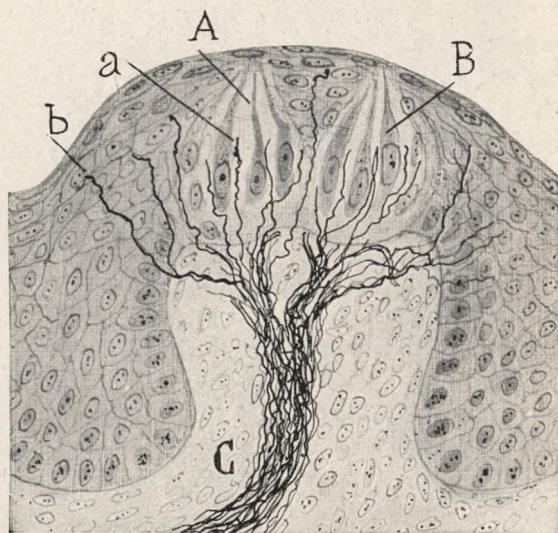


Fig. 34. — Grosse papille de la langue du chat dans laquelle on voit deux boutons gustatifs (A et B): C, gros faisceau de fibres ascendantes; a, fibre nerveuse intragemmale; b, fibre extragemmale.

minées dans l'épithélium pavimenteux commun. Dans quelques cas, comme celui représenté dans la fig. 33; a, on remarque que l'extrémité des fibrilles intragemmales s'épaissit et se recouvre d'aspérités, particularité que nous n'avons pu surprendre dans toutes les papilles, peut-être dû au défaut d'imprégnation ou pour d'autres causes.

Finalement, on trouve de temps en temps chez le chat, des papilles gigantesques (*caliciformes* rudimentaires?), où apparaissent, comme on le voit dans la fig. 34, deux boutons gustatifs jumeaux, orientés vers le haut de l'éminence épithéliale. Un robuste faisceau nerveux axial, divisé dans le haut, les pourvoit des terminaisons nerveuses correspondantes. On arrive quelquefois à surprendre des boutons jumeaux si proches entre eux, qu'ils semblent prouver l'intéressant processus de prolifération des corpuscules neuro-épithéliaux, récemment décrit par

l'insigne Heidenhaim. De toute façon, on ne distingue point dans ces robustes appareils terminaux le sillon circulaire profond dans les parois duquel sont logés, comme l'ont démontré plusieurs auteurs, et en particulier Retzius, les boutons gustatifs. Pour identifier pleinement les papilles en question, il faudrait une étude chronologique sériee de ces papilles chez le chat, étude que nous n'avons pas eu le temps de réaliser.

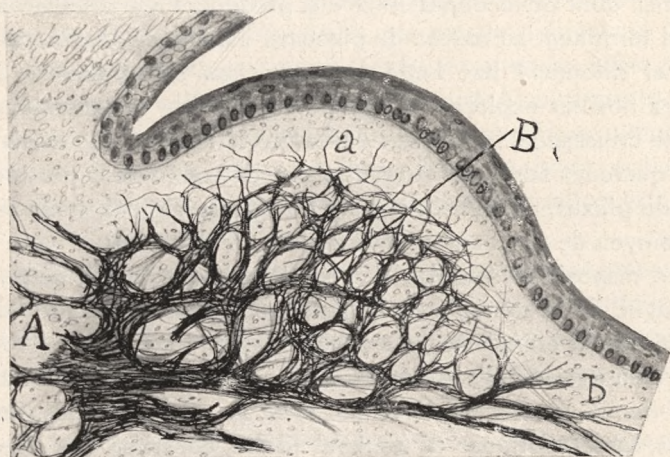


Fig. 35. — Rudiment de l'organe feuillé du lapin de 3 centimètres et demi: A, section du nerf glosso-pharyngien; B, plexus serré; a, fibres exploratrices; b, faisceaux dirigés vers l'avant. La coupe est presque longitudinale et très latérale.

Les nerfs qui pénètrent dans les papilles décrites proviennent d'un plexus horizontal très riche qui, dans quelques occasions, se dispose en deux ou trois étages tangentiels situés au-dessus de la formation musculaire. Dans l'un ou l'autre cas on peut reconnaître la continuation de ces plexus avec un riche cordon émané du nerf lingual.

RUDIMENT DE L'ORGANE FEUILLÉ DE L'EMBRYON DE LAPIN ET DE SOURIS. — Nous avons déjà consigné que la réaction neurofibrillaire échoue très souvent ou qu'elle donne des imprégnations excessivement pâles dans l'organe feuillé, tant chez les animaux adultes que chez les jeunes. Cependant, lorsque l'on explore cet organe dans les fœtus précoces (lapin de 3 centimètres et demi et souris d'un centimètre) on obtient des préparations qui révèlent une phase très précoce de l'évolution de l'appareil feuillé, phase pendant laquelle l'épithélium, outre qu'il manque des plissements caractéristiques, n'offre pas même des indices de *boutons gustatifs*. Ce stade spécial, bien reconnaissable dans

les coupes frontales du quart postérieur de la langue, se trouve reproduit dans la figure 35, *B*.

Que l'on remarque qu'au niveau du gros renflement lingual, le glosso-pharyngien engendre un plexus très serré, l'un des plus riches et des plus compliqués qu'offrent les terminaisons nerveuses. On distingue dans ce plexus une portion profonde formée par de robustes faisceaux anastomosés, et une portion superficielle composée de faisceaux fins, dont beaucoup d'entre eux possèdent une orientation ascendante et terminent au moyen de pinceaux expectants. Enfin, du haut du plexus et sillonnant une large zone de tissu embryonnaire, il surgit quelques fibrilles exploratrices terminées à l'aide de grumeaux ou de cônes de croissance, bien avant d'aborder la frontière épithéliale. Vers l'avant, quelques faisceaux tangentiels se dégagent de la portion superficielle du plexus, cheminent le long du derme lingual, pour se terminer au moyen de pinceaux ou faisceaux expectants (*b*).

Une disposition semblable apparaît dans le cinquième postérieur de la langue de la souris, mais le plexus en question résulte beaucoup moins étendu et compliqué que chez le lapin.

La comparaison de la paralysation, densité et désordre morphologique de ce plexus subdermique avec les plexus lâches, amples et réguliers, caractéristiques de l'animal adulte, constitue une démonstration décisive de ce que les dispositions plexiformes embryonnaires représentent des états provisoires, vrais magasins de fibres informes croissant dans toutes les directions, et dont un grand nombre de branches devront se réabsorber ou se transformer d'une manière radicale dès que se différencieront les neuro-épithéliums spécifiques. Il semble donc indubitable que l'élaboration des plexus et des arborisations terminales définitives soient une fonction des organes épithéliaux, avec lesquels elles devront entrer en conjugaison ou en symbiose dynamique.

Conclusions et considérations générales.

Sans préjudice d'examiner d'une manière plus détaillée dans un autre travail le problème du neurotropisme, les études neurogéniques précédentes nous permettent d'établir comme sûres, ou du moins comme très probables, les propositions suivantes:

1° Les épithéliums cutanés et les muqueux (et leurs dérivés, les glandes et les bulbes pileux) exercent sur les fibres nerveuses embryonnaires une action trophique et orientatrice que l'on pourrait expliquer par le déversement au sein du tissu connectif jeune, de ferments

ou catalysateurs stimulants de l'assimilation des cônes de croissance. Il est fort possible que l'épithélium germinal soit le siège principal de ces influences.

2° Dans certains organes épithéliaux où il existe des corpuscules spécifiques individuellement enlacés avec des fibres nerveuses, il est nécessaire d'admettre deux influences successives: l'une *globale* ou *diffuse*, localisée dans tout l'épithélium, ou peut-être dans les *éléments de soutien* et destinée à attirer le courant général de fibres nerveuses embryonnaires; et l'autre, *individuelle*, qui émane d'éléments déterminés (*éléments périphériques* du poil tactile, *corpuscules ciliés* du limaçon et des taches et crêtes acoustiques, *éléments bipolaires* des boutons gustatifs, etc.) et dont l'objet est d'établir une symbiose intime et une spèce de sélection des fibres errantes. Dans quelques occasions, la cellule épithéliale est presque englobée par l'arborisation terminale, à l'instar d'un microbe par un leucocyte.

3° Les influences globales précitées des épithéliums jeunes et leurs formations dérivées, expliquent beaucoup de faits d'orientation et de ramifications des fibres embryonnaires, à condition d'admettre, outre les attractions radiales, les attractions tangentielles des masses tégmentaires.

4° En général, toute dichotomie non provoquée par des obstacles mécaniques suppose l'intervention de deux ou plusieurs actions neuro-tropiques de direction variée.

5° Une fois que la masse épithéliale ou ses cellules spécifiques, est pourvue de l'arborisation terminale, la libération des matières trophiques et orientatrices cesse ou s'atténue considérablement. Il y a des cas (cellules ciliées des appareils vestibulaires et acoustiques innervés) qui suggèrent l'idée d'une chimiotaxie négative: quelque chose comme un phénomène de répulsion comparable à celui qu'on observe dans l'ovule une fois fécondé. C'est ainsi que l'on expliquerait comment il se fait qu'un élément cilié acoustique, par exemple, ne reçoive presque jamais, du moins chez les mammifères, qu'un seul calice nerveux terminal.

6° Nous ne préjugeons pas pour le moment de la nature et du mécanisme des actions orientatrice et trophique. Comme divers auteurs l'ont défendu, leur nature pourrait être physique (effets de différence de potentiel électrique, etc.); mais le caractère spécifique des influences et la multiplicité de celles-ci dans un même territoire organique semblent militer en faveur de l'hypothèse des enzymes, ou si l'on préfère, des *hormones*, répandus par les épithéliums dans les champs mésodermiques limitrophes. Par exemple: dans l'hypothèse électrique il

devient difficile à comprendre comment il se fait que, des grands contingents nerveux arrivés au museau d'un mammifère, les uns marchent, sans se tromper, vers les fibres musculaires cutanées, d'autres vers les bulbes pileux, d'autres sur l'épiderme et enfin, quelques-uns sur les appareils tactiles du derme. Un phénomène semblable de spécificité multiple se présente dans la langue, où les fibres de l'hypoglosse s'insèrent dans les muscles, celles du trijumeau dans les papilles communes et celles du facial (ganglion géniculé) et du glosso-pharyngien dans les papilles gustatives.

7° En ce qui concerne l'évolution des nerfs cutanés, nos observations, qui s'harmonisent en principe avec celles de Tello et d'autres auteurs, révèlent quatre phases échelonnées: *a*) phase des petits faisceaux isolés, ou peu anastomosés, terminés par des pinceaux plus ou moins pointus; *b*), phase des plexus tangentiels primaires diffus; *c*), phase des petits faisceaux secondaires ascendants et des fibres errantes exploratrices, et *d*), phase de l'assaut aux formations épidermiques. Nous consignons cette succession comme le cas le plus général; mais il existe des imbrications et des exceptions entre ces stades, et il n'est pas rare d'observer l'émission de fibres exploratrices pendant la phase des plexus primaires. Il ne faut pas oublier que ces fibres précurseuses se reconnaissent déjà dans des embryons précoces au moment où s'initient les racines nerveuses (1).

8° La différence essentielle entre les plexus adultes et les embryonnaires réside en ce que ceux-ci possèdent de larges mailles, à cause de la non apparition ou de l'état rudimentaire des fibres musculaires, des glandes et des formations connectives; tandis que ceux-là se montrant beaucoup plus lâches et réguliers, offrent des mailles très amples remplies de tissus pleinement différenciés. Chez le chien (dans la comparaison des embryons avec les animaux nouveau-nés) la dislocation des faisceaux peut atteindre plus d'un millimètre.

6° Quant à la signification des plexus cutanés primordiaux et secondaires, la pensée de M. Heidenhain (2) nous semble très plausible; il les estime comme une réserve de fibres, en bonne partie superflues, qui, en précédant l'apparition des organes terminaux, attendent la différenciation de ceux-ci pour les pourvoir de terminaisons spécifiques. Il

(1) Ces phases ont déjà été exposées par nous, bien qu'incomplètement, dans notre ouvrage sur la *Régénération et Dégénération du Système nerveux*, tome I, 1913. On trouve d'ailleurs des idées un peu semblables dans les livres de Harrison, Held, Tello et Heidenhain.

(2) HEIDENHAIN: «Plasma und Zelle». Bd, II, 1911.

est clair que beaucoup de branches axoniques sont destinées à se réabsorber (non les axones) et que tous les faisceaux du plexus doivent subir, tant par le charriage du terrain qui croît incessamment, que par l'apparition successive de sources neurotropiques, des remaniages et de transformations des plus radicales.

10. Abstraction faite de l'utilité physiologique, la formation précoce des plexus nous paraît dépendre de trois conditions positives et d'une négative. Les premières sont: *a*) la croissance incessante des axones et de leurs branches, en vertu de laquelle ils envahissent des espaces mésodermiques croissants; *b*) l'attraction ou neurotropisme réciproque des fibres, qui les induit à se rechercher et à se réunir en petits faisceaux, et *c*) la différenciation précoce autour de ceux-ci d'un lit membraneux, au travers duquel les rejetons nouvellement arrivés circulent sans rencontrer d'obstacles, cheminant dans diverses directions, et assez souvent, en reculant des faisceaux secondaires aux primaires. Quant à la condition négative, elle consiste en ce que pendant la création des plexus les influences neurotropiques font défaut ou sont trop faibles, par suite de l'énorme retard évolutif des organes terminaux (formations épithéliales spécifiques). Ce que Harrison désigne sous le terme de *réactions spécifiques entre des nerfs* (1) et *appareils terminaux* (équivalent au neurotropisme) et Heidenhain *syngénèse* (développement simultané et coordonné d'organes et d'arborisations nerveuses, sont des processus réels, mais extrêmement tardifs. En réalité, il y a une très longue période pendant laquelle les fibres nerveuses jeunes croissent et se ramifient sans que les appareils terminaux auxquels elles sont destinées ne soient même par ébauchées.

11. La précocité *des plexus* nerveux périphériques s'expliquerait facilement — dans l'ordre téléologique — en supposant que seul le *tissu connectif embryonnaire offre des commodités mécaniques et des actions neurotropiques efficaces à la marche des fibres précoces*. Il pourrait être comparé sous cet aspect au tissu de la cicatrice précoce

(1) Comme beaucoup de fibres superflues habitent dans les plexus et que beaucoup de trajets sont excessifs et même rétrogrades, on ne saurait attribuer à de telles formations aucun avantage économique. On ne peut non plus accepter comme formule générale l'ingénieuse idée exposée par Tello de ce que les plexus répondent à l'arrivée à un organe (par exemple, à un muscle), de fibres provenant de nerfs différents. En réalité, la disposition plexiforme s'observe déjà avec précocité dans des systèmes fonctionnellement homogènes de conducteurs intra-cérébraux et intra-médullaires, et, ainsi que nous venons de le voir, c'est là une disposition courante dans des fibres d'une origine si unifiée et d'une fonction si similaire que celles qui proviennent du ganglion cochléaire ou vestibulaire du nerf auditif.

des nerfs coupés. Naturellement, la trame connective jeune (fœtus à terme et animaux nouveau-nés) manquerait de ces influences neurotropiques, outre que l'énormité des distances constituerait un obstacle invincible à l'arrivée tardive des fibres sensibles, sensoriales et motrices (1).

(1) Nous tenons à répéter une fois de plus que notre conception neurotropicque n'est qu'une hypothèse de travail, et qu'elle pourrait très bien être substituée par d'autres hypothèses de valeur équivalente. Dans l'état actuel de la science, et considérant l'énorme difficulté du sujet, il serait puéril d'estimer comme ferme et définitive toute construction théorique concernant la neurogenèse. (*Note de l'édition actuelle*).

XVII

QUELQUES OBSERVATIONS CONTRAIRES A L'HYPOTHÈSE «SYNCYTIALE» DE LA RÉGÉNÉRATION DES NERFS ET NEUROGENÈSE NORMALE ⁽¹⁾

PAR

S. RAMÓN Y CAJAL

Depuis les recherches entreprises au cours des quinze dernières années, à l'aide de méthodes délicatement sélectives du protoplasme nerveux, par Purpura, Lugaro, Krassin, nous-même, Perroncito, Marinisco et Minea, Dustin, Tello, Poscharisky, O. et H. Rossi, Deineka, Ruiz Arcaute et Ortin, Boeke, etc., on peut affirmer que le problème de l'origine, de la croissance et de la multiplication des rejetons nerveux qui pénètrent dans le bout périphérique des nerfs coupés ou arrachés, se trouve définitivement résolu. Cependant, malgré l'activité déployée pour éclaircir pleinement toutes les phases du processus de régénération, il reste encore assez de points sujets à controverse. Nous comptons parmi eux: l'origine des gâines protectrices des faisceaux nerveux néoformés qui croisent la cicatrice; le mécanisme de la production de nouvelles cellules de Schwann; celui de la membrane péricyrtulaire de Retzius et de la gâine de myéline, etc.

Enfin, il est certains points que nous croyons définitivement résolus, tels que: la nudité initiale des rejetons émergeant du bout central, et l'action orientatrice produite par la libération de catalysateurs qui excitent la croissance des nerfs (substances neurotropiques) nés du bout périphérique; points qui ont été révisés et discutés dans ces dernières années par des auteurs du prestige de Boeke, Nageotte et Marinisco, Scaffidi, Viale, etc.

Il n'est pas dans notre intention d'aborder ici tout le problème complexe de la régénération des nerfs, sur lequel nous avons déjà

(1) Publié dans le tome XVIII, 1920, sous le titre: *Algunas observaciones contrarias a la hipótesis «syncytial» de la regeneración nerviosa y neurogénesis normal.*

publié de nombreux travaux. En outre, les matières sujettes à controverse seront discutées dans la 2^e édition de notre ouvrage *Regeneración y degeneración del sistema nervioso* (1), fruit de six années de recherches opiniâtres, ouvrage qui, pour avoir été publié en langue espagnole (2) et en partie durant la triste période de la guerre mondiale, n'a mérité que peu ou point d'attention de la part des neurologistes, absorbés naturellement par de profondes et anxieuses préoccupations.

Pour le moment nous nous proposons seulement de traiter d'une manière succincte et à la lumière de nos observations, d'un aspect du grand problème de la régénération et de la neurogenèse; d'examiner si, comme le soutiennent sérieusement Nageotte et Marinesco, les fibres récemment formées sont incapables de cheminer isolément au travers de la cicatrice et qu'elles aient besoin, pour leur orientation, d'une voie préétablie de conduits névrogliaux (*cellules de Schwann* proliférées ou *aprotrophiques* de Marinesco), ou s'il est encore licite d'admettre, abstraction faite du dictamen de ces savants, que les rejets cheminent et s'orientent, du moins pendant leur phase initiale, avec une indépendance absolue de tout revêtement ectodermique.

Nous traiterons donc, presque exclusivement, du concept *syncytial* exposé par Nageotte et Marinesco. L'autorité exceptionnelle dont jouissent ces savants; les brillantes découvertes neurologiques par lesquelles ils s'honorent et que nous sommes les premiers à proclamer et admirer, prêtent une singulière transcendance à leurs opinions, ce qui justifie notre préférence.

Heureusement, nos divergences ne versent que sur l'interprétation de quelques faits secondaires; elles ne sont non plus absolument inconciliables, à condition que la théorie du syncytium subisse une légère modification. Nous nous plaisons donc à reconnaître que, sur les problèmes fondamentaux du processus régénératif et neurogénique, notre accord est parfait ou presque parfait.

Mais avant d'opposer à la théorie du *syncytium* névroglial quelques données précises et non équivoques recueillies tant dans de récentes que dans d'anciennes études, fixons davantage la manière de voir des nouveaux mainteneurs du concept *syncytial*.

(1) CAJAL: «Estudios sobre la Degeneración y Regeneración del sistema nervioso». Deux volumes (avec 317 gravures); années 1913 et 1914.

(2) Il en a été publié l'an dernier une édition anglaise sous les auspices de l'Université d'Oxford. Voir: *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Traduction de Raoul May; 2 Volumes, 1928.

Je crois que Boeke (1) fut l'un des premiers savants qui, en s'inspirant dans l'hypothèse des *Leitzellen* et des *plasmodesmas* de Held, chercha à lui donner une base objective dans le terrain de la régénération. Mais Boeke, qui est un excellent observateur, ne la formule qu'en passant et sans détails dans l'un de ses intéressants Mémoires concernant l'union expérimentale entre le nerf lingual (bout périphérique) et l'hypoglosse (bout central). Ce qui nous intéresse pour le moment, c'est son affirmation que les rejetons nerveux, tant ceux qui sont endigués que ceux libres et égarés en pleine cicatrice, cheminent toujours au travers de l'épaisseur d'un *syncytium*.

C'est Nageotte qui a défendu avec le plus de zèle, d'insistance et de conviction la théorie du *syncytio*, et qui a consacré au processus de la régénération des nerfs et aux problèmes subséquents plusieurs communications (2) intéressantes.

Toutes ces communications contiennent une multitude de faits nouveaux et des points de vue aussi ingénieux que suggérants dont nous ferons ailleurs l'exposition et la critique. Pour le moment il nous convient seulement de consigner les observations relatives au thème limité de cet article, les condensant dans quelques propositions:

1° Lorsqu'on coupe un nerf, les deux bouts se séparent, comme il est bien connu. Dans le bout supérieur il se forme un *neurome*, c'est-à-dire, une trame nerveuse incluse dans un système de trabécules ou tractus névroglieques; dans l'inférieur il se produit un *gliome*, c'est-à-dire une autre trame de tractus de névroglie qui avancent jusqu'à se fondre avec ceux du bout supérieur. Plus loin ces tractus ou cordons sont neurotisés par les rejetons nerveux, lesquels ne cheminent jamais en liberté, sinon encaissés dans ces formations tubulaires. Ces tubes névrogli-

(1) BOEKE: Ueber die Regenerationserscheinungen bei der Nervenheilung von motorischen mit sensiblen Nervenfasern. — *Anat. Anzeiger*, 1913, p. 366.

(2) NAGEOTTE: Le processus de la cicatrisation des nerfs. Généralités et faits particuliers. — *Revue neurologique*. N° 19, 1915.

— Sur la greffe des tissus morts, etc. — *Comp. Ren. des séances de la Soc. de Biol.* Tome LXXIX, pages 883, 940, 1.031 etc 1.121.

— Etude expérimentale de la cicatrisation des nerfs. — *Lyon Chirurgical*, Mars-Avril, 1918.

— Substance collagène et névroglie dans la cicatrisation des nerfs. — *Comp. R. des séances de la Soc. de Biol.* Tome LXXIX, p. 322.

— Rapport des neurites avec les tissus dans la cornée. — *Comp. R. des séan. de l'Acad. des Sciences*. Tome CLXXII, 1921.

Voir aussi: NAGEOTTE et GUYON: Aptitudes néoplasiques de la névroglie périphérique greffée et non réinnervée, etc. — *Soc. de Biol.* Tome LXXIV, 1916.

ques sont d'origine ectodermique et résultent de la prolifération des corpuscules de Schwann des deux bouts.

2° Quand, au lieu de couper le nerf sciatique d'un mammifère on l'arrache afin d'empêcher la neurotisation du bout périphérique, celui-ci développe dans le terme de quelques jours un nerf purement névroglie qui avance incessamment vers le bout central et dont les cellules creuses manquent de neurites. Au bout de quinze jours, le moignon périphérique glial, exempt d'axones et formé par des cellules tubuleuses et anastomosées, atteint déjà une longueur de 5 millimètres.

3° Il se déduit de ce qui vient d'être exposé que la progression libre des axones est pure apparence, de même dans la cicatrice que dans le bout périphérique. La formule neurogénétique, adoptée par Nageotte, est catégorique: «La neuroglie construit le nerf et les neurites s'y logent».

4° Dans les dessins et les descriptions de Nageotte, les *tractus* neuroglie colorés par l'hématoxyline ferrugineuse se montrent robustes, tubulaires et disposés en mailles longitudinales. Ils correspondent indubitablement à ceux présentés, quoique d'une manière plus pâle, par les méthodes ordinaires ou par les méthodes neurofibrillaires à partir du septième et du huitième jour de la section et successivement. Chaque cordon ou tractus névroglie peut renfermer, chacun dans son étui intraprotoplasmique, quatre, cinq neurites jeunes ou davantage, à l'instar de ce qui se passe dans les paquets de fibres sympathiques dont chacun desquels se trouve inclus, de l'avis de Nageotte, dans une gangue de protoplasme commun. Dans le fond, le processus de croissance des paquets nerveux au travers de la cicatrice représente donc une symbiose entre les neurites et le protoplasme *syncytial* névroglie.

5° Les nouvelles fibres émergentes du bout central n'entrent jamais en contact avec des éléments mésodermiques, c'est-à-dire, avec des fibroblastes proprement dits, sinon qu'il s'interposera toujours un étui neuroglie, prématurément et préalablement différencié. Cette espèce *d'horreur au mésoderme* se reconnaît aussi dans l'architecture des nerfs adultes et dans toute fibre nerveuse isolée acheminée vers sa terminaison (1). Ce savant français opine que les neurites ne se présentent dénudées que lorsqu'elles pénètrent dans les épithéliums ectodermiques (par exemple, dans l'intérieur de la cornée).

6° On peut établir comme corolaire de la doctrine précédente,

(1) NAGEOTTE: «Rapport des neurites avec les tissus dans la cornée.» *Comp., Rend., des Séances de l'Acad. des Sciences.* Tome CLXXII, N° 1, 1921.

que dans l'innervation du bout périphérique des nerfs interrompus, toute influence neurotrophique ou chimiotactique est superflue. Étant donné que le *nerf neuroglie* précède nécessairement le neuritique, et qu'aucun rejeton ne peut s'échapper de la prison des cordons précoces ou du *syncytium* produit par l'émigration des cellules de Schwann, la neurotisation du bout périphérique vient à être un phénomène automatique. Pour pénétrer dans ce bout, les neurites n'ont besoin que d'être douées d'une grande capacité de croissance; elles s'y glisseraient à la façon du train sur les rails, ou mieux, comme l'eau dans une tuyauterie.

7° Pour la même raison il est oiseux d'invoquer l'action du *stéréotropisme* signalé, quoique sous des noms différents, par Harrison, nous-même, Dustin, Marinesco, Tello, etc. Tout au plus on pourrait admettre un stéréotropisme intraneuroglie ou intratubulaire.

8° Pour l'ontogénie, Nageotte invoque les mêmes principes: «La régénération — affirme-t-il — répète essentiellement l'embryogenèse». Ce n'est que dans un travail récent, cité plus loin, qu'il en parle davantage: Cette loi est générale. . . excepté, peut-être, pour le cas de l'émergence des racines antérieures durant une très courte période du développement embryonnaire».

Dans ses études sur la régénération, Nageotte s'est servi, de préférence, des coupes transversales des nerfs en voie de cicatrisation, après fixation préalable dans le liquide de Laguère, colorant ensuite à l'hématoxyline ferrugineuse et par d'autres méthodes de coloration, sans exclusion absolue des formules d'imprégnation argentique (il fixe de préférence à l'hydrate de chloral les pièces destinées au nitrate d'argent).

Les travaux de Marinesco (1) confirment dans leurs lignes générales les résultats de Nageotte, dont il accepte la formule ci-devant mentionnée: «La neuroglie construit le nerf et les neurites s'y logent».

À la suite de quelques éloges de notre ouvrage sur la régénération — éloges dont nous le remercions sincèrement — il affirme qu'il s'y trouve quelques lacunes ou points faibles, parmi lesquels il mentionne «que nous n'ayons pas observé les gaines de Schwann (ou neuroglies embryonnaires) qui entourent les jeunes neurites pénétrant dans la cicatrice». (Nous en parlerons plus loin).

D'après l'illustre neurologue de Bucarest, toute fibre néoformée

(1) MARINESCO: «Nouvelles contributions à l'étude de la régénération nerveuse et du neurotrophisme.» *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, série B, vol. 209, 1919.

Voir aussi: *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1913.

se trouve enveloppée dans certains corpuscules anastomosés, nés de la prolifération des cellules de Schwann, et qui précèdent l'apparition des rejetons nerveux. Ces éléments (la *neuroglie* de Nageotte) ne seraient autre chose que les cellules *apotrophiques* décrites par Marinesco, depuis de longues années. Les voies interstitielles, qui, d'après Dustin (1), existeraient dans la cicatrice pour orienter les fibres (que l'on se rappelle la théorie de *l'odogenèse* de Dustin) doivent être substituées par des espaces intraprotoplasmiques des cellules de Schwann ou apotrophiques nées du bout central. De sorte que — comme nous le disions plus haut — le neurotropisme résulte superflu. Marinesco ne nie pas, cependant, d'une façon absolue l'existence de sources neurotropiques; mais il affirme que, dans la plupart des cas, c'est le *syncytium* de Schwann qui intervient essentiellement pour orienter les fibres néoformées et en favoriser les échanges nutritifs. Ce n'est que dans les terminaisons nerveuses (plaques motrices, appareils sensitifs, etc.) que le neurotropisme pourrait jouer quelque rôle. On voit que les avant roumain s'incline en cela vers les opinions de Harrison, Heidenhain et autres.

Quoique partisan, en principe, de la théorie de Nageotte, Marinesco ne la formule pas dans des termes aussi absolus, ni ne la généralise à la neurogenèse normale. «L'ontogénie — dit-il — n'est pas la même chose que la régénération nerveuse.» Et il appuie ses réserves très prudentes sur les faits découverts par Tello dans la régénération de la rétine et du cerveau, dans lesquels les rejetons cheminent évidemment en liberté; et il les appuie surtout sur les expériences de culture artificielle de nerfs (Harrison et ses disciples). Marinesco lui-même rappelle, en corroborant cette disparité entre la neurogenèse et la régénération, que, dans ses expériences de culture de ganglions, les nouvelles fibres cheminent en liberté dans le plasma, en s'adhérant souvent aux filaments de fibrine ou à des cellules d'une origine incertaine. Il aurait pu aussi avoir cité, à l'appui de ses réserves, les intéressants essais de culture de Levi réalisés avec des embryons de poulet (2). Le savant italien a vu croître librement les neurites dans le plasma, en vertu d'un mouvement amiboïde (déjà soupçonné depuis de longues années par Lenhossék et nous-même), se réunir les unes aux autres avec des apparences anastomotiques, et enfin, émettre des collatérales qui progressent aussi sans l'aide de corpuscules tuteurs.

(1) DUSTIN: Rôle des tropismes et de l'odogenèse dans la régénération du système nerveux. » *Arch. de Biol.*, 1910.

(2) G. LEVI: «Connessioni et struttura degli elementi nervosi sviluppati fuori dell'organismo». *Real Accad. dei Lincei*, série 5, vol. XII, 1917.

Marinesco aborde ensuite une série très intéressante de questions qui constituent ce que son travail a de plus original et de plus suggestif: 1° Au sujet de la différence possible de potentiel électrique entre le bout central et le bout périphérique, comme condition déterminante de la progression et de l'orientation des rejetons (que l'on se rappelle à ce propos les expériences de Scaffidi et de Viale, citées par Marinesco, sur cet argument, ainsi que les suggestions de l'École d'Ariëns Kappers pour éclaircir les dislocations subies par les foyers bulbaires au cours de la philogénie). 2° Touchant la constitution intime des neurofibrilles et de leurs métamorphoses pendant le processus de la régénération. 3° Et enfin, sur le rôle joué par les *oxydases* contenues dans le protoplasme nerveux et l'influence trophique possible des catalyseurs (1) élaborés par le *syncytium* de Schwann ou les tractus neurologiques de Nageotte. Questions toutes entrêmemment captivantes dont nous réservons l'étude pour un autre lieu.

Et comme nous désirons être brefs, dans le but d'éviter la répétition de données et d'arguments déjà énoncés dans des travaux antérieurs, nous allons examiner, sans plus de préambules, les principales assertions des savants ci-devant mentionnés.

1. *Identification des cellules de Schwann proliférées avec les cellules neurogliales.* — Nous nous trouvons peut-être en présence d'une question de mots; mais bien qu'un proverbe français dise que «le nom ne fait rien à la chose», il y a des occasions où la généralisation excessive d'un mot peut entraîner des confusions et des équivoques qu'il convient d'éviter.

Il est évident que Nageotte identifie, ou du moins homologue la *cellule de Schwann* des nerfs normaux avec la *neuroglie ectodermique* des centres nerveux, et qu'il taxe aussi de nature gliale, et par conséquent d'origine ectodermique, l'enveloppe des cordons ou paquets nerveux surgis dans la cicatrice (D'un meilleur accord, Marinesco désigne ces éléments enveloppants sous le nom de *corpuscules apotrophiques*).

Les différences morphologiques et structurales qui séparent les cellules gliales des centres nerveux des corpuscules légitimes de

(1) Nous avons également soutenu, à titre d'hypothèse de tâtonnement, la supposition de ce qu'en diverses occasions nous avons désigné sous le nom de *substances neurotropiques*, ne soient peut-être que des catalyseurs dont la mission consisterait à accélérer l'assimilation et la croissance des rejetons ayant pénétré dans leur rayon de diffusion.

Voir notre ouvrage «Estudios sobre la regeneración y degeneración», etc., tome I, p. 403, 1913.

Schwann, sont si grandes et si notoires, que ce serait fatigant pour le lecteur de les voir répétées ici en détail. Je me bornerai uniquement à rappeler qu'aucune des méthodes spécifiques imaginées pour colorer la neuroglie des centres (celles de Weigert, d'Anglade, d'Alzheimer, d'Achucarro, la nôtre à l'or avec sublimé, celle au carbonate d'argent ammoniacal de Rio-Hortega, les modifications du procédé de Bielschowsky, etc.) ne colorent ni peu ni beaucoup les éléments de Schwann ni le *syncytium* périfasciculaire de la cicatrice des nerfs coupés. Que l'on me permette aussi de faire remarquer que la glie des centres, pourvue d'un soma très pauvre en protoplasme, renferme un appareil de Golgi rudimentaire (visible seulement chez les animaux jeunes); tandis que la cellule de Schwann, ainsi que nous l'avons découvert il y a quelques années, loge autour du noyau un appareil réticulaire d'une grande extension et richesse. En raison de la brièveté, nous faisons abstraction de beaucoup d'autres différences, toutes fondamentales.

Si l'expression de *cellule de Schwann* semble impropre, même pour les tubes adultes — ainsi qu'elle l'est en effet au point de vue historique — et que celle de neuroglie ne semble appropriée ni pour la phase adulte ni pour les composants du *syncytium* de la cicatrice, pourquoi n'adoptons-nous donc par le mot *lemnoblaste* proposé il y a des années par Lenhossék, ou tout autre désignation quelconque qui, sans préjuger de fonctions encore problématiques, évoque simplement la singulière morphologie en étui périneuritique? Parmi d'autres termes que l'on pourrait aussi admettre, je proposerais celui de symphonocyte et mieux encore celui de *choléocyte* (de *χολης*, fourreau, étui).

2. Pendant les premières phases de l'évolution, tout rejeton isolé né du bout central d'un nerf coupé ou arraché chemine librement, soit au travers des exsudats, soit entre des cellules connectives, soit aussi sur des fibroblastes embryonnaires, en vertu du phénomène bien connu de stéréotropisme. Cette assertion apparaît pleinement et clairement confirmée pendant les phénomènes précoces de la régénération (phénomènes étudiés par Perroncito, nous-même et Marinesco) produits avant que les *tractus syncytiaux* auxquels Nageotte fait allusion ne se soient encore différenciés. Et c'est là ce que nous répondons à l'aimable objection que nous fait le neurologiste de Bucarest « de n'avoir pas surpris les cellules apotrophiques qui prématurément précèdent et accompagnent toute neurite pénétrant dans la cicatrice ». Et comment aurions-nous pu le surprendre, si la présence n'en est démontrable que du second au cinquième jour de la section par aucune méthode, ni même

par celle employée avec prédilection par Nageotte, qui ne dessine clairement que les *tractus surgis* tardivement du bout central?

Nous reproduisons dans la fig. 1 un nerf dont le neurilème a été écrasé par la pression des pinces. Les pièces ont été fixées en pyridine

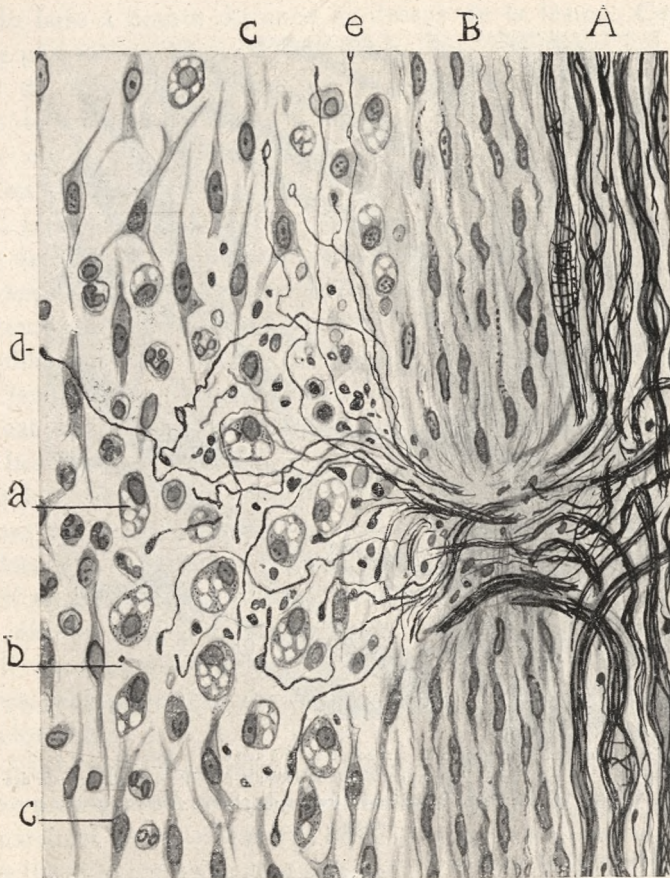


Fig. 1. — Portion périphérique d'un nerf serré entre les pinces. Chat jeune sacrifié deux jours après l'opération: A, axones tangentiels du nerf en phase productive; B, exsudat périnerveux au travers duquel circulent de nombreux rejetons axoniques; a, cellule granuleuse; b, neurite vue de pointe; c, fibroblaste (figure demi-schématique).

deux jours après l'opération. L'exsudat suscité par l'inflammation périnerveuse persiste encore. On y voit se détacher beaucoup de leucocytes, des cellules granuleuses (a) et l'un ou l'autre fibroblaste embryonnaire (C). Il n'y existe pas le moindre vestige de *syncytium*. Au travers d'une brèche ou fissure du neurilème se précipitent hors du

nerf une multitude de fibres exploratrices et l'un ou l'autre paquet de neurites nées des axones excités du bout central ou de la portion proximale du nerf. Que l'on remarque comment toutes les neurites précoces, sans exception, cheminent librement au travers de l'ex-

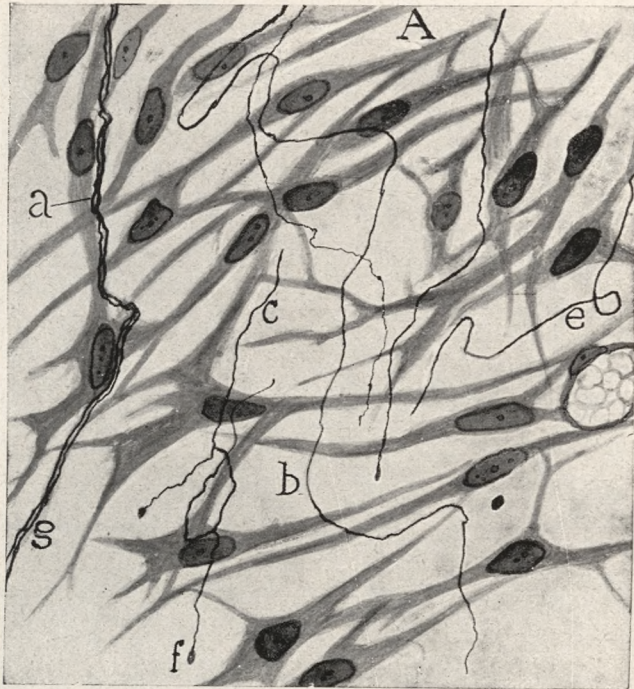


Fig. 2. — Cicatrice proche du bout central d'un nerf coupé et lié à une courte distance de la section. L'animal a été sacrifié quatre jours et demi après l'opération: A, fibroblastes; a, neurites qui marchent sur des fibroblastes; b, c, e, autres neurites qui cheminent dénudées au travers du plasma; f, fibre terminée par une petite massue.

sudat inflammatoire, quelques-unes d'entre elles se terminant par de petites massues (d). On aperçoit aussi dans cette figure que beaucoup de boutons de croissance se sont détachés en croisant le neurilème et hors de celui-ci, en reproduisant le phénomène d'*autotomie nerveuse* dont nous avons parlé dans des publications antérieures. Etant donné qu'après deux jours les cellules de Schwann ne se sont point multipliées et que par conséquent ces étuis neuroglifiques géants figurés par Nageotte ne se sont point formés, nous estimons comme indiscutable que les rejetons cheminent librement dans les environs du

nerf lésé. En mettant au point avec l'objectif 1,30, 2 millimètres de Zeiss une fibre vue de pointe (*b*) il est impossible d'apercevoir autour d'elle aucune trace de protoplasme syncytial.

La figure 2 est de même hautement suggestive. Il s'agit d'un lapin dont le nerf sciatique a été complètement coupé, après ligature lâche préalable faite à courte distance au-dessus de la lésion. Cette ligature n'a pas été un obstacle à la production de rejetons circulant au travers de la cicatrice; elle n'a fait que retarder un peu le processus de la projection des premières fibres exploratrices. L'animal a été sacrifié quatre jours et demi après l'opération, c'est-à-dire, avant l'apparition des grands étuis orientateurs de Nageotte. Un reste d'exsudat inflammatoire séparant les fibroblastes jeunes (*A*) — lesquels apparaissent, il est vrai, colorés par l'argent en un ton brun intense — rend singulièrement facile la persécution des rejetons cheminant par le mésoderme (*b, c, e*). En explorant la préparation à l'aide de l'objectif apochromatique 1,30, 2 millimètres et du 1,40, 2 millimètres de Zeiss, il n'est possible de reconnaître aucun étui protoplasmique chez les axones explorateurs, et cela de même si l'examen se fait sans diaphragme qu'avec l'un des plus grands. En général, les fibres marchent normalement à la direction des fibroblastes, en sautant souvent de travers les longs espaces protoplasmiques (*b*). Cependant, on reconnaît de temps en temps quelques phénomènes de stéréotropisme (fig 2, *a g*). Il n'y manque non plus l'un ou l'autre acte d'autoneurotomie.

Il est des régions, comme celle dessinée dans la figure 3, dans lesquelles le stéréotropisme est beaucoup plus fréquent, quelques neurites venant à cheminer le long des deux côtés d'un fibroblaste ou de paires de fibroblastes (*a, c*). En *f, b* on voyait une fibre qui, après avoir flanqué un corpuscule connectif, revenait en arrière pour en accompagner un autre, marchant en sens rétrograde. Elle offre sur son trajet

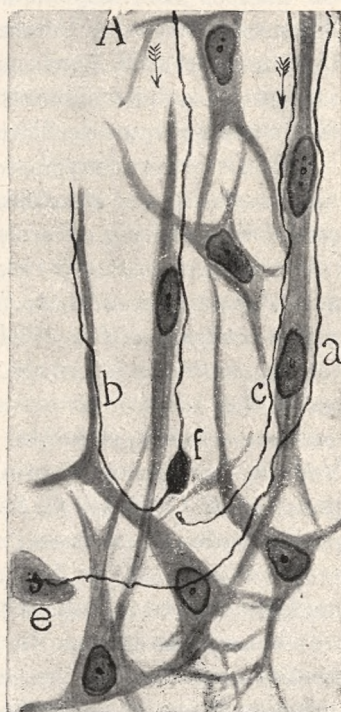


Fig. 3. — Une région de la cicatrice dans laquelle le stéréotropisme était évident: *A*, direction du bout central; *a, b, c*, neurites appuyées sur des fibroblastes; *e*, massue de détention; *f*, épaissement de trajet.

un épaississement de détention. Enfin, en *e*, on aperçoit une neurite pourvue d'une boule dégénérative (1).

En réalité, il apparaît dans les deux préparations précédentes, un *syncytium* cicatriciel plus ou moins complet; mais — répétons-le — ce *syncytio* est exclusivement constitué par des fibroblastes ordinaires. Il est impossible de surprendre la continuité de telles cellules fusiformes ou étoilées avec les éléments de Schwann des deux côtés nerveux. Nous estimons donc infiniment probable que tous ces corpuscules, à l'intérieur desquels il manque jusqu'au moindre indice de creux, représentent des cellules connectives proliférées et non la progenesis d'éléments neurogliaux de Schwann émigrés.

3. *Les étuis neurogliaux de Nageotte sont des formations tardives, n'apparaissant que du sixième au huitième jour de la section des nerfs, quand la cicatrice a été envahie non seulement par des fibres exploratrices, mais aussi par de robustes fascicules de neurites, produit, comme nous l'avons démontré, de l'effilement (2) des branches nerveuses nées d'un axone coupé. Les étuis ne précèdent donc pas les paquets, mais sont au contraire la conséquence de la création de ceux-ci.* Toutes nos recherches sur la régénération confirment cette opinion, défendue déjà, comme on le sait, avec plus ou moins de luxe de preuves, par Ranvier, Vanlair, Perroncito, Dustin, Marinesco (dans ses premières explorations), H. et O. Rossi, G. Sala, Tello et nous-même. Mes nouvelles expérimentations enseignent, en outre, que lorsque les faisceaux envahissent avec précocité la cicatrice (du deuxième au quatrième jour), ceux-ci manquent encore d'étui protecteur. Au septième ou huitième jour — comme nous l'avons dit plus haut — les étuis apparaissent et sont révélés aussi bien par les méthodes employées par Nageotte, qu'avec certaines formules au nitrate d'argent réduit.

Et à propos de la différenciation des gânes ou *tractus neurogliaux* et de l'origine probable de leurs cellules, qu'il nous soit permis de rappeler ici que notre opinion, bien qu'exposée sans les intéressantes données objectives avec lesquelles vient à illustrer la sienne l'historien du Collège de France, ne s'en écarte pas beaucoup. Nous citons ci-dessous ce que nous avons écrit à l'occasion de l'implantation de ce problème — le plus obscur à notre avis du processus de la régénération — dans notre ouvrage tant de fois cité déjà sur la *Régénération et*

(1) Dans notre travail récent publié sous le titre: «Démonstration photographique de quelques phénomènes de la dégénération des nerfs», *Trav. du Lab. de Rech. biol.*, tome XXIV, 1926; on peut voir l'indépendance complète des rejetons nerveux jusqu'aux cinq jours de la section des nerfs.

(2) *Estudios sobre degeneración y regeneración de los nervios.* — Tome I, p. 183.

Dégénération, Tome I, p. 225. Après avoir exposé l'hypothèse d'après laquelle les étuis en question émaneraient du mésoderme, nous disions à l'appui de l'hypothèse ectodermique des *tractus neurogliales* de Nageotte:

«Confessons, néanmoins, que la théorie unitaire (la neuroglie) a sur l'autre le prestige de la simplicité. Toutes deux expliquent bien les faits; mais à défaut de preuves objectives catégoriques, l'esprit se laisse toujours entraîner par la pente de l'unité. Voyons donc comment il est possible d'imaginer dans cette hypothèse la production des gaines périaxoniques. En un principe, la cellule de Schwann du tube progéniteur (bout central) donna naissance à un grand nombre de corpuscules-fils; quelques-uns de ceux-ci furent consacrés à préparer la réabsorption de la myéline, mourant peut-être en remplissant leur mission, d'autres se limitèrent à augmenter le nombre de ceux qui formaient déjà intérieurement la membrane de Schwann du vieux tube, assumant la mission de tapisser la gaine limitante du faisceau, et, par émigration, l'étui des paquets circulant au travers de la cicatrice; d'autres, enfin, encore moins abondants, s'accollèrent aux rejetons nerveux, se multiplièrent rapidement et, en émigrant avec eux au travers des formations mésodermiques, se convertirent en cellules de Schwann des axones de la cicatrice. Il y aurait donc deux émigrations: l'une *externe*, périfasciculaire, afin d'engendrer les gaines des paquets de la cicatrice; et l'autre, *interne* ou intrafasciculaire, destinée à modeler des étuis autour de chaque conducteur».

Malgré tout, et aussi malgré les contributions importantes de Nageotte Marinesco, j'avoue que mes doutes sur l'origine de ces cellules ne se sont pas entièrement dissipés. J'ai chaque fois moins de croyance dans la spécificité histogénétique absolue des feuilletts blastodermiques, surtout après que j'ai vu dans mes propres préparations et singulièrement dans celles de Tello (1), se différencier en plein mésoderme, et au niveau de l'endothélium pleuro-péritonéen de l'embryon de poulet du troisième jour, un nombre considérable de cellules nerveuses viscérales, c'est-à-dire, de corpuscules entre lesquels il se produira avec le temps, comme le montra Dogiel, un type doué de dendrites et de neurite légitime. Je ne serais donc point surpris que quelque auteur vînt à démontrer que la cellule de Schwann et ses alliées (le *syncytium* cicatriciel de Nageotte ou les corpuscules apotrophiques) ne fussent après tout que de simples dépendances mésodermiques qui seraient arrivées

(1) Travail en voie d'exécution par Tello dans mon laboratoire. On y réfute la vieille hypothèse de l'origine ectodermique du grand sympathique viscéral.

à un degré extrême de différenciation, à cause de la symbiose avec les neurites. Quoi qu'il en soit, il émane du mésoderme des corpuscules aussi spécifiques et divergents, au point de vue de la structure et de la fonction, que les fibres musculaires, les fibroblastes, les hématies, les ovules et les zoospermes, etc.

4. *Une fois les faisceaux initiés, et par conséquent les étuis formés, le contingent neuritique croît par la pénétration dans ces derniers de nouvelles fibres nées du bout central.* — Ces neurites tardives s'incorporeraient au faisceau préexistant, soit en poussant du même axone d'origine et venir encaissées par la même gaine, soit par ramification des neurites intrafasciculaires préexistantes, soit enfin, par une sorte d'attraction exercée par tout axone sur les axones errants non très éloignés, en vertu du phénomène que nous avons qualifié de *neurotropisme réciproque* et qui n'est peut-être qu'une modalité du stéréotropisme.

Mais même à ces époques tardives où l'immense majorité des fibres, encaissées ou non, se disposent en faisceaux protégés par une membrane, il se trouve des axones errants dénudés, en voie de turgescence ou d'irritation *divisoire*, dont nous avons dessiné plusieurs cas dans notre premier travail sur la régénération des nerfs. Pour ne pas insister davantage sur ce point, qu'il nous suffise de reproduire ici une figure publiée déjà en 1905, dans laquelle on constate que seuls les paquets de neurites possèdent une gaine enveloppante, mais non les ramilles récemment formées (fig. 4). (« Mécanisme de la régénération des nerfs. » *Trabajos del Lab. de Invest. biol.*, Tome IV.)

5. *Les fibres exploratrices initiales cheminent aussi isolées en plein mésoderme dans les embryons. Ce n'est que plus tard, quand, en vertu du stéréotropisme réciproque, il s'y ajoute d'autres neurites, que la gaine enveloppante, bien décrite par Lenhossék, Held et d'autres, vient à se différencier.* — Comme preuve de cette affirmation nous pourrions citer presque toutes nos observations neurogiques faites sur l'embryon de poulet depuis le deuxième jusqu'au quatrième jour de l'incubation. Le lecteur qui aurait intérêt à approfondir ce point doit consulter les figures et les descriptions publiées dans notre travail de réfutation de la théorie de Hensen-Held (1), les admirables recherches neurogénétiques de Tello (2) sur la différenciation des terminaisons nerveuses sensibles

(1) CAJAL: Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes. etc. — *Anat. Anzeiger*, Tome XXXII, 1908.

Voir aussi: Génesis de las fibras nerviosas del embrión, etc. — *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, Tome IV, 1905-1906.

(2) TELLO: Génesis de las terminaciones nerviosas motrices y sensitivas, etc. — *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, Tome XV, 1917.

dans les muscles, les tendons et les organes de Paccini dans leurs commencements, et enfin, nos observations récentes relativement à la genèse des ramifications nerveuses intraépithéliales, sensibles et sensoriales (1).

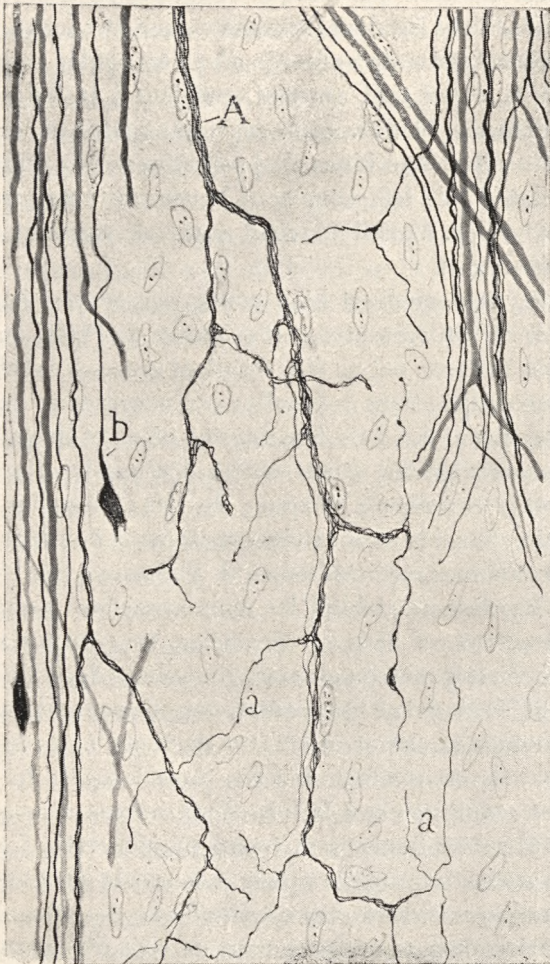


Fig. 4. — Cicatrice située entre les deux bouts du sciatique du lapin, dix jours après avoir été coupé et avoir replié le segment central. Remarquer comment les faisceaux (A) possèdent des corpuscules enveloppants tandis que les filaments subtiles terminaux (a) des ramifications perdues dans la cicatrice, n'en possèdent point.

Il serait également utile de lire les mémoires, déjà anciens, de His, Kölliker, Lugaro, Graham Kerr, Lenhossék, etc.

CAJAL: Acción neurotrópica de los epitelios (Detalles sobre el mecanismo general de las ramificaciones nerviosas intraepiteliales sensitivas y sensoriales). — *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, Tome XVII, 1919.

L'examen scrupuleux des préparations utilisées par les investigations mentionnées ci-devant, révèle que toute fibre à la recherche d'un territoire terminal chemine absolument dénudée entre les interstices mésodermiques. Ce n'est que lorsque l'exploration s'effectue dans des phases un peu tardives du développement, que la neurite, tout en cheminant solitaire, se présente entourée d'un étui nucléé protecteur d'origine énigmatique, et, en tout cas très antérieur à la différenciation de la cellule de Schwann et de la gaine myélique (*gaine vitrée* de Vanlair).

Afin d'éviter des répétitions d'observations déjà consignées dans des travaux relatifs à ce fait, nous nous bornerons à exposer deux nouvelles démonstrations. Mais il convient avant, de rappeler quelques remarques techniques.

En général, ainsi qu'il est bien connu, les coupes imprégnées au nitrate d'argent réduit, surtout si, à l'exemple de Held, on a employé la pyridine pour fixateur, ont un inconvénient grave. Il est chose courante d'obtenir des coupes dans lesquelles les neurites se détachent fortement colorées sur un fond de fibroblastes pâles et de gaines périnerveuses à peine perceptibles; et par contre, lorsque l'exploration retombe, comme il était coutume à l'époque de His et dans les temps de la théorie catenaire, sur des coupes vigoureusement colorées à l'hématoxyline ou aux anilines (et de même à l'hématoxyline ferrugineuse, après fixateur Laguëse préalable), les étuis syncytiaux s'ébauchent plus ou moins correctement; mais en revanche, les neurites ne se voient point ou ne se distinguent qu'à peine. Il s'ensuit donc que, ni le premier procédé ni le second ne fournissent, dans des conditions ordinaires, des images absolument claires et à l'abri de toute équivoque possible.

Mais il y a heureusement des cas dans lesquels le procédé au nitrate d'argent réduit colore à la fois et avec assez de vigueur l'un et l'autre de ces facteurs: neurites et trame périnerveuse. Ce sont là les uniques préparations appropriées pour éclaircir le problème, d'autant plus si la coloration nucléaire et protoplasmique des fibroblastes et des cellules périfasciculaires se renforce dans un bain d'hématoxyline énergiquement sélective (1).

Une autre circonstance favorable à l'observation, et dont nous avons profité, c'est la laxité du tissu connectif au travers duquel che-

(1) On obtient très souvent une bonne coloration nucléaire et protoplasmique dans les coupes exclusivement fixées en alcool ou dans l'hydrate de chloral. Cependant, nous possédons des coupes dont les cellules mésodermiques apparaissent colorées même en employant le fixateur à la pyridine, pourvu qu'il s'agisse de régions dont la trame connective soit lâche et imbibée dans un plasma interstitiel abondant.

minent les rejetons. Dans la plupart des régions, cette trame, façonnée de fibroblastes, se présente tellement compacte et si intimement associée aux neurites errantes, qu'il devient difficile de déterminer la vraie situation de celles-ci par rapport à ceux-là, ou aux soit-disant corpuscules ectodermiques émigrants (*lemnoblastes* de Lenhossék). Il se trouve heureusement des régions où les fibrobastes et les *lemnoblastes* s'écartent au travers d'amples espaces remplis de plasma et où, par conséquent, il est facile de préciser les connexions des neurites jeunes. Ces régions privilégiées se trouvent particulièrement dans les parages où la cavité de l'arachnoïde devra se différencier ultérieurement, ou bien où devront se former des os non cartilagineux (région de l'émergence du facial, du trijumeau, du nerf ophtalmique et du suborbitaire).

Les conditions propices précitées concouraient précisément dans les coupes copiées dans les figures 5, 6 et 7. Décrivons-en succinctement les révélations expressives.

La figure 5 représente une section de la tête d'un embryon de poulet au troisième jour de l'incubation, au niveau du territoire terminal du trijumeau. On aperçoit, fort bien colorée, la trame connective embryonnaire avec des anastomoses (*Leitzellen* et *plasmodesmas* de Held) entre lesquelles apparaissent des creux remplis de plasma (*a, b*). On remarque que les troncs nerveux de certain calibre (*A*) possèdent indubitablement un revêtement cellulaire, homologue peut-être de celui que Nageotte désigna sous le nom de *tractus neuroglisque*; mais, en échange, toutes les fibres isolées manquent d'étui cellulaire et sont indépendantes du *syncytium* voisin (voir fig. 4, *B, C'*). Il importe surtout de noter deux particularités dans ce dessin, à savoir: 1°, qu'il est impossible, ainsi que nous l'avons dit plus haut par rapport au processus génératif, avec les meilleurs objectifs et même en employant un grand diaphragme, de surprendre à côté des neurites indépendantes, le moindre indice de noyau marginal, ni d'étui protoplasmatique, quoique les cellules enveloppantes des faisceaux nerveux apparaissent bien imprégnées; 2°, que l'itinéraire des fibres, en grande partie libres dans les creux plasmiques, apparaît rectiligne ou avec de légères courbes, au lieu de décrire des trajets sinueux ou en zig-zag, inévitables si elles venaient à cheminer positivement au travers de l'épaisseur des *plasmodesmas*. Remarquons enfin, combien il semble improbable, en discutant *a priori*, que les fines expansions des fibroblastes, quelques-unes aussi subtiles que les neurites jeunes mêmes, contiennent un conduit intérieur dont les meilleurs objectifs ne permettent d'ailleurs d'en découvrir la moindre trace.

Bien plus expressives encore sont les figures 6 et 7, prises d'un

embryon de chat, de 2 centimètres, au niveau du plan d'émergence des fibres du *moteur oculaire commun*.

Le trajet des neurites et la position relative du *syncytium* mésodermique apparaissent clairement et nettement dans la figure 6. De

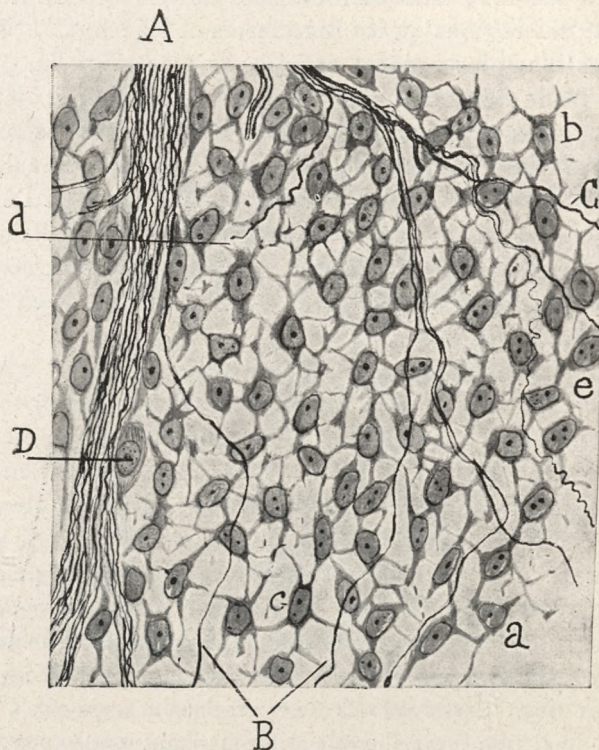


Fig. 5. — Coupe de la région du trijumeau où se développe le nerf ophtalmique. Embryon de poulet au troisième jour de l'incubation: A, faisceau volumineux; B, fibres nerveuses isolées cheminant au travers des interstices protoplasmatiques; e, e, fibroblastes anastomosés.

même que dans la figure antérieure, les faisceaux riches en fibres, de formation précoce, montrent quelques noyaux marginaux, quoiqu'il soit impossible de préciser s'ils constituent un tube continu ou discontinu. En échange, toutes les neurites dégagées des faisceaux (*a*, *b* et *c*), qui, isolément, parcourent la trame périnéuriale jusqu'à s'incorporer au contingent principal du nerf, lequel apparaît coupé en *B*, se présentent absolument dénudées. Nous reproduisons en *m* une neurite qui, s'étant doublée, se présente coupée de travers. Or, l'objectif apochromatique 1,40, 2 millimètres de Zeiss ne permet pas de découvrir autour d'elle le moindre vestige d'étui protoplasmatique. Il importe de faire

remarquer qu'il ne s'agit pas ici de fibres égarées ou perdues, mais bien de neurites solitaires qui, bien que séparées des faisceaux principaux, finissent par bien s'orienter, puisque presque toutes vont s'incorporer au tronc nerveux. Enfin, il ne sera pas superflu de mentionner une

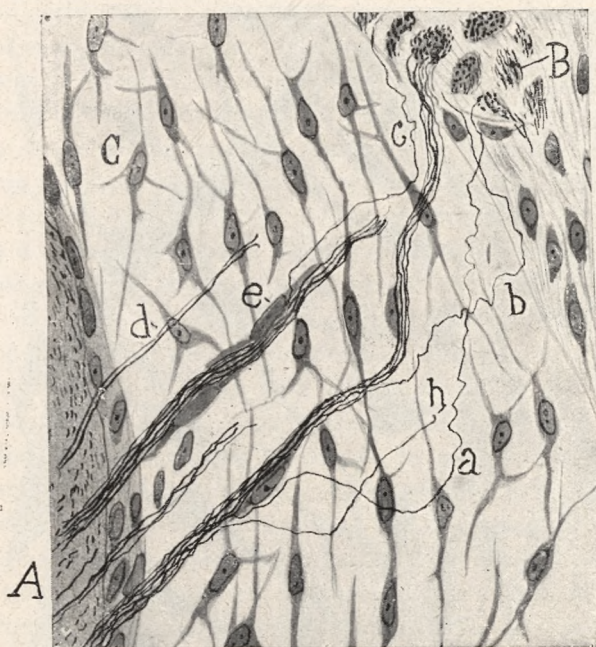


Fig. 6. — Région de l'émergence de fibres du nerf moteur oculaire commun dans un embryon de chat de deux centimètres: A, protubérance enveloppée dans un rudiment de pie-mère; e, cellules enveloppantes ou lemno-blastes; B, coupe transversale des faisceaux du moteur oculaire commun; C, fibroblastes; a, b, c, d, fibres qui cheminent dénudées et isolées depuis le bulbe pour aller s'incorporer au nerf.

disposition hautement significative qui apparaît aussi dans la figure 7, c'est-à-dire, qu'il n'existe point de parallélisme entre la direction des cellules connectives et celle des neurites ambulantes; mais que celles-ci cheminent plutôt dans une direction de préférence normale aux expansions des fibroblastes. Toutefois nous ne voulons pas nier par là l'existence de l'un ou l'autre phénomène de stéréotropisme.

Ce dernier phénomène est surtout manifeste dans la figure 7, dessinée sur une plus grande échelle que la figure 6. Que l'on remarque comment quelques fibres à leur sortie de la protubérance (A) bordent les parois d'un vaisseau ridé. On surprend aussi dans cette figure, qui correspond à une autre coupe de la région d'émergence du moteur oculaire commun, quelques fibres nerveuses isolées et absolu-

ment dénudées (*a, b, c, d*), qui, du fait qu'elles n'ont point cheminé au travers d'espaces plasmatiques, ont perdu leur route, puisque quelques unes d'entre elles viennent de nouveau s'incorporer à la portion la plus distale des faisceaux nerveux. D'ailleurs, ici également, comme

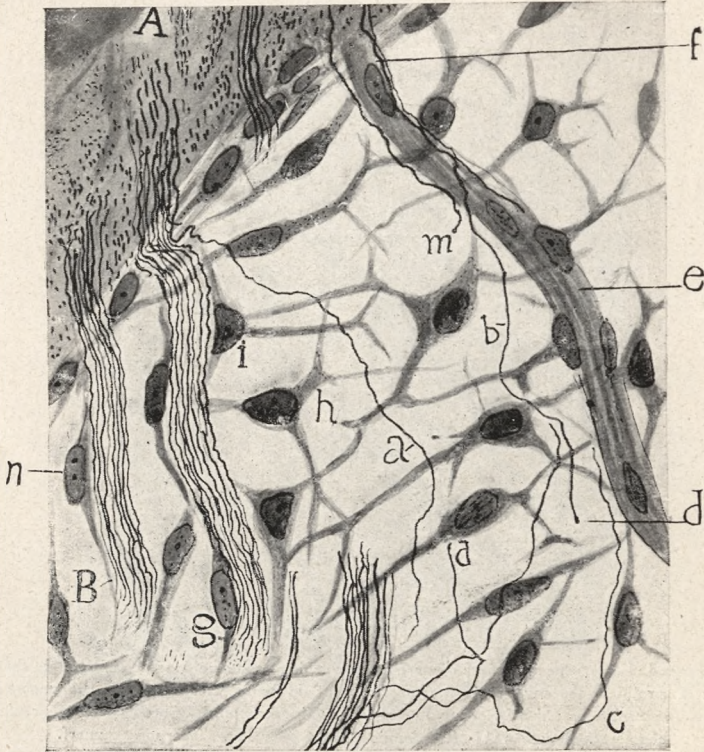


Fig. 7. — Une autre coupe plus agrandie du même embryon et de la même région reproduits dans la figure antérieure: *A*, protubérance; *B*, faisceaux du moteur oculaire commun; *a, b, d*, neurites isolées; *e*, capillaire; *m*, neurites qui le bordent; *g, n*, lemnoblastes précoces entourant les faisceaux; *h*, fibroblastes.

dans les figures antérieures, on reconnaît l'existence de cellules marginales autour des gros paquets (*g*), cellulés qui, certes, ne se différencient en rien, abstraction faite de leur orientation, des autres corpuscules connectifs embryonnaires. Ajoutons encore qu'il se trouve autour de la protubérance une couche serrée de cellules aplanies, germe probable de la future *pia mater*.

6. *Les centres nerveux, surtout la moelle épinière, traumatisés, émettent fréquemment des fibres nées de la substance blanche, lesquelles, sans le concours de la neuroglie de Nageotte (cellules de Schwann*

proliférées), ni des éléments apotrophiques de Marinesco, croissent démesurément au dehors de la pie-mère ou à l'intérieur de l'épendyme. — Dans notre livre sur la *Régénération* nous avons cité de nombreux exemples de ces actes de croissance et de dislocation axoniques, totalement étrangers, du moins dans leurs phases initiales, à l'influence orientatrice immédiate des cellules de Schwann. Ces actes sont si significatifs et si concluants, que ce n'est pas sans grand étonnement et sans un sentiment d'amertume et de désillusion, que nous voyons le dédain et l'oubli qu'ils ont mérité à la nouvelle école catenaire. Nous préférons croire que l'on ne nous a pas lu, ni qu'on n'ait connu non plus les admirables expériences de Tello qui a réussi pour la première fois à réaliser l'exploit vraisemblablement impossible, de douer d'un énorme pouvoir régénératif les apathiques et inertes neurites cérébrales. Cet oubli est bien excusable, puisque la langue espagnole est peu familière aux savants. A moins que nous ne sachions, seul Marinesco s'est arrêté un peu sur ces faits surprenants.

Nous ne saurions reproduire ici en détail les cas d'une grande portée théorique auxquels nous faisons allusion, car cela nous obligerait à allonger indéfiniment ce travail. Je me bornerai seulement à recommander aux adeptes du *syncytium* orientateur et aux adversaires du neurotropisme, de lire entre autres: les chapitres de mon ouvrage sur la *Régénération* qui traitent des axones du cordon portérieur, lesquels s'étendent et se ramifient profusément au travers du tissu connectif embryonnaire périmédullaire (tome II, figures 217 et 221); l'innervation des racines antérieures au moyen de branches axoniques poussées du cordon antérieur (fig. 8, e, b); les expériences déjà mentionnées de Tello qui a provoqué la croissance à de grandes distances, d'axones de la substance blanche du cerveau, moyennant la greffe de morceaux de bout périphérique, ou de morceaux de moelle de sureau imbibés dans du jus extrait du bout périphérique mûr; les observations non moins expressives de Tello (1), Arcaute et Leoz (2), récemment confirmées par Urrea chez les oiseaux, venant à démontrer que, dans certaines circonstances, les axones de la rétine, ordinairement incapables de se régénérer, croissent énormément, croisent toutes les couches de cette membrane et vont au delà de la choroïde; mes observations au sujet de la production de nerfs sensitifs artificiels dénudés dans les

(1) F. TELLO: «La régénération des voies optiques». *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome IX, 1911.

(2) LEUZ ARCAUTE: «Procesos regenerativos del nervio óptico y retina con ocasión de injertos nerviosos». *Trab. del Lab. de Invest. biol.* tome XI. fasc. 4, 1914.

ganglions transplantés, nerfs dont la violence de croissance arrive jusqu'à perforer la robuste capsule ganglionnaire pour se répandre enfin

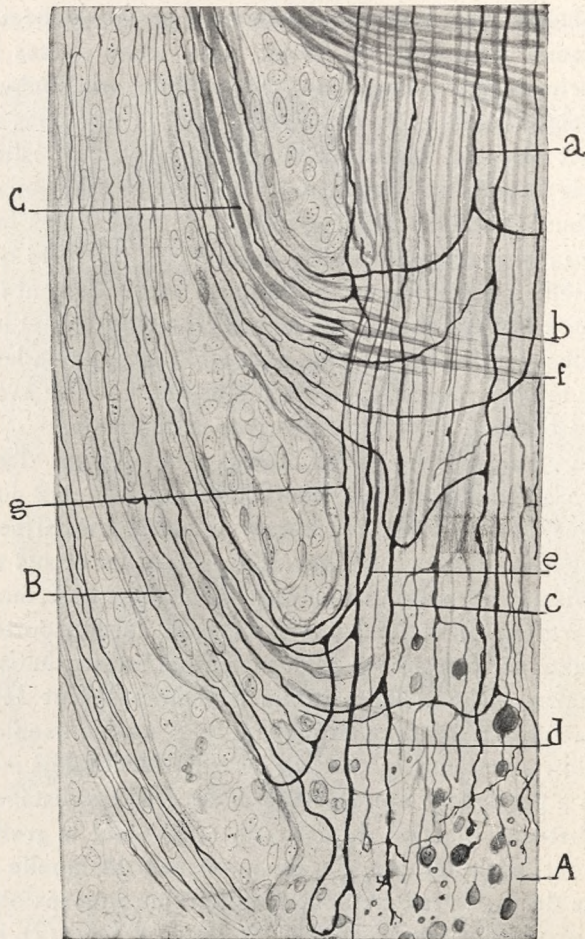


Fig. 8. — Moelle de chat jeune dans laquelle, par suite de la coupe, quelques faisceaux des racines motrices ont été lésés. Que l'on remarque comment beaucoup de fibres du cordon antérieur se ramifient en face des paquets radiculaires auxquels elles envoient des rejetons de grande longueur. Ce fait, outre qu'il prouve le pouvoir neurotrophique des racines antérieures dégénérées, nous enseigne que les rejetons peuvent cheminer librement dans la moelle et sans le concours de cellules de Schwann.

au travers de la cicatrice (fig. 10, A); mes trouvailles d'innervation motrice rétrograde de la moelle épinière quand on coupe les racines antérieures (fig. 9, F, G), etc. (1). Dans tous ces cas et dans beaucoup

(1) CAJAL: «Algunas observaciones favorables a la hipótesis neurotrópica», etc. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome XII, 1914.

d'autres que nous ne citons pas pour ne pas trop nous étendre, les cellules syncytiales ou apotrophiques, ou bien manquent d'une manière absolue, ou bien gisent si loin du paraje d'où émane l'axone néoformé,

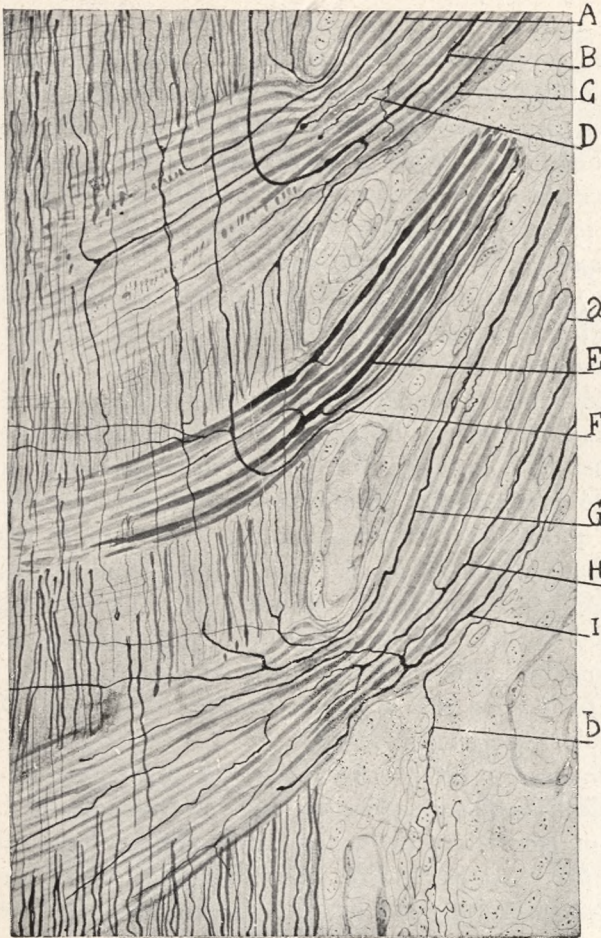


Fig. 9. — Invasion de la moelle épinière par des collatérales motrices rétrogrades nées du trajet extramédullaire des racines antérieures. Chat de peu de jours sacrifié quatre jours après la section de la moelle épinière: *A, B, C, D*, branches motrices récurrentes qui envahissent la moelle épinière, provenant de radiculaire antérieures sectionnées non à grande distance, radiculaire dont le bout, en voie de régénération, projetait des rejets tantôt vers l'avant, tantôt vers l'arrière.

qu'il faut invoquer une action à distance, soit du tissu connectif embryonnaire, soit des bandes de Büngner de nerfs plus ou moins dégénérés. Les faits ci-devant mentionnés démontrent, en outre, que les axones jeunes en voie de turgescence et de croissance possèdent une

énorme puissance de pénétration, en face de laquelle cèdent souvent des obstacles qui *a priori* nous paraîtraient infranchissables.

7. *En dedans du bout périphérique des nerfs coupés, une grande partie des rejetons pénétrants cheminent librement entre les tubes de Schwann, ainsi que nous l'avons démontré il y a de longues années* (1905). Il en est de même des neurites envahisseuses des greffes intercalées dans la cicatrice nerveuse, et cela non seulement avec les greffes fraîches (1), mais aussi avec celles conservées *in vitro* beaucoup de jours, ainsi que l'a démontré Tello (2) dans ses expériences intéressantes de transplantation nerveuse, qui confirment en principe celles effectuées longtemps auparavant par Nageotte (3).

8. *Les axones jeunes sont capables de croître et de se ramifier au travers de plasmas nutritifs et sans le concours de cellules satellites d'aucun genre.* — Toutes les expériences de culture de nerfs effectuées par Harrison et ses disciples, ainsi que par Marinesco, Levi et d'autres auteurs, démontrent d'une façon indiscutable cette propriété spécifique des neurites de végéter et de se ramifier dans le plasma sanguin. Quant à leur croissance au travers des caillots et des exsudats, il y a longtemps qu'elle a été démontrée par Perroncito et nous-même.

En ce qui concerne la croissance neuritique dans le liquide épendymaire, nous nous limiterons à rappeler que, pendant le développement ontogénique, tous les fois que par hasard un neuroblaste ou un axone tombe dans la cavité centrale de la moelle et du bulbe, l'expansion fonctionnelle s'oriente, malgré certaine hésitation, et se dirige à sa destinée. Que l'on en voie la preuve dans les figures 9 et 10 de notre mémoire polémique contre Held (4).

Pour le moment nous ferons remarquer qu'il en est de même chez les larves de batraciens, comme l'a démontré récemment Lorente de Nó dans mon laboratoire (5) quand, la moelle épinière ayant été sectionnée en partie ou en totalité, de grandes dilatations épendymaires viennent à se créer (fig. 11). Que l'on observe comment, près de la ci-

(1) CAJAL: «Estudios sobre la regeneración y degeneración», etc., tome I. p. 358, année 1913.

(2) TELLO: «Algunas experiencias de injertos nerviosos conservados» *in vitro*. *Trab. del Lab. de Invet. biol.*, tome XII, 1914.

(3) NAGEOTTE: *Compte-Rendu des séances de la Société de Biologie*, tome CXIX, p. 556, 1910.

(4) CAJAL: Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes, etc. — *Anat. Anzeiger*, Tome XXXII, pages 21 et 23, 1908.

(5) LORENTE DE NÓ: La regeneración de la médula espinal en las larvas de batracios. — (Travail en voie de rédaction et duquel nous possédons plusieurs figures hautement suggestives.)

catrice (C) deux faisceaux de fibres néoformées, nées du cordon antéro-latéral (B), croisent le mur de corpuscules épithéliens, traversent le liquide ventriculaire augmenté en quantité par l'exsudat, pénètrent de



Fig. 10. — Expansions nées des neurones d'un ganglion sensitif greffé. L'animal (chien jeune) porteur de la greffe fut sacrifié cinq jours après l'opération: A, nervule aberrant qui croise la capsule connective, sans suite aucune, pour se distribuer au travers de la cicatrice; B, capsule du ganglion.

nouveau dans la moelle et se dispersent au niveau de la cicatrice (C) où l'on aperçoit des ramifications et des boules d'arrêt. Dans leur route au travers du ventricule, aucune cellule n'accompagne les axones (les parties renflées de ceux-ci sont des épaisissements de trajet dus à des retards de croissance); néanmoins, ils s'orientent comme s'ils étaient attirés par quelque substance versée dans le ventricule par la cicatrice

ou par la région interrompue de la moelle. Nous possédons de nombreuses coupes effectués par Lorente de Nó, où l'on observe de semblables phénomènes d'égarément intraventriculaire et de rectification plus ou moins congruente de la route perdue.

9. *Dans les centres nerveux et pendant les premières phases du développement ontogénique, les axones croissent et s'orientent admira-*

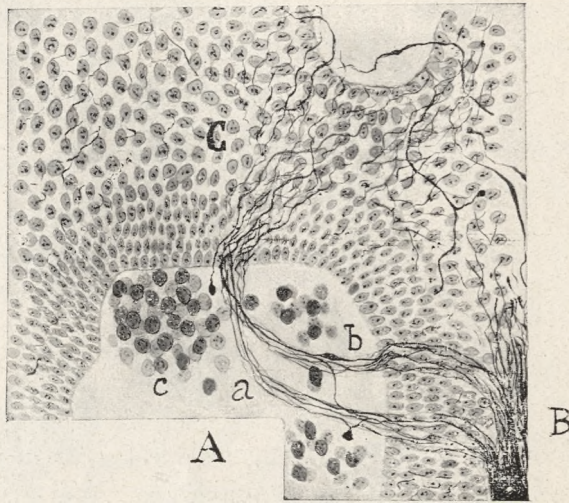


Fig. 11. — Morceau d'une coupe longitudinale du têtard dont la moelle épinière a été sectionnée: A, cavité épendymaire très dilatée; B, fibres du cordon artéro-latéral en voie de régénération; a, b, paquets néoformés qui croisent le liquide épendymaire sans se désorienter; C, région de la cicatrice médullaire croisée par les rejetons. (L'animal a été sacrifié douze jours après l'opération).

blement dans la substance blanche et la substance grise, sans le concours de cellules de Schwann ni d'éléments neurogliaux. Ceux-ci et celles-là se différencient beaucoup après avoir réalisé le plan fondamental architectonique des voies nerveuses et des principales connexions interneuronales. — Il semble, par conséquent, extrêmement improbable que la croissance congruente des neurites centrales s'effectue sans le concours de *Leitzellen* ni de *Syncytium* de Schwann; tandis que les axones périphériques, doués, même dans l'état adulte, d'une capacité extraordinaire de croissance et de neurocladisme, ont besoin de tuteurs mécaniques pour arriver à leur destinée.

On trouvera la preuve de la doctrine précédente dans presque tous les travaux neurogénétiques effectués avec des méthodes précises depuis l'époque de Golgi, Kölliker, nous-même, Lenhossék, van

Gehuchten, Lugaro, Retzius, Athias, etc. (méthode de Golgi), jusqu'à ceux effectués avec des procédés neurofibrillaires.

Considérations générales et conclusions.

Lorsque des investigateurs d'une grande habileté technique, assistés par une science et une expérience neurologiques qui ne sont que trop démontrées, soutiennent des interprétations improbables, il faut que leur jugement, si lucide, et perspicace dans d'autres occasions, ait été troublé par l'un ou l'autre des trois motifs suivants: emploi de méthodes non appropriées; apparence trompeuse de faits fortuits, ou enfin, action fascinatrice de quelque hypothèse directrice qui fausse et déforme la réalité objective.

A notre modeste opinion, les trois influences perturbatrices précitées ont concouru dans la conception du *syncytium*. L'hypothèse séductrice a été la *théorie catenaire* qui, repoussée de ses redoutes de première ligne, se réfugie maintenant, protégée par la grande autorité de Held et d'autres savants, dans la tranchée de la *catena neuroglia* ou de corpuscules de Schwann syncytiaux. Il est juste, cependant, de noter, par rapport à Nageotte, que la doctrine de la continuité des cellules de Schwann des tubes normaux et des corpuscules enveloppants des fibres de Remak a plus influé sur son attitude actuelle que les élucubrations aventurées de Held.

Ce n'est pas maintenant l'occasion d'examiner ce point qui figure dans le programme de mes investigations futures. Je ferai seulement remarquer que jusqu'aujourd'hui, tous mes efforts tendant à démontrer la dite continuité ont échoué, même en employant des procédés d'imprégnation très vigoureux et sélectifs. Il sera donc prudent de nous en tenir encore à la vieille conception de Ranvier, tant qu'on n'aura pas résolu définitivement cette question préalable.

L'insuffisance ou l'impropriété méthodologique réside dans le fait de n'avoir pas exploré cette fois les phénomènes précoces de la régénération du bout central, ou de ne leur avoir concédé qu'une faible importance (déjà remarquée il y a longtemps par Perroncito, nous-même et Marinesco). En effet, dans des circonstances favorables, dès le deuxième jour de la lésion, comme nous l'avons déjà consigné plus haut, des neurites exploratrices dénudées (et même des faisceaux isolés) couronnées de massues ou de grossissements fusiformes, pénètrent déjà dans l'exsudat, et cela à une époque antérieure à l'émigration possible des cellules de Schwann. Et si ces phases précoces de la

régénération auxquelles je fais allusion ont été explorées — à l'encontre de ce que les diverses communications de Nageotte font présumer — ce savant ne pourrait-il pas avoir été induit, comme Held lui-même l'a été dans ses investigations neurogéniques, dans l'erreur de prendre un simple phénomène de stéréotropisme comme un fait de position intraprotoplasmique ou intrasyncytial des neurites jeunes? Il est évident qu'une telle illusion devient impossible quand, à partir du septième jour de la section du nerf, les énormes tubes *syncytiaux* ou gaines fasciculaires se trouvent modelés.

Une autre cause d'erreurs possibles a été la prédilection excessive accordée par Nageotte au procédé des coupes transversales, procédé trompeur que nous avons employé, non sans de grands risques, dans nos premières études sur la régénération, et qui a, entre autres inconvénients, celui fort grave de nous empêcher de discerner l'origine des rejetons nerveux et la provenance des gaines périfasciculaires. En outre, étant donné les repliements presque inévitables des bouts nerveux et la dénivellation de la section de chaque faisceau (les uns descendent beaucoup et les autres peu au dedans de la cicatrice), il n'est rien de plus facile que de prendre comme syncytium tubulaire prématurément différencié, l'un ou l'autre paquet avancé du bout central, ou tel ou tel autre fascicule trop haut au-dessus du périphérique. Nous ne prétendons point par là nier qu'un investigateur aussi expert et sagace que Nageotte n'ait eu recours aussi, à titre de contre-preuve, à l'étude des coupes longitudinales et aux diverses techniques connues, dans beaucoup desquelles il est passé maître insurpassable.

Conclusions.

1° Tant dans le développement ontogénique que dans le procédé régénératif des nerfs et des centres blessés, les premiers rejetons ou neurites pénétrantes dans les tissus mésodermiques (*axones explorateurs* de Harrison) cheminent librement au travers des interstices cellulaires.

2° En vertu du *stéréotropisme réciproque*, à chaque fibre exploratrice il s'en joint d'ordinaire plusieurs autres, de direction semblable, avec lesquelles se forment les faisceaux neuritiques qui errent au travers de la cicatrice.

3° Quelques jours s'étant écoulés (trois ou quatre chez l'embryon de poulet, de six à huit dans le processus régénératif), il apparaît une membrane nucléée autour des fascicules nerveux. L'origine des élé-

ments est encore inconnue dans l'embryon, malgré les nombreuses investigations effectuées pour l'éclaircir (1). Pendant le processus régénératif, ils pourraient bien émaner, comme l'assurent Marinesco et Nageotte, et que nous l'avons exposé nous-même à titre d'hypothèse plausible, des cellules mêmes de Schwann proliférées du bout central.

4° La gaine précoce dont nous avons parlé représente vraisemblablement le rudiment de la *membrane laminaire* des nerfs (*couverture de Heule* dans les fibres isolées). C'est à cette membrane que correspond, sans doute, le *syncytium* tubulaire coloré par l'hématoxyline ferrugineuse et révélé, avec plus ou moins de clarté, par les méthodes neurofibrillaires.

5° Quelque temps après la lésion (à partir de six jours) ou depuis le commencement du développement (à partir du troisième ou quatrième jour), les axones isolés apparaissent aussi entourés, sauf l'exception des fibres tardivement émergentes, d'un étui nucléé.

6° La provenance des cellules de Schwann ou des gaines individuelles de chaque tube inclus dans un faisceau, est un problème non encore résolu définitivement. On peut néanmoins admettre comme hypothèse vraisemblable le mécanisme histogénétique décrit récemment par Nageotte (régénération des nerfs).

7° Les faisceaux pourvus d'étui nucléé croissent en épaisseur (régénération) comme les fascicules nerveux dans leur commencement (ontogénie), au moyen de l'arrivée de nombreuses fournées d'axones tardifs, qui, en vertu de l'homotactisme ou stéréotropisme réciproque, re servent des étuis prématurément différenciés.

8° Nous estimons comme encore problématique l'opinion de Nageotte que, pendant la régénération nerveuse, avec l'empêchement de l'union immédiate des bouts, le *nerf neuroglie* précède toujours le

(1) D'accord avec les opinions de His, Kölliker, Graham Kerr et d'autres savants, nous avons défendu il y a longtemps, pour l'ontogénie, l'origine mésodermique des cellules de Schwann («Génesis de las fibras nerviosas en el embrión y observaciones contrarias a la teoría catenaria». *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome IV, 1905-1906). A vrai dire, les intéressantes expériences et observations de Harrison et de van Lenhossék ont porté postérieurement le doute à notre esprit. Mais actuellement, en présence de préparations beaucoup plus démonstratives que celles obtenues dans le principe, et celles obtenues récemment par Tello dans l'embryon de poulet, nous nous rangeons sans réserves de la conception de la provenance mésodermique des *lemnoblastes* ou *choléoblastes* (cellules de Schwann) qui pourraient bien pousser, comme le soutient Tello, de la gaine cellulaire qui enveloppe les centres nerveux pendant les premières phases évolutives. Ces corpuscules, une fois différenciés et infiltrés dans les nerfs, constitueraient peut-être un type spécifique susceptible de proliférer indéfiniment et de conserver les nouveaux attributs acquis.

neuritique. Dans nos préparés, en tant que les cordons ou *tractus* tubulaires se présentent clairement différenciés dans la cicatrice ou près du bout distal, il se trouve dans leur intérieur des neurites d'autant plus nombreuses que le cordon *syncytial* apparaît plus épais.

9° La théorie réductrice de Nageotte, certaine dans beaucoup de cas, à savoir: que toute fibre nerveuse adulte, dirigée vers son district terminal, gît séparée du mésoderme par une frontière syncytiale d'origine ectodermique n'atteindrait la hiérarchie de loi que si l'on démontrait que toutes les arborisations nerveuses (plaques motrices, organes musculo-tendineux de Golgi, de Paccini, de Meissner, etc.), se trouvent entourées par des formations provenant de l'ectoderme. Nos observations récentes sur la genèse des terminaisons sensibles (1), et les plus anciennes de Tello, paraissent difficilement conciliables avec cette affirmation.

10 Les résultats des investigations de Nageotte et Marinesco sont, en principe, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, conciliables avec notre conception du mécanisme neurogénétique normal et pathologique, pourvu que l'on admette que le *syncytium* se forme, non avec antériorité aux neurites exploratrices, mais un peu après, en s'accommodant aux faisceaux nerveux, et en concédant, en outre, une participation un peu plus grande aux influences neurotropiques, pour expliquer la croissance et l'orientation congruente des rejetons et des faisceaux isolés et leur arrivée au bout périphérique. Inutile de dire que nous ne prétendons point par là préjuger de la formule physico-chimique du neurotropisme, question que ne pourront résoudre en définitive que les investigations biochimiques de l'avenir.

Madrid, février 1921.

(1) CAJAL: «Acción neurotrópica de los epitelios (Algunos detalles sobre el mecanismo genético de las ramificaciones nerviosas intraepiteliales sensitivas y sensoriales)». *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome XVII, 1919.

XVIII

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA STRUCTURE
DES PLAQUES MOTRICES ⁽¹⁾

PAR

S. R. CAJAL

Dans notre première communication (2) sur les effets du procédé de coloration au nitrate d'argent réduit, nous affirmions que l'on obtient dans certaines circonstances une réduction assez expressive dans les neurofibrilles de l'arborisation nerveuse terminale des fibres musculaires. Si la coloration est parfaite, disions-nous, chaque partie élargie de l'arborisation présente un filet à espaces clairs qui se rétrécit et finit par disparaître au niveau des portions étranglées des branches terminales.

Nous avons obtenu récemment de bonnes imprégnations des muscles oculaires du lapin de peu de jours, ainsi que du pigeon et d'oiseaux très jeunes (quatre à six jours après l'éclosion). Nous allons en dire quelques mots.

Comme on le voit dans les figures 1 et 2, l'axone de la fibre nerveuse afférente se colore d'une manière intense chez les oiseaux jeunes, permettant d'en distinguer clairement la striation transversale. Dans les divisions, le faisceau neurofibrillaire se condense, se montrant presque homogène, et la fibre offre une portion étranglée, tel

(1) Publié dans *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome III, fascicules 2 et 3, 1904. Ce petit travail extrêmement incomplet et non comparable au travail très étendu de Tello, ni à ceux de Perroncito et Boeke, n'a d'autre mérite que de décrire pour la première fois chez de jeunes animaux la charpente neurofibrillaire des plaques motrices. Nous considérons ces dispositions, surtout celle que reproduit la figure 2, comme des phases encore précoces du développement. (Note de l'édition actuelle.)

(2) S. R. CAJAL: Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplásmico, etc. (Une méthode simple de coloration sélective du réticule protoplasmique, etc.) *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tome II, fasc. 4, 1908.

qu'on l'observe dans les préparations colorées au bleu de méthylène et au chlorure d'or.

D'ordinaire, l'arborisation terminale provient de la division d'une branche dont le tronc poursuit son cours jusqu'à d'autres plaques motrices (figures 1 et 2). Une fois arrivée à la substance granuleuse de la plaque, cette branche se bifurque (fig. 1) ou se divise d'une manière plus compliquée, et soudain, les rameaux qui en résultent se gonflent, comme si un liquide transparent en eût écarté les neurofibrilles, les-

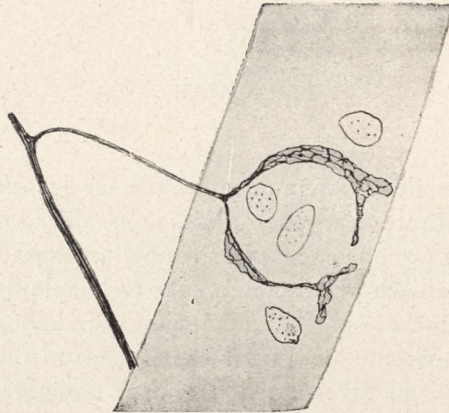


Fig. 1. — Une plaque motrice des muscles de l'œil d'un oiseau de peu de jours.
Nitrate d'argent. Fixation en alcool ammoniacal.

quelles apparaissent nettement colorées en un ton brun ou rouge, disposées en un plexus lâche et souvent anastomosées. Dans certains parages, la branche nerveuse se rétrécit de nouveau, les filaments venant à se condenser en un cordon où il est impossible de distinguer aucune structure; plus tard elle offrira de nouvelles dilatations. On peut déjà tirer une conclusion de certain intérêt de cette première observation, à savoir: que l'aspect monoliforme ou variqueux caractéristique de l'arborisation nerveuse, et attribué par quelques auteurs à l'action des réactifs (chlorure d'or, bleu de méthylène, etc.), est une disposition préexistante produite par la présence, entre les filaments des branches nerveuses, d'une substance liquide ou semi-liquide réfractaire à l'imprégnation argentique. Les anastomoses évidentes que présentent les neurofibrilles de tels épaissements, et qui rappellent l'aspect du réticule de la cellule nerveuse, prouvent en outre qu'il n'existe pas dans la terminaison motrice, comme on l'a cru, un simple déploiement de

neurofibrilles, mais bien une charpente continue, en vertu de laquelle la plupart de ces filaments perdent leur individualité, en engendrant un système de conducteurs solidaires.

Finalement, les branches en question se divisent de nouveau, donnant naissance à de nouvelles séries de tiges monoliformes à structure identique, lesquelles se terminent, non par des pinceaux, mais par des anses, c'est-à-dire, par le trabécule curviligne d'une maille plus ou moins compliquée (fig. 1).

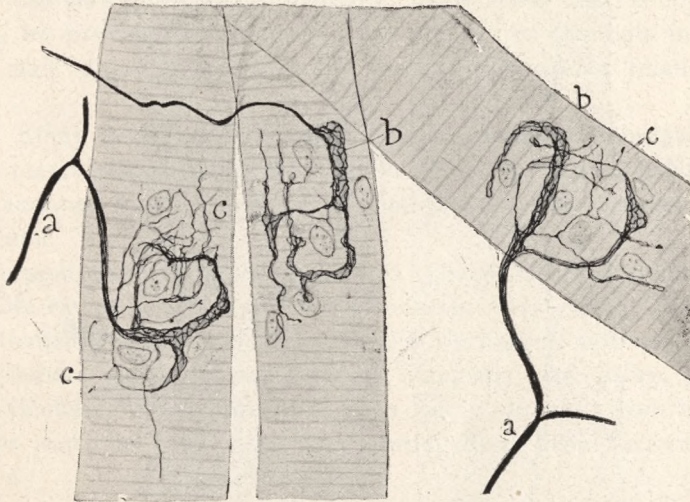


Fig. 2. — Trois plaques motrices des muscles oculaires. Oiseau de quelques jours: a, axone afférent; b, portions grosses et réticulaires de l'arborisation terminale; c, neurofibrilles libres et ramifiées.

La description précédente se rapporte spécialement aux arborisations les plus simples de la plaque motrice des oiseaux, dont nous offrons un exemple dans la figure 1. Mais il existe aussi des dispositions plus compliquées que l'on peut voir dans la figure 2. On aperçoit aussi dans ces plaques motrices, outre des branches plus ou moins grosses terminées en pointe obtuse, plusieurs fibrilles détachées, très grêles, ramifiées, qui terminent librement dans le territoire de la plaque. Ces fibrilles, qui proviennent souvent des points de bifurcation des grosses branches, et parfois de l'extrémité de celles-ci, peuvent donner lieu à un plexus compliqué, ainsi qu'on peut le constater dans la terminaison que copie la figure 2, c.

Nous ignorons quelle peut être la signification de ces filaments subtils; ils pourraient fort bien représenter de grosses branches en voie

d'évolution, parce que nous ne les avons plus revus chez des oiseaux à développement plus avancé, ni chez le lapin de douze jours.

Chez les mammifères les résultats ont été moins beaux que chez les oiseaux, et surtout plus éventuels. Nous présentons dans la figure 3 des segments de deux arborisations motrices des muscles de l'œil du lapin de douze jours. On aperçoit en *a* certaine fibre nerveuse affé-

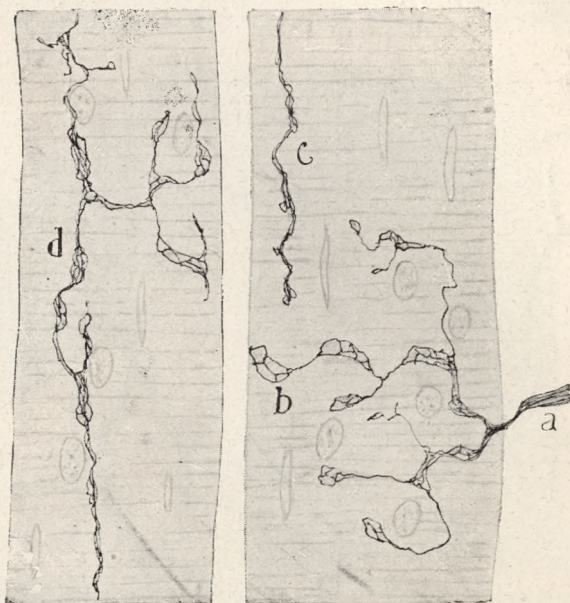


Fig. 3. — Arborisations nerveuses dans les fibrilles musculaires du lapin jeune: *a*, axone afférent; *b*, parties élargies de l'arborisation; *c*, *d*, fibres terminales allongées.

rente génératrice d'une arborisation, dont la forme coïncide avec la description classique bien connue. On y découvre des tiges épaisses lâchement réticulées et des parties étranglées sans texture appréciable. On observe aussi, au niveau des bouts terminaux *b*, non des pointes libres de neurofibrilles, mais une maille plus ou moins complexe.

Dans cette figure 3, nous présentons en *d*, *e*, certaines arborisations très simples continuées par de longues fibrilles nerveuses qui correspondent peut-être à la portion terminale des *branches ultra-terminales* des antérieures, parce qu'on les surprend souvent sur des fibres musculaires pourvues, en outre, d'une vraie plaque motrice typique.

En résumé (et pour ne pas allonger davantage cette note qui verse sur un thème très incomplètement exploré), il est permis de tirer des observations précédentes les trois conclusions suivantes, dont l'une technique, la seconde histologique et la troisième physiologique:

1° Le procédé au nitrate d'argent réduit, dans ses formules I (fixation dans du nitrate à 1,50 pour 100) et surtout dans sa formule II (fixation en alcool ammoniacal), peut être appliqué à l'étude de la plaque motrice, à condition que l'on se serve d'animaux nouveau-nés ou très jeunes.

2° Les varicosités de l'arborisation finale, ainsi que les bouts terminaux, ne proviennent point du déploiement de filaments indépendants, mais d'une réticulation de mailles polygonales relativement larges.

3° Etant donné qu'il n'existe que des réseaux terminaux (du moins comme disposition principale), la théorie de BETHE et NISSL sur l'indépendance fonctionnelle et anatomique des neurofibrilles est insoutenable.

On peut aussi formuler les mêmes doutes sur la conduction longitudinale exclusive de semblables filaments. Etant donné la disposition réticulaire, il est indéniable que les décharges motrices doivent infailliblement partir du trajet de ces filaments, c'est-à-dire, en sens perpendiculaire à leur direction, sous peine de nous voir forcés à octroyer aussi au cytoplasme une participation dans l'activité conductrice.

XIX

QUELQUES REMARQUES SUR LES PLAQUES
MOTRICES DE LA LANGUE DES MAMMIFÈRES ⁽¹⁾

PAR

S. R. CAJAL

Comme exemple des effets que l'on peut obtenir avec la formule décrite dans un travail antérieur (2) pour les terminaisons périphériques, nous présentons ici quelques figures correspondantes aux plaques motrices de la langue du lapin de trois mois.

Dans la langue du lapin, l'arborisation motrice réside très communément, quoique non toujours, près des bouts des fibres musculaires, dans le voisinage des cloisons fibreuses dans lesquelles elles s'insèrent; cette position a déjà été remarquée par beaucoup d'auteurs dans certains muscles des poissons et des batraciens, et par Tello dans le développement ontogénique de la plaque motrice. L'architecture neurofibrillaire de la ramification terminale coïncide avec celle qui a été observée depuis longtemps déjà par nous-même (3) et par Tello (4). Elle a été bien étudiée après par Boeke et tous les auteurs qui ont appliqué à ce thème la méthode de Bielschowsky.

Chaque branche renferme un faisceau de neurofibrilles qui pré-

(1) Publié dans les *Travaux du Laboratoire de Recherches biologiques*. T. XXIII, 1925. Nous incluons ici cette note parce que les dispositions décrites correspondent à des plaques motrices, encore en voie d'évolution.

(2) CAJAL: «Une formule pour colorer dans les coupes les fibres amédullées et les terminaisons nerveuses». *Travaux de Rech. biol.*, tome XXV, fasc. III, 1925.

(3) CAJAL: «Contribución al estudio de las placas motrices». *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome II, 1904.

(4) TELLO: «Terminaciones en los músculos estriados». *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome IV, 1905-1906. — «Dégénération et Régénération des plaques motrices après la section des nerfs». *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tome V, 1907.

sente, au niveau des varicosités et des élargissements terminaux, un réseau de fibres séparées entre elles par un neuroplasma abondant. Les ramilles les plus fines se terminent en anneaux ou en anses libres. Au-

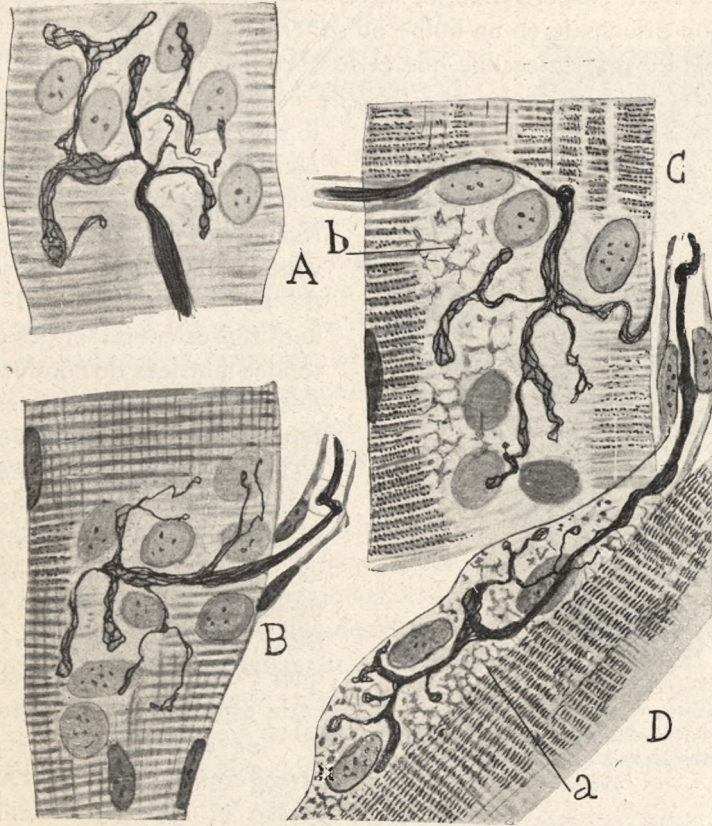


Fig. 1. — Plaques motrices de la langue du lapin adulte. A et B, aspect ordinaire de la ramification terminale: C et D, plaques dans lesquelles on reconnaît le réseau de Boeck (a, b).

cune branche ne passe les limites de la masse granuleuse de la plaque (figure 1, A, B).

Il est évident que les neurofibrilles ne représentent que la charpente de l'arborisation. Ainsi que l'enseignent les méthodes d'Ehrlich et celle à l'or, il faut admettre autour des anneaux et des anses une gaine épaisse de neuroplasma. Chez le lapin adulte, auquel se rapportent les figures 1, 2 et 3, nous n'avons pas trouvé les *fibres ultraterminales* de Ruffini, ni les *fibres accessoires* de Bremer, qui ont été l'objet

des intéressantes analyses de Perroncito, Regaud, Fabre, Cechererelli, Tello, et surtout de Boeke et de son école. Ce n'est que dans la plaque de la figure 2, *a*, que nous avons surpris une fibre fine qui, en naissant de la tige même du tube afférent, venait renforcer le contingent des projections de l'arborisation, et se terminait un peu à l'écart de la ramification principale en un bulbe ou sphérule.

Mais il est fort possible que cette fibre fine ne corresponde point à celle décrite par Boeke, et à laquelle ce savant attribua, comme on

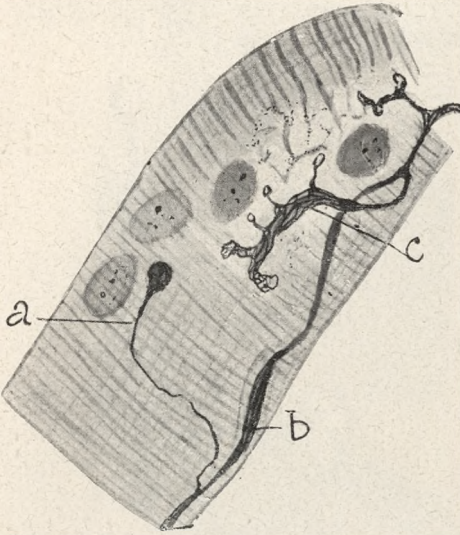


Fig. 2. - Fibre musculaire de la langue du lapin adulte. En *a*, on voit une fibre accessoire terminée au moyen d'un bulbe.

le sait, une représentation sympathique. Il importe de rappeler qu'il semble se déduire des recherches de beaucoup de savants, qu'il existe deux sortes de *fibres accessoires*: 1° Les unes représenteraient des collatérales motrices de conducteurs destinés aux autres plaques. Ce type est l'unique observé par Tello, qui ne nie pas d'une manière absolue l'existence de branches nerveuses d'une autre nature. La fibre *ultraterminale* de Ruffini pourrait même constituer, ainsi que le fait remarquer Perroncito, une variété de cette espèce d'axones afférents. 2° Les autres fibres seraient étrangères à celles de l'hypoglosse et appartiendraient au

grand sympathique (Boeke, Agduhr, Dusser de Barenne, etc.).

Dans nos préparations de la langue du lapin adulte, du chat et de la souris jeune, il n'y a que les fibres de la première catégorie qui apparaissent avec clarté. Il suffit de jeter un coup d'œil sur les figures 4 et 5 qui correspondent à la langue de la souris de 10 à 15 jours, pour surprendre dans quelques plaques l'arborisation de deux conducteurs, dont l'un desquels est d'ordinaire plus mince que l'autre. Mais, qu'il soit mince ou de grosseur moyenne, ce conducteur accidentel représente, ainsi qu'on le constate nettement dans les coupes épaisses, une collatérale née en angle droit de neurites gisant dans un faisceau nerveux voisin (fig. 4, *a*, *b*).

Nous ne pouvons rien ajouter de nouveau sur l'origine et les va-

riétés de ces branches *afférentes accessoires*, après l'étude magistrale que Tello en a faite. Nous renvoyons donc le lecteur à la monographie hautement importante de cet auteur sur l'ontogénie de la plaque motrice (1) et à la communication par trop oubliée qu'il a publiée sur la régénération des plaques motrices. Que l'on veuille bien nous permettre d'insister sur quelques détails déjà connus, relativement à la *fibres principale*, c'est-à-dire, à celle qui constitue exclusivement l'immense majorité des plaques. Dans nos préparations du chat de peu de jours et de la souris de 10 à 15 jours, où la ramification motrice présente encore un aspect un peu embryonnaire, se trouve pleinement confirmé le phénomène d'attraction exercée par les noyaux sur les branches secondaires et tertiaires. Et lorsqu'il n'y a qu'une projection terminée en un épaissement falciforme, celui-ci enveloppe presque toujours l'un des noyaux (fig. 4, B). Parfois, dans le cas où deux branches viennent à concourir, leurs extrémités enveloppent chacune un noyau, donnant lieu à des figures ressemblant à des 8 et à d'autres plus compliquées encore (fig. 5, D). Une telle influence attractive des noyaux, et le rapport entre le nombre de ceux-ci et la richesse de la ramification, constituent l'une des plus intéressantes découvertes de Tello. La fibre *accessoire ou accidentelle*, motrice dans son origine, se termine d'ordinaire en un anneau ou en un bulbe réticulé, ou encore par une arborisation sobre et rudimentaire. Il y a cependant des exceptions (fig. 4, a, b, c, d).

Etant donné que nous n'avons pu constater la présence de *fibres accessoires sympathiques* ou de la deuxième catégorie précitée, ni chez le chat ni chez le lapin adultes, nous ne pouvons rien affirmer de concret à leur sujet. Toutefois, dans les faisceaux nerveux que l'on observe dans nos coupes, on trouve parfois à côté des tubes gros d'autres fibres fines ramifiées et allant d'un cordon nerveux à d'autres (fig. 5, a).



Fig. 3. — Langue de lapin: Vue presque de profil d'une plaque motrice; A, épaissement de la fibre afférente; a, réseau de la matière granuleuse de la plaque.

(1) TELLO: «Génesis de las terminaciones motrices y sensitivas». *Trav. del Lab. de Invest. biol.*, tome XV. 1917.

Nous ne nions point, cependant, l'existence de conducteurs amédullés, vraisemblablement bien observés par Boeke, Agduhr, Dusser de Barenne, etc.; mais nous nous trouvons fort perplexes sur ce point, non seulement parce que la démonstration histologique de telles fibres

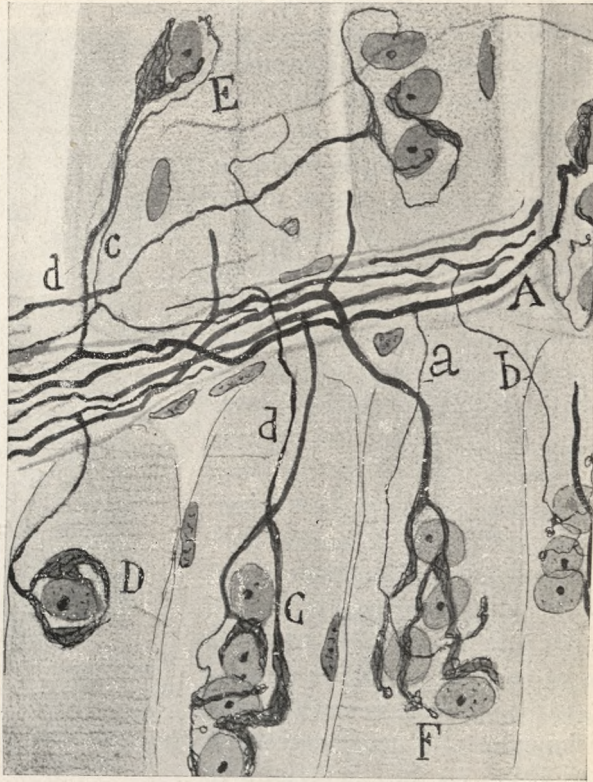


Fig. 4. — Langue de la souris de quinze jours: A, cordon nerveux; E, C, F, plaques accessoires (a, d, c); D, noyau enveloppé d'une ramification nerveuse terminale.

est des plus difficiles (il est presque impossible de distinguer avec certitude une collatérale fine amédullée née à grande distance d'un tube moteur médullé, d'une fibre purement sympathique), mais aussi parce que les réflexions et les critiques du grand physiologiste Langley (1), d'une autorité indiscutable en ce qui concerne l'anatomie et la physiologie du grand sympathique, nous ont fort impressionnés. Quoi

(1) J. N. LANGLEY: *The autonomic Nervous System*. Cambridge, 1921.

qu'il en soit, comme il s'agit là d'une question de fait qui ne peut se résoudre que d'une manière objective, nous réservons notre jugement jusqu'au moment où nos observations seront plus étendues et plus complètes.

Qu'il me soit cependant permis d'exposer à ce sujet un commentaire d'ordre général qui ait peut-être quelque rapport avec le thème des deux catégories de fibres accessoires. Il me semble qu'à l'exception de Tello et de l'un ou l'autre auteur, les savants n'ont point prêté une attention suffisante au nombre vraiment notoire d'erreurs évolutives des terminaisons tant centrales que périphériques, et sur lesquelles nous avons donné de nombreux exemples en traitant des ganglions, de la moelle épinière et du bulbe embryonnaires, de l'ontogénie rétinienne, de la cérébelleuse et, enfin, de la régénération des nerfs, des ganglions et de la moelle épinière. Que l'on se rappelle à ce sujet les nombreuses fibres égarées qui constituent des pelotons dans les ganglions rachidiens (Nageotte, Marinesco, Cajal, Levi, Agduhr, Castro, etc.).

Tello lui-même a fait voir, dans ses travaux admirables sur l'ontogénie et la régénération des nerfs, de nombreux exemples de ces erreurs évolutives. De son côté, Castro a décrit des dispositions monstrueuses intéressantes dans le cervelet et les ganglions sensitifs, erreurs qui subsistent dans l'état adulte. Vadillo également, en développant une de nos anciennes observations touchant l'embryon du poulet, a trouvé couramment, autour des méninges de la moelle épinière, un bon nombre de cellules sensibles égarées et en voie de dégénération (1). Il est certain que beaucoup de ces anomalies disparaissent quand arrive la phase adulte, par suite d'inutilité physiologique; mais il en est d'autres — répétons-le — qui peuvent se maintenir plus ou moins altérées, et peut-être même indéfiniment, surtout si la fibre ou la cellule aberrantes ont pu se mettre respectivement en connexion avec quelque neurone ou quelque fibre nerveuse.

Il surgit maintenant une interrogation péremptoire: Les fibres accessoires et d'autres dispositions extravagantes signalées par les auteurs dans les foetus et les animaux jeunes, ne pourraient-elles pas appartenir à la catégorie des dispositions anormales destinées, du moins en partie, à disparaître chez l'adulte ou à se transformer profondément? Il ne manque certes pas de conditions mécaniques capables

(1) J. G. VADILLO: «Sur l'existence et l'évolution de certains éléments ganglionnaires hétérotopiques et d'autres anomalies du développement médullaire des mammifères». *Travaux du Laborat. de Rech. biol.*, vol. XXII, 1924.

d'expliquer des atrophies et des métamorphoses évolutives inattendues. Ainsi que Tello l'a démontré, la croissance ultérieure des fibres musculaires, l'étirement et la ramification des conducteurs, etc., pourraient aussi provoquer des changements importants dans la forme et la composition des arborisations nerveuses, même en supposant que leurs principaux facteurs originaires devraient persister.

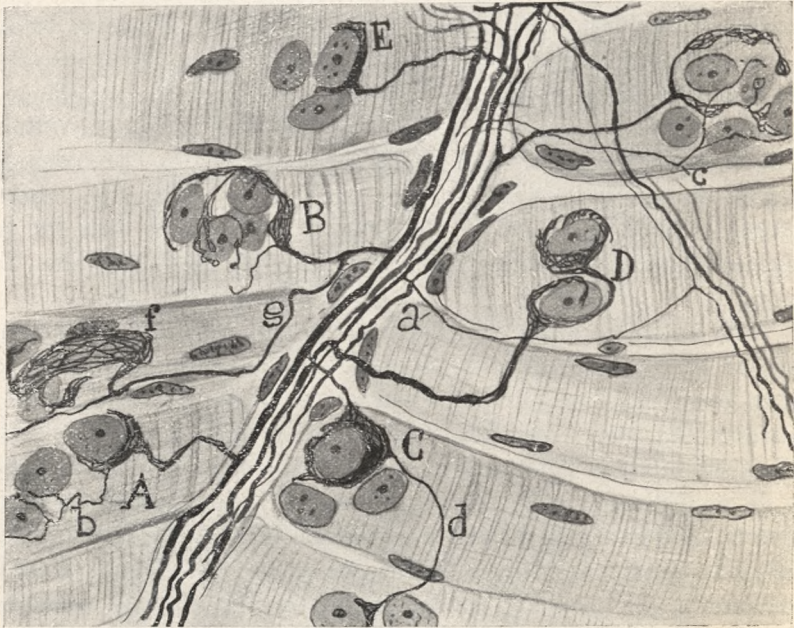


Fig. 5. — Langue de la souris de quinze jours: A, arborisation terminale de laquelle émane une fibre fine (b); B, axone dont les branches desservent deux plaques; C, d, fibre ultra-terminale de Ruffini; D, arborisation en forme de 8, adaptée aux noyaux; E, ramification intimement accolée à un noyau; c, fibre fine accessoire; a, branche d'un axone s'incorporant à un faisceau voisin.

RÉSEAUX INTRAPLACULAIRES DE BOEKE. — Une autre des dispositions qui se présentent de temps en temps dans nos préparations, c'est le réticulum de la plaque, décrit et bien dessiné par Boeke et ses disciples. Dans la figure 1, b et a, et dans la figure 3, a, nous donnons une représentation de cette charpente qui, dans nos préparations de la langue du lapin, ne sort jamais des limites de la plaque.

Son aspect est semblable à celui d'un réseau pâle à trabécules épaisses, irrégulières, limitantes de mailles polygonales d'une étendue variée. Dans quelques parages elles disparaissent ou sont représen-

tées par des grumeaux isolés, comme si la coloration se trouvait incomplète.

Cette réticulation n'est point perceptible dans l'immense majorité des plaques motrices, circonstance qui a déjà été mentionnée par Boeke (1) qui ne les a surprises que dans des coupes imprégnées avec intensité par l'argent ammoniacal. Le teint foncé de la coloration, et l'impossibilité de colorer le réseau ci-devant mentionné par d'autres formules qui sélectionnent avec grande vigueur les branches de l'arborisation nerveuse (méthodes d'Ehrlich, Golgi, la méthode à l'or, etc.), justifie l'opinion de Tello, pour qui la trouvaille de Boeke pourrait être considérée comme le résultat d'un phénomène de coagulation. Cependant, Tello ne donne cette interprétation qu'à titre de possibilité, sans se décider d'une façon catégorique.

Pour notre part, et sans rejeter absolument l'opinion de Tello, nous nous inclinons à admettre la préexistence de la charpente précitée. Le fait de la continuation des trabécules du réticule avec certaines raies de la matière striée (voir la fig. 1, *D a*) et plusieurs arguments d'analogie sur lesquels nous reviendrons plus loin, donnent une certaine vraisemblance à cette manière de voir.

En échange, nous n'avons pu nous convaincre de la continuation du dit réticule intraplaculaire avec les neurofibrilles de l'arborisation nerveuse. Outre que les trabécules de ce réticulum, sont plus pâles que les neurofibrilles (circonstance très significative déjà reconnaissable dans beaucoup des figures publiées par Boeke), nous avons remarqué plusieurs fois que celles-là passent souvent au-dessous des branches de l'arborisation nerveuse, sans contracter avec celles-ci d'autre relation que celle de voisinage. En outre, l'aspect en est un peu granuleux et diffère passablement de la lissure et de l'homogénéité des neurofibrilles, du moins en appliquant nos formules de coloration des coupes (voir les figures 1 et 2).

En somme, à notre manière de voir (tout en étant toujours disposé à rectifier si des investigations ultérieures nous y obligeaient), le réseau de Boeke représente le squelette ou charpente du protoplasme de la plaque, en continuation avec la matière striée, dont il constitue une portion non différenciée et comme maintenue à l'état embryonnaire. Une telle appréciation, encore hypothétique, revêt beaucoup de

(1) BOEKE: *Anat. Anzeiger*, Bd. 35, 1910. Voir surtout son travail «Beiträge zur Kenntnis der motorischen Nervenendigungen», *Intern. Monatssch. f. Anat. u. Physiol.* Bd. 28, 1911. Voir aussi les travaux d'Aoyagi (1912) et celui de Boeke et J. G. Dusser de Barenne (1919).

probabilité, en rappelant, à titre d'arguments d'analogie, les faits suivants: a) Pendant l'époque embryonnaire, dans la phase de *myotube* de la fibre musculaire, la substance granuleuse axiale montre, parfois, à l'aide de la méthode de Heidenhain et avec d'autres, une disposition en réticule informe, en continuation avec les raies du matériel strié. b) Des charpentes interprotoplasmiques, plus ou moins semblables aux neurofibrillaires, ont été décrites dans de nombreuses cellules ectodermiques et mésodermiques, en employant des méthodes argentiques et même des formules sélectives du réticule intraneuronal. Rappelons à ce sujet: la charpente révélée par Tello dans certaines cellules non nerveuses de l'hypophyse (méthode d'Achúcarro); le réseau intracellulaire très fin imprégné par ce même auteur dans les éléments connectifs de l'embryon (méthode neurofibrillaire avec fixations dans la pyridine); les élégants réseaux découverts par Río-Hortega dans les cellules cancéreuses et d'autres tissus; le réticule signalé par nous-même dans le soma des cellules épendymaires du chat (procédé de Levaditi modifié); les charpentes colorables par la méthode de Heidenhain ou par ses variantes dans les corpuscules de beaucoup d'épithéliums (Heidenhain, Prenant, et de nombreux auteurs), charpentes qui, en raison de leurs diverses dispositions, ont reçu des noms différents (*épithélio-fibrilles*, *tono-fibrilles*, *ergatoplasma*, *hinétoplasma*, etcetera).

Par suite de ces faits et de beaucoup d'autres semblables, nous nous inclinons de plus en plus à l'idée de ce que tout corpuscule méso-ecto-ou endodermique adulte ou embryonnaire, contient dans son protoplasme, outre d'autres structures, une charpente de fibres délicates et anastomosées, homologue à la charpente neurofibrillaire. Ce réticule aurait, outre d'autres fonctions, comme l'affirme Lenhossék par rapport aux neurones, celle de la croissance du soma et des expansions, et la stabilité de sa forme spécifique. L'architecture et la composition chimique, et probablement aussi la constitution colloïdale de telles trabécules de soutien varieraient pour chaque espèce histologique, par suite de la division du travail et de l'adaptation à des fonctions particulières. Dans les processus de croissance et de régénération, d'après ce que nous avons observé nous-même dans les fibres nerveuses interrompues (1), cette charpente jouerait un rôle important, moyennant la prolifération de ses unités ultramicroscopiques.

(1) CAJAL: «Estudios sobre la Degeneración y Regeneración», etc., 1912-1914. Deux volumes.

Il va sans dire que cette opinion, en ce qui affecte la charpente de la plaque, est sujette à révision, et requiert de nouvelles et plus amples recherches. C'est pourquoi il ne faut estimer les considérations précédentes que comme des jugements provisoires, ou plutôt comme des suggestions théoriques, sur lesquelles doit compter tout histologiste qui se propose d'aborder scrupuleusement et sans préjugés le problème posé par les intéressants travaux de Boeke. D'ailleurs, ce thème sera développé dans notre Laboratoire dès que nous pourrons réunir le matériel suffisant.

Madrid, Novembre 1925.





Polska Akademia Nauk
Biblioteka Instytutu im. M. Nenckiego

Sygnatura **2019724**

