

Ces quelques exemples prouvent déjà l'importance de cette étude qui nous fait remonter toute la *série morbide*.

La simple énumération que nous venons de faire suffit à montrer que les êtres vivants sont constamment en butte à de nombreuses causes morbifiques. Ils doivent se protéger contre les variations cosmiques, contre l'excès de froid ou de chaud, contre les intempéries des saisons; il leur faut résister aux agents pathogènes, infectieux ou parasitaires qu'ils portent en eux ou sur eux, et éviter les nombreux toxiques qui les entourent; attaqués par d'autres êtres, ils livrent des combats corporels qui engendrent le traumatisme et ses conséquences ou échappent par une fuite qui aboutit au surmenage; enfin, dans certains cas, ils ont à compter avec les causes sociales, avec les poisons que la civilisation invente, avec les infractions aux lois de l'hygiène, et surtout avec les influences morbides d'ordre intellectuel qui donnent une physionomie si particulière aux maladies des races civilisées. La pathologie confirme donc la grande idée qu'ont développée, à des points de vue différents, Lucrèce, Darwin et Cl. Bernard : la vie ne se maintient qu'au prix d'une lutte continuelle et inévitable; telle est la triste loi de notre destinée, qu'on considère cependant comme l'harmonie de la nature.

PATHOGÉNIE GÉNÉRALE DE L'EMBRYON

TÉRATOLOGIE

Par MATHIAS DUVAL

Professeur à la Faculté de médecine de Paris.

Introduction et plan. — Depuis que la science s'est débarrassée de la vieille doctrine de la préexistence des germes, nous avons appris à distinguer, dans la vie de l'individu avant la naissance ou l'éclosion, deux grandes périodes : dans la première, le nouvel être, ayant pour point de départ une cellule (l'ovule fécondé), se forme et se constitue graduellement par la multiplication et la différenciation des éléments anatomiques provenant de cette première cellule : c'est la *période embryonnaire*; dans la seconde, les organes ainsi produits s'accroissent, se développent et commencent à remplir des fonctions qui, au point de vue de la physiologie générale, ne diffèrent que peu de ce qu'elles seront chez l'adulte; c'est la *période fœtale*. Pour l'espèce humaine, le passage de la première période à la seconde correspond à peu près à la fin du second mois de la gestation; très variable selon les animaux, cette limite assigne en général une durée très courte à la première période; ainsi, chez les oiseaux, la période embryonnaire proprement dite est bornée aux premiers jours de l'incubation.

Au point de vue de l'influence des causes pathogéniques, les résultats sont très différents pendant la période embryonnaire et pendant la période fœtale. Les organes, chez le fœtus, existent et fonctionnent : les maladies qui atteignent le fœtus amènent donc des troubles dans ce fonctionnement, et comme celui-ci est déjà analogue à ce qu'il sera après la naissance, les maladies du fœtus sont, dans leurs grandes lignes, analogues à celles de l'enfant. Au contraire, chez l'embryon, il n'y a pas encore d'organes en fonctions, il y a seulement *des organes en formation*; la formation des parties est, pour ainsi dire, la fonction générale de l'embryon. Aussi les causes pathogéniques ne peuvent-elles produire que des troubles de formation, de développement, c'est-à-dire aboutir à des malformations, à des arrêts de développement, à des monstruosité, en un mot. C'est pourquoi la *pathologie générale de l'embryon* n'est autre chose que l'étude des anomalies de l'organisation, que la *tératologie* et la *tératogénie*.

« Nous pouvons dire aujourd'hui que les monstruosité résultent toujours de l'action de causes accidentelles, causes qui ne modifient point l'organisation toute faite, mais qui la modifient pendant qu'elle se produit, en donnant une direction différente aux phénomènes de l'évolution. » C'est ainsi que s'exprime Dareste, tout au début de l'ouvrage auquel nous devons faire tant d'emprunts au cours de cette étude⁽¹⁾, et, après avoir passé en revue les divers modes tératogéniques, il revient, comme conclusion, sur ces caractères particuliers de la période embryonnaire : « Dans cette première période, dit-il, les phénomènes physiologiques diffèrent complètement de ce qu'ils seront ultérieurement. Il n'y a point alors de fonctions spéciales. Tout se réduit à la vie des cellules primitives, vie dont les manifestations consistent essentiellement dans la production de cellules nouvelles. Chacune de ces cellules vit de sa vie propre et peut, dans une certaine mesure, se passer de l'action de ses voisines; et, par conséquent, les différentes parties de l'organisme, presque entièrement indépendantes les unes des autres, ne possèdent point cette solidarité qui caractérise l'âge adulte. La vie de l'embryon animal reproduit alors très exactement celle des tissus cellulaires des plantes. » Cette conclusion, ce rapprochement, sont si exacts, que nous verrons, en effet, les organes de l'embryon, atteints de traumatisme, présenter la faculté de repullulation cellulaire et de restauration, qui caractérise les végétaux et les animaux inférieurs. Quant à l'action particulière, tératogénique, de toute influence pathologique venant agir sur l'embryon, déduite par Dareste de ses nombreuses recherches, elle a été mise encore plus en évidence par les expériences plus récentes de Ch. Féré (Société de biologie, avril 1894), expériences d'autant plus démonstratives que, au lieu de soumettre l'embryon à des influences mécaniques ou asphyxiques, elles mettent en jeu des causes morbigènes tout à fait spécifiques, c'est-à-dire d'origines microbiennes ou toxiques. En effet, Ch. Féré injecte dans des œufs de poule divers toxiques, et notamment de la pyocyanine; puis, soumettant ces œufs à l'incubation, il y constate l'apparition d'embryons monstrueux, ou même l'absence complète de développement; de même lorsqu'il soumet les œufs à l'influence des vapeurs de l'alcool, du chloroforme, etc., ainsi que nous le verrons plus loin avec quelques détails. Mais insistons pour le moment sur ce fait que, en expérimentant sur l'œuf de poule en incubation, on constate que les agents chimiques ou mécaniques n'ont d'action tératogène que dans les deux ou trois premiers jours du développement; passé ce terme, ces agents n'ont plus qu'une action morbigène, qui se traduit purement et simplement par la mort du jeune organisme⁽²⁾. Enfin nous devons indiquer, comme particulièrement signi-

(1) CAMILLE DARESTE, Recherches sur la production artificielle des monstruosité ou essais de tératogénie expérimentale. 2^e éd. Paris, 1891, p. 18.

(2) CH. FÉRÉ, Note sur les différences des effets des agents toxiques et des vibrations mécaniques sur l'évolution de l'embryon de poulet, suivant l'époque où elles agissent. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 2 juin 1894, p. 462.

ficatif, au point de vue où nous nous plaçons, ce fait, signalé par le même auteur⁽¹⁾, à savoir que les toxines qui sont le moins tératogènes pour l'embryon de poulet, sont celles qui proviennent de microbes auxquels la poule est moins sensible. Actions *pathogéniques* sur le sujet formé, action *tératogéniques* sur le sujet en voie de formation, sur l'embryon, sont donc des faits de même ordre et de signification équivalente.

Les termes de *tératologie* ou de *tératogénie*, et ceux de *pathologie de l'embryon* sont donc synonymes⁽²⁾. Mais pour bien faire comprendre combien cette synonymie est étroite et nullement par à peu près, il nous faut entrer encore dans quelques considérations. Les médecins ont généralement attribué les monstruosité à des *maladies*, dont l'embryon ou le fœtus (car on ne distinguait pas le fœtus et l'embryon) auraient été atteints, et nous verrons plus loin que, par exemple, pour les monstruosité de l'extrémité céphalique, on a fait jouer un grand rôle à des hydrophisies qui déformeraient le cerveau et le rendraient monstrueux, selon les hypothèses émises d'abord par Morgagni, adoptées ensuite par Meckel, Béclard, Dugès. Toutes ces hypothèses ont cela de commun qu'elles supposent des organes déjà constitués normalement, et dont la maladie vient altérer les formes et la constitution histologique. La suite de cette étude montrera qu'il n'en est rien. La malformation, l'état monstrueux d'une partie n'est pas la conséquence d'une maladie subie par cette partie; cet état monstrueux, ce développement anormal constitue la maladie même; en d'autres termes, chez l'embryon, une cause pathogène ne détermine pas une maladie qui, à son tour, produit une monstruosité; la cause pathogène produit directement la monstruosité, le défaut ou l'arrêt de formation, et elle ne peut produire autre chose, puisque l'embryon ne traduit sa vie et ses fonctions que par des actes de développement, et que les troubles de sa vie et de ses fonctions ne peuvent être que des troubles de développement.

Ce n'est pas ainsi que l'entendait Jules Guérin, dans lequel s'est plus particulièrement personnifiée la théorie que nous combattons. Pour lui, généralisant quelques relations pathologiques qui sont exactes pour le fœtus, au même titre qu'elles le sont pour l'adulte, et ignorant des phénomènes primitifs du développement, les monstruosité, aussi bien que les simples déformations des membres, sont sous la dépendance d'un état morbide antérieur du système nerveux central. Si cet état morbide arrive lorsque le plan général de l'organisation est réalisé, chez le fœtus, il ne fait qu'influencer la forme des parties, d'où des difformités, le système nerveux provoquant des contractures musculaires avec rétraction consécutive. Si cet état morbide arrive plus tôt, chez l'embryon, il trouble

(1) CH. FÉRÉ, Note sur la résistance de l'embryon de poulet à certaines toxines microbiennes introduites dans l'albumen de l'œuf. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 16 juin 1894, p. 490.

(2) W. BALLANTYNE, Diseases and deformities of the fœtus, an attempt towards a system of ante-natal pathology. Edimbourg, 1894.

l'harmonie préalable de l'ensemble, modifie le développement des organes, entraîne les vices de conformation les plus divers. Or, comme nous le prouverons plus loin par de nombreux exemples, l'observation montre que les faits tératologiques proprement dits ne se produisent que pendant la première période de la vie embryonnaire, alors que les organes ne sont encore constitués que par des cellules homogènes, alors que le système nerveux n'existe encore que comme centres rudimentaires, sans connexions avec des muscles qui, du reste, n'existent pas encore. Comment pouvoir parler de déviations produites par des contractures résultant d'affections convulsives, puisque nous verrons ces déviations du type normal se dessiner avant la formation des organes définitifs, os, muscles et nerfs? Les conceptions de Jules Guérin sont applicables à la pathologie du fœtus, comme à la pathologie infantile; elles ne le sont pas à la pathologie de l'embryon, à la tératologie. A la pathologie du fœtus appartiennent les pieds bots, les luxations congénitales; à la pathologie de l'embryon, c'est-à-dire à la tératologie, appartiennent l'ectromélie, la symélie, etc., qui sont des monstruosité et non des maladies congénitales. De même on a rapproché à tort les hernies congénitales d'avec diverses monstruosité des parois abdominales, thoraciques. Nous verrons, en effet, que trop souvent on a considéré la cœlosomie comme le résultat d'une hernie, qui aurait distendu les parois de la base du cordon ombilical, fait pénétrer les viscères abdominaux dans le sac ainsi formé, et même, en certains cas, aurait complètement détruit ces parois. L'éventration ou cœlosomie serait alors le résultat de la modification pathologique d'une organisation primitivement complète. Or l'observation plus exacte a montré qu'il n'en est rien, que la cœlosomie résulte d'une formation primitive incomplète des parois abdominales, par non-pénétration des lames musculaires, et des couches mésodermiques qui les accompagnent, entre les deux feuillettes (cutané et pleuro-péritonéal), qui constituent primitivement ces parois.

La théorie de Jules Guérin a cependant trouvé récemment un défenseur très autorisé en Delplanque, au sujet d'une étude sur une curieuse difformité congénitale observée dans l'espèce bovine, et connue sous le nom de *veaux à tête de chien, veaux à tête de bouledogue* (*bœufs nata* ou *niata* d'Amérique)⁽¹⁾. Pour Delplanque la déformation en question a pour origine une maladie intra-utérine du système nerveux, maladie paraissant s'identifier avec le tétanos. Nous ne contredisons pas cette conclusion; mais nous nous refusons à voir dans ces faits une production tératologique proprement dite; il s'agit, en effet, de déformation d'organes, dont les premiers rudiments avaient apparu d'une manière normale; les modifications de forme subies par les pièces du squelette, dans les cas en question, leur ont été imprimées, dit l'auteur lui-même (*op. cit.*,

(1) P. DELPLANQUE, Études tératologiques, difformités congénitales produites sur le fœtus par la contraction musculaire; les veaux niatas. Paris, 1885.

p. 65), à l'époque de leur ossification; et, en effet, c'est au cours du troisième mois, ou même dans le quatrième, que paraît remonter l'invasion de l'affection tétanique en question. Il ne s'agit donc plus de processus tératogénique de l'embryon, mais de maladie du fœtus, selon la distinction que nous avons tenu à préciser nettement dès le début. Il est vrai que les conditions spéciales de la vie fœtale donnent lieu ici à des considérations intéressantes: comme le fait remarquer Delplanque, les sujets adultes atteints de tétanos succombent le plus souvent à l'asphyxie causée par l'immobilisation des parois thoraciques, tandis que le fœtus, qui n'a pas à faire usage de son appareil respiratoire pulmonaire, se trouve à l'abri de cette cause de mort, et que, par suite, chez lui, l'affection peut durer et modifier profondément les organes. Mais, de même, nous voyons que, chez le fœtus atteint de variolè, par le fait que la peau est incessamment baignée par le liquide amniotique, les pustules n'ont pas les mêmes caractères que si elles se développaient à l'air libre, et offrent sur la peau le même aspect que celles qui viennent sur les muqueuses. Cet exemple montre bien que la pathologie du fœtus a quelques caractères qui la distinguent de celle de l'adulte; mais il montre surtout, avec les faits étudiés par Delplanque, qu'il faut bien distinguer les maladies du fœtus d'avec les troubles d'évolution de l'embryon, ces derniers seuls méritant le titre de faits tératologiques proprement dits.

On pourrait nous objecter qu'on a constaté un état pathologique des centres nerveux, en concordance avec certaines malformations; ainsi, dans nombre de cas d'ectromélie, on a trouvé une atrophie de la substance grise de la partie de la moelle d'où partent les nerfs destinés au membre non développé. Mais les rapports de causalité ont été ici inverses de ce qu'on avait supposé *a priori*. C'est l'absence du membre qui a déterminé l'atrophie du centre médullaire correspondant. Une intéressante observation de Troisier en donnait déjà la preuve⁽¹⁾; une observation plus récente de G. Sperino⁽²⁾ en fournit la démonstration complète: dans ce cas, en effet, il s'agissait d'un monstre ectromèle trouvé au troisième jour de l'incubation, chez un oiseau; or la moelle épinière, en voie de formation, ne présentait aucune anomalie; si donc, plus tard, chez l'adulte, l'ectromélie s'accompagne d'atrophie médullaire, c'est que cette atrophie est le résultat de l'absence du membre par non-développement ou par amputation congénitale, et l'état de la moelle est ici du même ordre que celui signalé par Vulpian⁽³⁾, à la suite de la section des nerfs d'un membre.

Puisque nous parlons des théories qui ont attribué l'ectromélie à une

(1) F. TROISIER, Note sur l'état de la moelle épinière dans un cas d'hémimélie unithoracique. *Arch. de physiol.*, 1872, IV, p. 72.

(2) G. SPERINO, Contributo allo studio dei rapporti fra lo sviluppo degli arti e quello dei centri nervosi. *Giornale della r. Acad. di medicina*, 1892, n° 2.

(3) VULPIAN, Influence de l'abolition des fonctions des nerfs sur la région de la moelle épinière qui leur donne origine. *Arch. de physiol.*, 1868, p. 443. — BOCHFONTAINE, Ectromélie unithoracique chez une chienne; atrophie de l'omoplate et de la moelle cervicale du côté correspondant. *Arch. de physiol.*, 1881, p. 286.